



T. C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMOTERAPİDE SIKLIKLA KULLANILAN
PAKLİTAKSEL'İN SIÇANLARDA OLUŞTURDUĞU KALP
TOKSİSİTESİ ÜZERİNE PARTENOLİD'İN TEDAVİ EDİCİ
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UFUK KUŞKUN

DOKTORA TEZİ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

ORDU 2024

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan ve kullanılan intihal tespit programının sonuçlarına göre; bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

UFUK KUŞKUN

Bu çalışma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün B-2306 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

KEMOTERAPİDE SIKLIKLA KULLANILAN PAKLİTAKSEL'İN SIÇANLARDA OLUŞTURDUĞU KALP TOKSİSİTESİ ÜZERİNE PARTENOLİD'İN TEDAVİ EDİCİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UFUK KUŞKUN

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ, 77 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Hasan SEVGİLİ)

(İKİNCİ TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Harun BUDAK)

Bu tez çalışmasında, Gümüşdüğüme (*Tanacetum parthenium*) L. bitkisinin aktif bileşeni olan partenolid (PTL)'in, antikanser ilaç olarak birçok kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan paklitaksel (PTX)'in oluşturduğu kardiyotoksisite üzerine terapötik etkisinin gen ve protein düzeylerinde araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 48 adet erkek sıçan (*Sprague-Dawley*), her grupta 8'er hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır. 1.grup kontrol grubu, bu gruptaki hayvanlara herhangi bir müdahale yapılmamıştır. 2. gruba kümülatif dozu 8 mg/kg olacak şekilde PTX uygulanmıştır. 3. grup sham grubu olarak adlandırılmış ve bu gruba tedavi edici etkisi değerlendirilen PTL'nin çözücüsü olarak kullanılan DMSO uygulanmıştır. 4, 5 ve 6. gruplar ise tedavi gruplarıdır. Bu gruplara 8 mg/kg PTX tek doz uygulanmış ve daha sonra 14 gün süreyle sırasıyla 1 mg/PTL, 2 mg/kg PTL ve 4 mg/kg PTL olacak şekilde tedavi uygulanmıştır. Son doz PTL alındıktan sonra sıçanlar kurban edilmemiş ve kalp dokularında antioksidan metabolitlerden redükte glutatyon (GSH)'un ve lipid peroksidasyonu (LPO) belirteci malondialdehit (MDA) 'in kantitatif miktarı spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Ek olarak DNA hasar göstergesi 8-hidroksi- deoksiguanozin(8-OHdG), inflamasyon belirteçleri uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz (COX-2) proteinlerinin seviyelerindeki değişiklikler immünohistokimyasal analiz ile belirlenmiş ve PTX tedavisinin neden olduğu kardiyak doku hasarının tedavisinde PTL'nin etkisini araştırmak için histopatolojik hematoksilen-eozin (H&E) boyaması da yapılmıştır. Bu yöntemle kalp dokularında hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu değişiklikleri değerlendirilmiştir. Her bir gruptaki kalp dokularında antioksidan sistem bileşenlerinden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR)'ın enzim aktivite ve gen ekspresyon seviyeleri ölçülerek gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışma sonucu elde edilen veriler değerlendirildiğinde antioksidan sistem bileşenleri GSH ve MDA değerlerinin PTX ile oksidatif hasar yönünde değiştiği ve PTL ile normal seviyesine gelebildiği görülmüştür. Patolojik değerlendirmede PTX ile oluşan hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonlarının PTL ile iyileşme gösterdiği, DNA hasar göstergesi 8-OHdG ile inflamasyon belirteçleri İNOS ve COX-2'nin de PTL ile normale yaklaştığı belirlenmiştir. Aynı zamanda antioksidan enzimleri gen ve protein seviyesinde incelendiğinde partenolidin, paklitaksel kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı oldukça yüksek terapötik etki gösterdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan sistem, Ekspresyon, Enzim aktivitesi, Kanser, Kardiyotoksisite, Paklitaksel, Partenolid.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF PARTHENOLIDE ON HEART TOXICITY IN RATS CAUSED BY PACLITAXEL FREQUENTLY USED IN CHEMOTHERAPY

UFUK KUŞKUN

**ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES**

MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS

PHD THESIS, 77 PAGES

(SUPERVISOR: Prof. Dr. Hasan SEVGİLİ)

(CO-SUPERVISOR: Prof. Dr. Harun BUDAK)

In this thesis, it is aimed to investigate the therapeutic effects of parthenolide (PTL), an active component of Feverfew (*Tanacetum parthenium*) L., on the cardiotoxicity induced by paclitaxel (PTX), a widely used anticancer drug in various cancer treatments, at the gene and protein levels. For this purpose, 48 male rats (Sprague-Dawley) were divided into 6 groups with 8 animals in each group. The 1st group was the control group, and no intervention was made on the animals in this group. The 2nd group received a cumulative dose of 8 mg/kg PTX. The 3rd group, called the sham group, received DMSO, which is the solvent of PTL evaluated for its therapeutic effect. The 4th, 5th, and 6th groups were the treatment groups. These groups received a single dose of 8 mg/kg PTX and subsequently underwent a 14-day treatment with 1 mg/kg PTL, 2 mg/kg PTL, and 4 mg/kg PTL, respectively. After the last PTL dose, the rats were sacrificed, and the quantitative amounts of the antioxidant metabolite reduced glutathione (GSH) and the lipid peroxidation marker malondialdehyde (MDA) in the heart tissues were examined spectrophotometrically. Additionally, changes in the levels of the DNA damage marker 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), and inflammation markers inducible nitric oxide synthase (iNOS) and cyclooxygenase (COX-2) proteins were determined by immunohistochemical analysis. Hematoxylin-eosin (H&E) staining was also performed to investigate the effect of PTL in treating cardiac tissue damage induced by PTX, evaluating hemorrhage and mononuclear cell infiltration changes in the heart tissues. The enzyme activity and gene expression levels of antioxidant system components superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione S-transferase (GST), and glutathione reductase (GR) were measured and compared among the groups.

The data obtained from the study indicate that the values of antioxidant system components GSH and MDA changed in the direction of oxidative damage with PTX and returned to normal levels with PTL treatment. Pathological evaluation revealed that hemorrhage and mononuclear cell infiltration caused by PTX showed improvement with PTL. Additionally, the DNA damage marker 8-OHdG and the inflammation markers iNOS and COX-2 approached normal levels with PTL treatment. Furthermore, when antioxidant enzymes were examined at the gene and protein levels, it was observed that parthenolide exhibited a significantly high therapeutic effect against paclitaxel-induced cardiotoxicity.

Keywords: Antioxidant System, Cancer, Cardiotoxicity, Enzyme Activity, Expression, Paclitaxel, Parthenolide.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı B-2306 numaralı proje ile destekleyen Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Tez konumun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi ve yazımı esnasında her zaman yanımda olan başta danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Hasan SEVGİLİ ve Prof. Dr. Harun BUDAK'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Tez çalışmalarımın tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emine TORAMAN'a ayrıca teşekkür ederim. Histopatolojik ve immunohistokimyasal analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa ÖZKARACA'ya, veri analizleri ve tez yazım sürecindeki sınırsız desteklerinden dolayı mesai arkadaşım Öğr. Gör. Dr. Ayşe Kübra DEMİREL'e, laboratuvar çalışmalarımızın yürütülmesindeki desteklerinden dolayı Öğr. Gör. Berna HUKKAMLI'ya, Atatürk Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü hocalarım ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Aynı zamanda, manevi desteklerini her an üzerimde hissettiğim babam, annem, eşim, çocuklarım ve ablama bu süreçteki sabırlarından ve anlayışlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÇİZELGE LİSTESİ	IX
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	X
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Kanser	5
2.2 Kanserin Tedavisi.....	6
2.3 Kemoterapi.....	7
2.4 Mitotik İnhibitörler	8
2.4.1 Önemli Mitotik İnhibitörler ve Kardiyotoksik Yan Etkileri	10
2.5 Paklitaksel	10
2.5.1 Paklitaksel'in Etki Mekanizması	11
2.5.2 Paklitaksel'in Klinik Kullanım ve Yan Etkileri	11
2.5.3 Paklitaksel'in Kardiyotoksik Yan Etkileri	12
2.6 Kardiyotoksik İlaçlara Karşı Koruyucu Fitoterapötikler	13
2.6.1 Bazı Koruyucu Fitoterapötikler ve Etki Mekanizmaları	13
2.7 Partenolid	14
2.7.1 Partenolidin Etki Mekanizmaları	15
2.8 Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres	16
2.9 Antioksidan Sistem	16
2.9.1 İndirgenmiş Glutasyon (GSH).....	16
2.9.2 Katalaz (CAT).....	17
2.9.3 Süperoksit Dismutaz (SOD).....	17
2.9.4 Glutasyon Peroksidaz (GPX).....	17
2.9.5 Glutasyon S-Transferaz (GST).....	17
2.9.6 Glutasyon Redüktaz (GR)	18
2.10 İnflamasyon.....	18
3. MATERYAL ve YÖNTEM	20
3.1 Deney Hayvanları ve Kalp Hasarı Modelinin Oluşturulması	20
3.1.1 Deney Hayvanlarının Temini	20
3.1.2 Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Model Oluşturulması	20
3.2 Toplam GSH ve LPO Tayini için Biyokimyasal Analizler (Hipotez I Testi).....	22
3.2.1 Doku Homojenizasyonu.....	22
3.2.2 Bradford Yöntemiyle Protein Tayini	22
3.2.3 Antioksidan İlişkili Bazı Metabolitlerin Ölçümü.....	22
3.2.3.1 Toplam Glutasyon (GSH) Ölçümü.....	22
3.2.3.2 Lipid Peroksidasyonu (LPO) Ölçümü.....	23
3.3 DNA Hasarı ve İnflamasyonun İmmunohistokimyasal Yöntem ile Belirlenmesi (Hipotez II testi).....	24
3.4 Doku Hasar Tespitinde Histopatolojik Yöntem (Hipotez III testi).....	25

3.5 Patolojik Çalışmaların İstatistiksel Analizi	25
3.6 Antioksidan Enzimlerin Kantitatif Gen Ekspresyonu Analizleri (Hipotez IV Testi)	25
3.6.1 Total RNA izolasyonu.....	25
3.6.2 cDNA Kütüphanesinin Hazırlanması.....	26
3.8.3 Primer Dizaynı	27
3.6.4 Kantitatif Gen Ekspresyonu (RT- qPCR).....	32
3.7 Antioksidan Enzimlerin Enzim Aktivitelerinin Ölçümü.....	32
3.7.1 SOD (Süperoksit Dismutaz).....	33
3.7.2 CAT (Katalaz).....	33
3.7.3 GPX (Glutasyon peroksidaz).....	33
3.7.4 GR (Glutasyon redüktaz).....	34
3.7.5 GST (Glutasyon S- transferaz)	34
3.8 İstatistiksel Analiz	35
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	36
4.1 Antioksidan İlişkili Bazı Metabolitlerin Ölçümü.....	36
4.1.1 Toplam Glutasyon (GSH).....	36
4.1.2 Lipid Peroksidasyonu (LPO)	36
4.2 Hematoksilen & Eozin boyama (H&E) ile Histopatolojik Değerlendirme	37
4.3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları.....	39
4.3.1 8-Hidroksi Deoksiguanozin (8-OHdG) İmmünopozitiflik Sonuçları	39
4.3.2 İndüklenebilir Nitrikoksit Sentetaz (İNOS) İmmünopozitiflik Sonuçları.....	40
4.3.3 Siklooksijenaz (COX-2) İmmünopozitiflik Sonuçları	41
4.4 Real-Time PCR Uygulaması ile Kantitatif Gen Ekspresyonu Analizleri	42
4.4.1 Süperoksit Dismutaz (<i>Sod</i>).....	42
4.4.2 Katalaz (<i>Cat</i>).....	42
4.4.3 Glutasyon redüktaz (<i>Gr</i>).....	43
4.4.4 Glutasyon Peroksidaz (<i>Gpx</i>).....	44
4.4.5 Glutasyon S-transferaz (<i>Gst</i>)	44
4.5 Antioksidan İlişkili Enzimlerin Aktivitelerinin Ölçümü.....	45
4.5.1 Süperoksit Dismutaz (SOD).....	45
4.5.2 Katalaz (CAT).....	46
4.5.3 GR.....	46
4.5.4 Glutasyon Peroksidaz (GPX).....	47
4.5.5 Glutasyon S-transferaz (GST)	48
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	49
6. KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Kanser Vaka Sayıları 2022	5
Şekil 2.2 Kanser Bağlı Ölüm Sayıları 2022.....	6
Şekil 2.3 Kanser Tedavi Yöntemleri.....	6
Şekil 2.4 Paklitakselin Kimyasal Yapısı.....	10
Şekil 2.5 Partenolidin Kimyasal Yapısı	15
Şekil 3.1 Deney Hayvanlarına İntraperitoneal Paklitaksel Uygulanması.....	21
Şekil 3.2 Deney Grupları (Soldan sağa sırasıyla kontrol grubu, paklitaksel (PTX) grubu, sham grubu, 1-2-4 mg/kg partenolid (PTL) grupları)	21
Şekil 3.3 Primerleri Dizayn Etmek için Kullanılan NCBI Veritabanı.....	27
Şekil 3.4 Primer Dizaynı için Kullanılan Organizma Seçim ve İlgili Genin Temel Özelliklerini Gösteren NCBI Sayfası	27
Şekil 3.5 Organizma Seçim ve İlgili Genin Temel Özelliklerini Gösteren Sayfa	28
Şekil 3.6 Ayrıntılı Sekans Bilgileri.....	28
Şekil 3.7 Sod 1 Genine ait Kodlanan ve Kodlanmayan Bölgeleri Gösteren Veritabanı	29
Şekil 3.8 Primer Dizaynını Yapmak İçin Kullanılan Primer3 Programı.....	29
Şekil 3.9 Dizayn Edilecek Primerlere Ait Bilgiler Bölümü	30
Şekil 3.10 Dizayn Edilen Primere Ait Bilgilerin Yer Aldığı Sayfa	30
Şekil 3.11 Gen Sekansı Homolojisinin Kontrol Edildiği Organizmaya Özgü Blast Sayfası	31
Şekil 3.12 Dizayn Edilen Primerlerin Homolojilerinin Kontrol Edildiği Blastlama Sayfası.....	31
Şekil 4.1 Gruplar Arası GSH Seviyeleri	36
Şekil 4.2 Gruplar Arası MDA Seviyesi	37
Şekil 4.3 Kalp Dokusunda Gruplar Arası Hemoraji Ve MNHI Değerlendirmesi için H&E Boyaması.....	38
Şekil 4.4 Grupların Hemoraji ve MNHI Açısından Değerlendirilmesi	38
Şekil 4.5 Kalp Dokusunda Gruplar Arası 8-OHdG Değerlendirmesi için İmmünohistokimya Boyaması.....	39
Şekil 4.6 Gruplar Arası 8-OHdG İmmünopozitiflik Sonuçları	39
Şekil 4.7 Kalp Dokusunda Gruplar Arası İNOS Değerlendirmesi İçin İmmünohistokimya Boyaması.....	40
Şekil 4.8 Gruplar Arası İNOS İmmünopozitiflik Sonuçları	40
Şekil 4.9 Kalp Dokusunda Gruplar Arası COX-2 Değerlendirmesi İçin İmmünohistokimya Boyaması.....	41
Şekil 4.10 Gruplar Arası COX-2 İmmünopozitiflik Sonuçları.....	41
Şekil 4.11 Gruplar Arası Sod Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi	42
Şekil 4.12 Gruplar Arası Cat Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi.....	43
Şekil 4.13 Gruplar Arası Gr Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi.....	43
Şekil 4.14 Gruplar Arası Gpx Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi.....	44
Şekil 4.15 Gruplar Arası Gst Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi.....	45
Şekil 4.16 Gruplar Arası SOD Enzim Aktivitesi Seviyeleri.....	45
Şekil 4.17 Gruplar Arası CAT Enzim Aktivitesi Seviyeleri.....	46
Şekil 4.18 Gruplar Arası GR Enzim Aktivitesi Seviyeleri	47

Şekil 4.19 Gruplar Arası GPX Enzim Aktivitesi Seviyeleri.....	47
Şekil 4.20 Gruplar Arası GST Enzim Aktivitesi Seviyeleri	48



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1	Kemoterapi İlaçlarının Biyokimyasal Sınıflandırılması.....	8
Çizelge 3.1	Deney Grupları ve Grupların Uygulama Dozları	21
Çizelge 3.2	Bradford Yöntemi ile Protein Tayini Miktarları.....	22
Çizelge 3.3	GSH Standart Oluşturma	23
Çizelge 3.4	Standart Eğri Hazırlanışı.....	23
Çizelge 3.5	GSH Ölçümü için Kullanılan Miktarlar	23
Çizelge 3.6	MDA Ölçümü için Pipetleme Prosedürü.....	24
Çizelge 3.7	Standart Eğri İçin Kullanılan Miktarlar.....	24
Çizelge 3.8	BioLabs E6300S Kit Protokolü	26
Çizelge 3.9	Gen Ekspresyon Profilleri İncelenecek Genler İçin Dizayn Edilen Primerlerin Listesi	31
Çizelge 3.10	q PCR Reaksiyon Karışımının Hazırlanması	32
Çizelge 3.11	q PCR Analizinde Kullanılan Sıcaklık ve Döngü Parametreleri.....	32
Çizelge 3.12	SOD Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü.....	33
Çizelge 3.13	CAT Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü.....	33
Çizelge 3.14	GPX Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü.....	34
Çizelge 3.15	GR Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü	34
Çizelge 3.16	GST Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü	34
Çizelge 4.1	Hematoksilen- Eozin (H&E) ile Boyanan Kalp Dokularında Gruplar Arasındaki Farklılıklar	37

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

%	: Yüzde
(NH ₄) ₂ SO ₄	: Amonyum Sülfat
°C	: Santigrat Derece
µL	: Mikro Litre
BSA	: Sığır Serum Albümin
C ₅ H ₄ N ₄ O ₂	: Ksantin
CaCO ₃	: Kalsiyum Karbonat
CAT	: Katalaz
cDNA	: Komplementer DNA
CDNB	: 2,4-Dinitroklorobenzen
cm	: Santimetre
Cox-2	: Siklooksijenaz-2
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DTT	: Ditiotreitol
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
GSSG	: Yükseltgenmiş Glutasyon Disülfid
GST	: Glutasyon S-Transferaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HCl	: Hidroklorik Asit
KH ₂ PO ₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
KOH	: Potasyum Hidroksit
L	: Litre
M	: Molar
MDA	: Malondialdehit
mM	: Milimolar
mmol/L	: Milimol/Litre
Mn	: Manganez
mRNA	: Mesajcı RNA
Na ₂ CO ₃	: Sodyum Karbonat
Na ₃ PO ₄	: Sodyum Fosfat
NADPH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adanin Dinükleotid Fosfat
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NBT	: Nitro Mavi Tetrazolyum Klorür
nm	: Nanometre
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTL	: Partenolid
PTX	: Paklitaksel
qPCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı (Revolutions Per Minute)
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat

SOD	:	Süperoksit Dismutaz
TAE	:	Tris, Asetik Asit, EDTA
TBA	:	Tiyobarbitürik Asit
U/mL	:	Unit/Mililitre
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
µmol/L	:	Mikromol/Litre



1.GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırayı almaktadır (Addington ve Freimer, 2016). Hastalar ve yakınları açısından düşünüldüğünde bu hastalık toplumsal bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ekonomik, psikolojik ve sosyal açıdan her yıl milyonlarca insanı etkilemektedir ve bu da kanserin küresel sağlık üzerindeki büyük etkisini ve bu hastalığın önemini göstermektedir (Hausman, 2019). Bu dramatik durum kanserle mücadelenin önemli bir ilgi konusu olmasına sebep olmaktadır (Özdemir ve ark., 2017). Kanserde kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi, cerrahi, moleküler tedaviler gibi birçok tedavi yöntemi vardır ve bu tedaviler bazen birlikte de uygulanabilir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi en çok kullanılan geleneksel yöntemlerdir (Terrero ve Li, 2004).

Sistemik kemoterapi, hemen her hücreye ulaşabilme yeteneği nedeniyle yaygın malign hastalıkların tedavisinde temel tedavi seçeneği olarak kabul edilmekte ve kemoterapötik ajanlar, kanser hücrelerinin büyümesini, yayılmasını, metastaz yapmasını ve hastada ölümcül sonuçlara yol açmasını engellemekte önemli klinik faydalar sağlamaktadır (Schirmacher, 2019; Chandraprasad ve ark., 2022). Ancak, bu ilaçlar sağlıklı hücrelere de zarar verebilir ve bu durum organizmada oldukça hızlı bölünen epitel hücreleri, üreme hücreleri ve kemik iliği hücreleri üzerinde olumsuz etkiler yaratarak istenmeyen yan etkilere yol açabilirler (Pearce ve ark., 2017). Bu yan etkiler, semptomatik olarak tespit edilebilen ağrı, yorgunluk, bulantı ve kusma, uyku bozuklukları, bağışıklık sistemi sorunları ve duygudurum değişiklikleri gibi çeşitli şekillerde ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi ilaçlarının yan etkileri kişiden kişiye farklılık gösterebilir ve kullanılan ilaçların türüne, dozuna ve tedavi süresine bağlı olarak değişebilir (Anand ve ark., 2023).

Hücre bölünmesinin mitoz aşamasını hedef alarak hücre proliferasyonunu durduran paklitaksel, dosetaksel, vinkristin gibi mitotik inhibitörler mikrotübül polimerizasyonunu veya depolimerizasyonunu inhibe ederek akciğer, meme, prostat gibi birçok kanser türünün tedavisinde başarılı olan ilaçlardır (Dumontet ve Jordan, 2010; Wen ve ark., 2016). İlk olarak Pasifik porsuk ağacından (*Taxus brevifolia*) izole edilen paklitaksel meme kanseri (Li ve ark., 2020), yumurtalık kanseri (Zhou ve ark.,

2020), akciğer kanseri (Wang ve ark., 2021), pankreas kanseri (Faruque ve ark., 2022), kaposi sarkomu (Paksoy ve ark., 2023) tedavilerinde tek başına veya kombine ilaçlarla sıklıkla kullanılmaktadır. Paklitaksel, mikrotübüllerin polimerizasyonunu stabilize ederek hücre bölünmesini durdurmakta ve bu şekilde tümör hücrelerinin ölmesini sağlamaktadır. (Basu ve ark., 2018; Falchook ve ark., 2019; Sideris ve ark., 2016; Baird ve ark., 2010). Aynı zamanda sağlıklı hücrelerin zarar görmesine de sebep olduğundan birçok yan etkiye sahiptir (Wang ve ark., 2022). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırarak sitotoksosite üretmekte ve böylece oksidatif stresi indüklemektedir (Meshkini ve Yazdanparast 2012; Ilinskaya ve ark., 2015). Mikrotübüllerin dinamik dengesinin bozulması, hücre içi taşıma süreçlerini ve hücrel homeostazı etkileyerek kardiyotoksositeye katkıda bulunabilir (Jordan ve Wilson, 2004). Kanseri hücrelerinde olduğu gibi kardiyomiyositlerde de apoptotik (programlanmış hücre ölümü) yolağı aktive edebilir. Bu durum, kalp dokusunda hücre kaybına ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir (Minotti ve ark., 2004). Paklitakselin kardiyomiyositler üzerinde oluşturduğu bu toksik etkiler, tedavi sürecinde ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle iletim blokları, sinüs bradikardisi, bradikardi, ventriküler taşikardi ve iskemik belirtiler gibi kardiyak komplikasyonlara neden olmaktadır (Joshi ark.,2021; Chaulin ve ark., 2020). Kardiyotoksosite yönetimi ve takibi oldukça zorlu süreçler içerir (Kim ve ark., 2024). Bu durum, ilaç kullanımının durdurulması veya dozunun düşürülmesi sebebiyle kanser tedavisinin süresini ve etkinliğini olumsuz yönde etkileyerek hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir.

Antikanser ilaçların yan etkilerini önlemek için doğal terapötikler üzerine birçok araştırma bulunmaktadır (Chen ve ark., 2013; Zhai ve ark., 2024). Bu durum bitkilerin ve biyoaktif bileşenlerinin önemini göstermektedir (Liu ve ark., 2021; Alzandi ve ark., 2021). Ayrıca fitokimyasalların, kanser hastalarında tedavi etkinliğini arttırmak ve advers reaksiyonların görülme sıklığını azaltmak için klinik olarak yararlı olabileceği söylenebilir (Choudhari, 2019). Bu nedenle, paklitakselin antitümör aktivitesini artıran veya toksisitesini azaltan biyoaktif bileşenlerin araştırılması cazip alternatiflerdir (Meng ve ark., 2016; Zhao ve ark., 2021). Birçok alternatif tedavi yönteminde sıklıkla kullanılan partenolid (PTL) antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinen bir fitokimyasaldır (Pittler ve Ernst, 2004; Saranitzky,

2009; Pareek, 2011; Bahabadi ve ark., 2017; Baskaran ve ark., 2018). Gümüşdüğme (*Tanacetum Parthenium*) L. bitkisinin etken maddesidir.

Partenolidin kanser ile oluşan ajiyogenez inhibisyonu (Tian ve ark., 2020), antitümör aktivitesi nedeni ile birçok onkolojik tedavide kombine olarak kullanımı (Carlisi ve ark., 2022), kimyasal yapısı ve biyoaktivitesine dair yapılan çalışmalar (Freund ve ark., 2020), nöropatik ağrı üzerine tedavi edici etkileri (Toraman ve ark., 2023) gibi birçok alanda kullanımı ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen paklitaksel ile oluşan kalp toksisitesi üzerine etkileri ile ilgili çalışma olmayışı bu tezin özgünlüğünü göstermektedir. Bu tez kapsamında, sıçanlarda paklitaksel ile oluşturulan kalp toksisitesine karşı partenolidin terapötik etkisinin olup olmadığı gen ve protein seviyelerinde araştırılmış, elde edilen veriler ile kanser tedavi süreçlerinde ilaca bağlı olarak oluşan kardiyovasküler problemlerin, yaşam kalitesi düşüşünün, efektif doz kullanılamaması veya tedavinin sonlandırılması gibi olumsuz etkilerin minimize edilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Bu amacımıza ulaşmak için tez çalışmamızda gerçekleştirilen hedefler aşağıdaki gibidir;

1- Kalp dokularında paklitaksel aracılıklı oksidatif hasar oluşup oluşmadığını ve partenolidin oksidatif hasarın giderilmesi üzerine etkisini değerlendirmek için toplam Glutasyon (GSH) seviyelerinin ve Lipid Peroksidaz (LPO) seviyelerinin spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu hedef için alternatif hipotez, PTX kullanımı ile azalacak GSH ve artan MDA düzeylerinin PTL uygulaması ile normal seviyesine geleceğidir.

2- Artan oksidatif stres sonucu PTX ile kalp dokularında DNA hasarı oluşup oluşmadığını gösterebilmek ve PTL uygulamasının varsa bu hasarın giderilmesi üzerine etkilerini değerlendirmek için DNA hasar göstergesi 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) ve inflamasyon göstergeleri Uyarılabilir Nitrik oksit sentaz (İNOS) ve Siklooksijenaz (COX-2) antikorları ile immünohistokimyasal olarak boyanarak ışık mikroskobu ile incelenmesi hedeflenmiştir. Bu hedef için alternatif hipotez, PTX kullanımı ile artacak DNA hasarı ve inflamasyonun PTL ile azalacağıdır.

3- Oluşan bu DNA hasarı ve inflamasyonun doku hasarına etkilerini değerlendirmek için sıçanlardan elde edilen kalp dokularının Hematoksilen-Eozin

(H&E) boyanarak patolojik olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Bu hedefte ele alınacak alternatif hipotez, PTX uygulaması ile artacak hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu seviyelerinin PTL uygulaması ile azalacağıdır.

4- PTX uygulanan gruptaki oksidatif stres oluşumunun antioksidan sistem enzimlerinin aktivite ve gen seviyesindeki ekspresyonlarını değiştirebileceği ve PTL uygulamasının bu değişen aktivite ve gen ekspresyon seviyelerini kontrol grubu ile aynı seviyeye getireceği bir diğer alternatif hipotezdir. Bu hipotezi sınamak için;

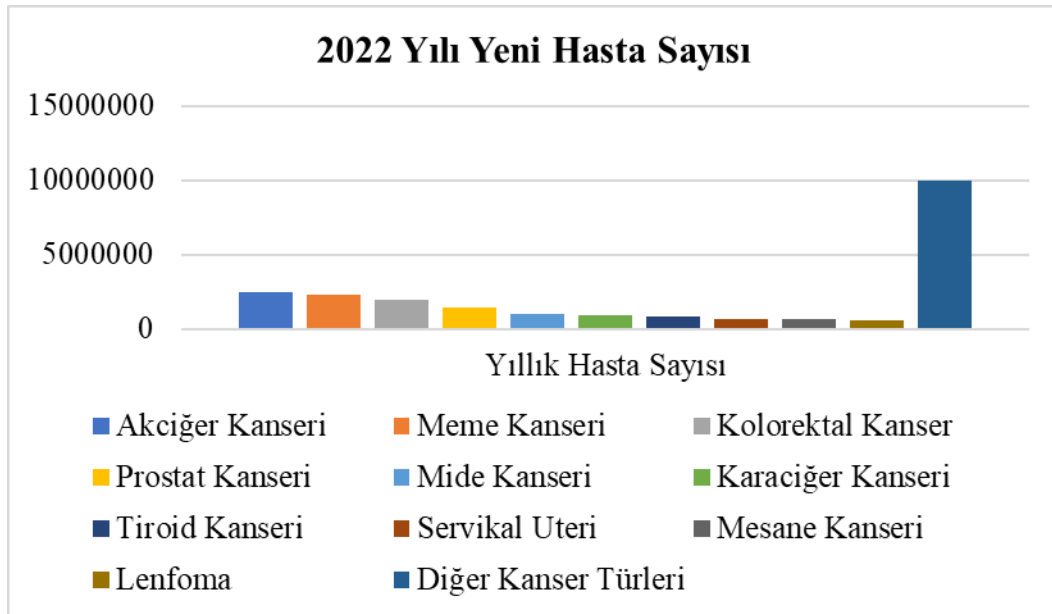
- a- Gen seviyesinde *Cat*, *Sod*, *Gpx*, *Gst*, *Gr* genlerinin ekspresyon seviyelerindeki kantitatif değişimin Real Time-PCR ile ölçülmesi,
- b- CAT, SOD, GPX, GST, GR enzimlerinin spesifik aktivitelerinin spektrofotometre ile ölçülmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kanser

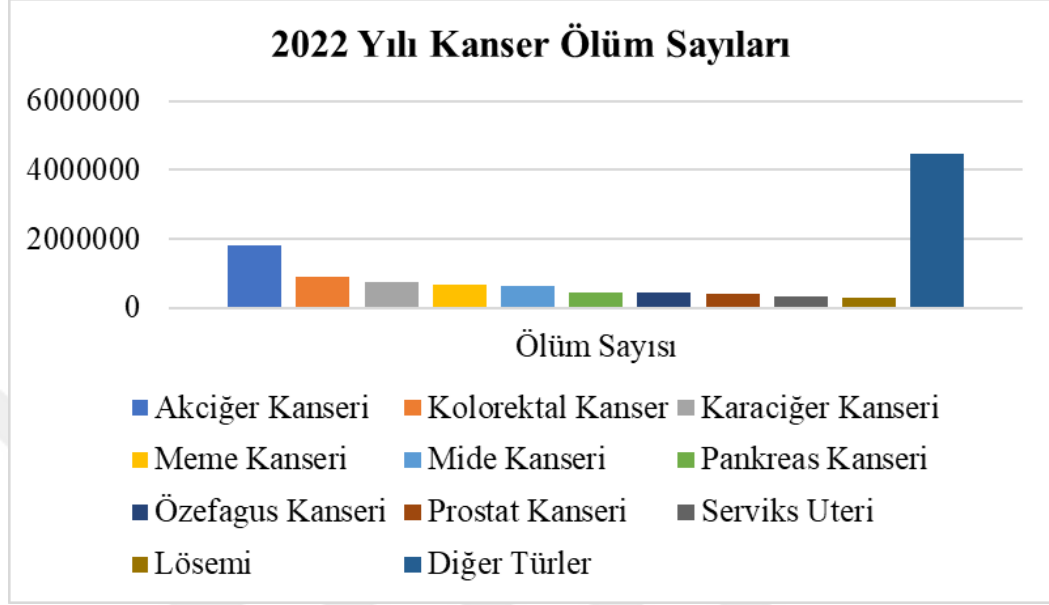
Kanser, anormal büyüme ve bölünme ile karakterize hücrelerin, kontrolsüz çoğalması ile hemen hemen vücudun her bölümünü etkileyebilen ve tedavi için farklı stratejiler gerektiren onlarca alt tipe sahip ölümcül hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır (Hausman, 2019). Bu durum, gen ve protein ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Genlerdeki mutasyonlar, translokasyonlar, amplifikasyonlar, silinmeler ve diğer anormallikler bu süreci tetiklemektedir (Hanahan ve Weinberg, 2011). Normal dokularda hücre çoğalması ve ölümü dengede iken, kanserli dokularda bu denge bozulur ve hücre çoğalması artmaktadır. Sonuç olarak, sağlıklı hücreler istilacı tümör hücrelerine dönüşür ve bu hücreler kan ve lenfatik sistemler yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Bu durum tedavi edilmezse ciddi hastalıklara ve ölüme yol açmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2024 yılında hazırlanan rapora göre 2022 yılında farklı kanser türlerinin dünya genelinde görülme sıklığı akciğer, meme ve kolorektal kanserlerdir. Toplamda, dünya genelinde 19.976.499 yeni kanser vakası olduğu belirtilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Kanser Vaka Sayıları 2022 (WHO 2024)

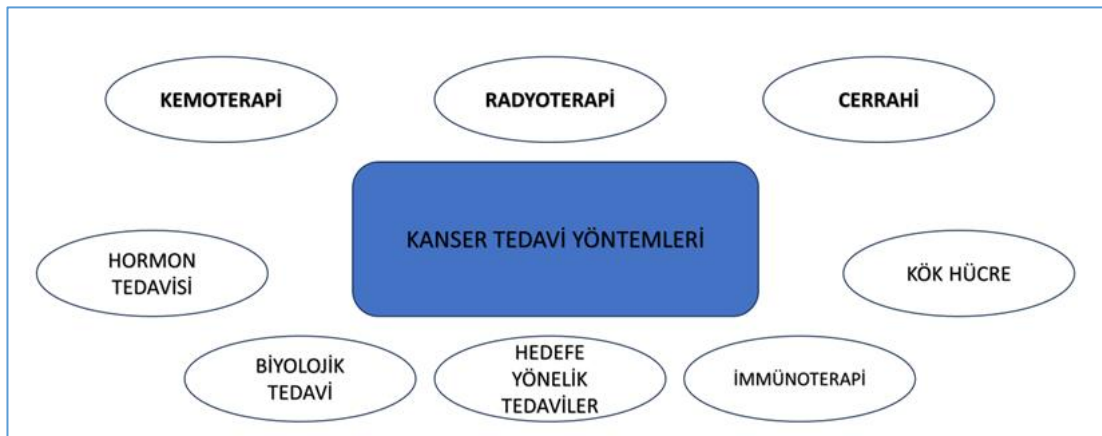
Ölüm oranlarına bakıldığında akciğer, kolorektal ve karaciğer kanserleri ilk üç sıradadır ve kansere bağlı toplam ölüm sayısı 9.743.832 olarak bildirilmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Kanser Bağlı Ölüm Sayıları 2022 (WHO 2024)

2.2 Kanserinin Tedavisi

Kanser tedavisi, hastalığın türü, evresi, hastanın genel sağlık durumu ve bireysel genetik özellikleri gibi birçok faktöre bağlı olarak çeşitlenir. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan ana yöntemler cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, hormonal tedavi ve kök hücre nakli olarak sıralanabilir (Şekil 2.3). Bu yöntemler sıklıkla bir arada kullanılarak kombine tedavi stratejileri geliştirilmektedir (Viale, 2020; Sung ve ark., 2020).



Şekil 2.3 Kanser Tedavi Yöntemleri (Carneiro ve Deiry, 2020)

Bu yöntemlerden özellikle kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi hem etkinlikleri hemde daha uzun süredir kullanılan yöntemler olmaları sebebiyle oldukça geliştirilmiş etkili tedavi yöntemleridir (Terrero ve Li, 2004). Cerrahi tümörün ve çevresindeki kanserli dokunun cerrahi olarak çıkarılması, özellikle lokalize ve erken evre kanserlerde en etkili tedavi yöntemidir (Edge ve ark., 2010). Cerrahinin amacı, kanser hücrelerinin tamamen çıkarılarak hastalığın yayılmasını önlemektir. Ancak, cerrahi her zaman mümkün olmayabilir; özellikle metastatik veya iç organlarda yer alan tümörlerde cerrahi müdahale sınırlı kalmaktadır (Sugarbaker, 2005). Yüksek enerjili radyasyon kullanarak kanser hücrelerini öldürmeyi hedefleyen radyoterapi DNA hasarına yol açarak hücre bölünmesini durdurur ve hücre ölümünü tetiklemektedir (Hall ve Giaccia, 2012). Radyoterapi, genellikle cerrahi müdahale sonrası kalan kanser hücrelerini yok etmek için adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, palyatif amaçlarla, ağrı ve diğer semptomların yönetiminde de kullanılabilir (Delaney ve ark., 2005). Kemoterapi, kanser hücrelerinin hızlı bölünmesini hedefleyen kimyasal ilaçların kullanılmasıdır. Bu ilaçlar, hücre döngüsünün çeşitli aşamalarında etkili olarak kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmaktadır (Chabner ve Roberts, 2005). Kemoterapi, genellikle sistemik bir tedavi olup vücudun her yerine etki etmektedir. Bu nedenle, metastatik kanserlerde özellikle etkilidir (DeVita ve ark., 2011).

2.3 Kemoterapi

Gün geçtikçe artan çalışmalar sistematik ve hedefe yönelik yaklaşımların kanser tıbbının geleceği olacağını düşündürse de kemoterapi, hastaların fiziksel ve ruhsal sağlığı üzerindeki yan etkilerine rağmen en çok tercih edilen tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir (Anand ve ark., 2023). Kemoterapi ilaçları, kanser hücrelerinin büyüme ve bölünme süreçlerini hedef alarak etkili olan çeşitli kimyasal bileşiklerden oluşmaktadır. Bu ilaçlar, etki mekanizmalarına göre farklı sınıflara ayrılmakta ve her sınıfın kendine özgü bir etki mekanizması bulunmaktadır (Dickens ve Ahmed, 2018).

Çizelge 2.1’de kemoterapi ilaçlarının biyokimyasal sınıflandırılması verilmiştir. Bu sınıflandırma, kemoterapi ilaçlarının etki mekanizmalarına göre farklılaştırılmasını sağlamak ve kanser tedavisinde en uygun ajanların seçilmesine olanak tanımaktadır. Her ilaç sınıfı, belirli kanser türlerinde ve tedavi rejimlerinde farklı roller üstlenmekte ve bu kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının temelini oluşturmaktadır.

Çizelge 2.1 Kemoterapi İlaçlarının Biyokimyasal Sınıflandırılması

Alkilleyici Ajanlar	Siklofosamid Klorambusil Sisplatin Mecloretamin	DNA zincirleri arasında çapraz bağlar oluşturarak DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu durdurmaktadır.	(Lind, 2019) (Flore ve Büsselberg, 2011) (DeVita ve ark.,2011).
Antimetabolitler	Metotreksat 5-Fluorourasil Merkaptopurin Sitabin	Hücre döngüsünün S fazında etkili olan ilaçlardır. Bu ajanlar, nükleik asitlerin sentezini taklit eden veya engelleyen molekülüdür ve DNA veya RNA sentezini bozarak hücre bölünmesini durdururlar.	(Kinsella ve ark, 1997). (Chabner ve Longo, 2005).
Antitümör Antibiyotikler	Doksorubisin Bleomisin Mitomisin Daunorubisin	DNA'ya bağlanarak veya DNA zincirlerini kırarak etkili olmaktadır.	(Mazur ve Chanek, 2015).
Topoizomerez İnhibitörleri	İrinotekan Topotekan Doksorubisin Etopozid	DNA kırıkları oluşturarak hücre bölünmesini engeller.	(Pommier, 2006). (Mastrangelo, 2022)
Mitotik İnhibitörler	Vinkristin Paklitaksel Dosetaksel Etopozid	Mikrotübül polimerizasyonunu veya depolimerizasyonunu inhibe etmektedir.	(McGrogan ve ark., 2008). (McBride ve Butler, 2012). (Jordan ve Wilson, 2004). (Zhang ve ark., 2019).

2.4 Mitotik İnhibitörler

Mitotik inhibitörler, hücre bölünmesinin mitoz aşamasını hedef alarak hücre proliferasyonunu durduran ve kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilaç sınıfıdır (Jordan ve Wilson, 2004). Bu ajanlar, mikrotübül dinamiklerini bozarak mitozun düzgün bir şekilde ilerlemesini engeller ve hücre siklusunun durmasına veya apoptoza yol açar. Mikrotübüller, hücre bölünmesinde kritik rol oynayan dinamik yapılar olup, bu yapıların polimerizasyonu ve depolimerizasyonu mitotik inhibitörler tarafından inhibe edilir (Jordan, 2002). Bu ajanlar, mikrotübüllerin oluşumunu engeller ve bu nedenle mitotik iğciğin düzgün bir şekilde kurulmasını önler. Polimerizasyonu inhibe eden ajanlar, hücrelerin mitoz sırasında durmasına ve sonunda apoptoza gitmesine neden olur (Florian ve Mitchison, 2016). Vinkristin, tubulin proteinine bağlanarak mikrotübül oluşumunu inhibe eder. Özellikle akut lenfoblastik lösemi ve Hodgkin lenfoması tedavisinde kullanılır (Jordan

ve Wilson, 2004). Dosetaksel, mikrotübüllerin stabilize edilmesi ve depolimerizasyonun engellenmesi yoluyla etki eder. Meme kanseri, non-small cell akciğer kanseri ve prostat kanseri gibi çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılır (Yared ve Tkaczuk, 2012). Bu ajanlar, mikrotübüllerin yıkımını engelleyerek, mikrotübül stabilitesini artırır ve böylece hücre bölünmesinin ilerlemesini durdurur (Florian ve Mitchison, 2016). Paklitaksel, mikrotübüllere bağlanarak onların depolimerizasyonunu önler. Meme kanseri, yumurtalık kanseri ve non-small cell akciğer kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde yaygın olarak kullanılır (Schiff ve ark., 1979). Etopozid, topoizomerez II inhibitörü olarak da sınıflandırılan bir ajan olup, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi sırasında çift sarmallı DNA kırıkları oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Küçük hücreli akciğer kanseri ve testis kanseri tedavisinde kullanılır (Cullen ve ark., 2020).

Mitotik inhibitörler, özellikle hematolojik kanserler (örn. lenfomalar, lösemiler) ve solid tümörlerin (örn. meme, akciğer, prostat kanserleri) tedavisinde etkilidir. Bu ilaçlar, hücre bölünmesini durdurma yetenekleri sayesinde kanser hücrelerinin hızlı proliferasyonunu engeller ve tümör büyümesini kontrol altında tutar. Ancak, mitotik inhibitörlerin kullanımı bazı yan etkilere yol açabilir (Henriques ve ark., 2019). Mikrotübüller, sadece hücre bölünmesinde değil, aynı zamanda nöronların normal işlevlerinde de rol oynar. Bu nedenle, mitotik inhibitörler periferik nöropati gibi nörolojik yan etkilere neden olabilir (Windebank ve Grisold, 2008). Kemik iliği baskılanması, mitotik inhibitörlerin yaygın bir yan etkisidir ve bu durum, lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik komplikasyonlara yol açabilir (Lapidari ve ark., 2021).

Mitotik inhibitörler, hücre bölünmesinin mitoz aşamasını hedef alarak kanser tedavisinde önemli bir rol oynar. Bu ilaçlar, mikrotübül dinamiklerini bozarak kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurur ve böylece tümör büyümesini engeller. Klinik kullanımları geniş olmakla birlikte, nörotoksisite ve miyelosüpresyon gibi yan etkiler dikkatle izlenmeli ve yönetilmelidir. Mitotik inhibitörler, kanser tedavisinde etkili ve değerli ajanlar olarak yerlerini korumaktadır.

2.4.1 Önemli Mitotik İnhibitörler ve Kardiyotoksik Yan Etkileri

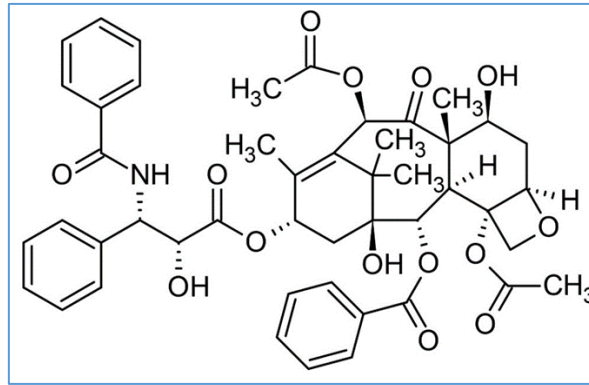
Paklitaksel, bradikardi (yavaş kalp atışı), aritmiler (düzensiz kalp atışları) ve miyokard iskemisi (kalp kasına yetersiz kan akışı) gibi kardiyotoksik etkilerle ilişkilendirilmiştir. Paklitaksel ayrıca konjestif kalp yetmezliği riskini artırabilir (Chaulin ve ark., 2020).

Dosetaksel, sıvı retansiyonu ve periferik ödeme gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Kalp fonksiyonlarındaki bu bozulmalar, özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavi sırasında belirgin hale gelebilir (Yared ve Tkaczuk, 2012).

Vinkristin, genellikle nörotoksisite ile ilişkilendirilse de bazı durumlarda kardiyovasküler yan etkilere de neden olabilir. Bu etkiler arasında hipertansiyon ve bradikardi yer alabilir (Florian ve Mitchison, 2016).

2.5 Paklitaksel

Paklitaksel, mikrotübül stabilizasyonu sağlayan bir antineoplastik ajandır ve çeşitli kanser türlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.4). İlk olarak Pasifik porsuk ağacından (*Taxus brevifolia*) izole edilen bu ilaç, mitotik inhibitör olarak görev yapmaktadır (Rowinsky ve Donehower, 1995). Paklitaksel, solid tümörlerin tedavisinde geniş bir yelpazede kullanılır. Erken evre, ileri evre ve metastatik meme kanserinde kullanılmaktadır (Collins, 2020). İleri evre ve tekrarlayan yumurtalık kanserinin tedavisinde etkilidir (McGuire ve ark., 1996). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Schiller ve ark., 2002). Pankreas Kanseri: Metastatik pankreas kanserinde gemcitabin ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (Von Hoff ve ark., 2013).



Şekil 2.4 Paklitakselin Kimyasal Yapısı

2.5.1 Paklitaksel'in Etki Mekanizması

Paklitaksel, hücre bölünmesinin mitoz aşamasını hedef alarak hücre proliferasyonunu durdurur. Etki mekanizması aşağıda belirtilen şekilde gerçekleşmektedir.

- **Mikrotübül Stabilizasyonu:** Paklitaksel, hücre içi mikrotübülleri stabilize eder ve bunların normal dinamiklerini bozar. Mikrotübüller, hücre bölünmesi sırasında kromozomların ayrılmasında kritik rol oynar. Paklitaksel, mikrotübüllerin aşırı polimerizasyonunu teşvik eder ve depolimerizasyonunu inhibe eder (Schiff ve ark., 1979; Falchook ve ark., 2019).
- **Mitotik İnhibisyon:** Bu ilaç, mikrotübüllerin dinamik dengesini bozarak hücrelerin mitotik iğ iplikçiği oluşumunu engeller. Bu durum, metafazda kromozomların düzgün hizalanmasını önler ve mitotik duraklamaya yol açar (Jordan ve Wilson, 2004).
- **Apoptoz İndüksiyonu:** Mitotik duraklama sonucunda hücreler, apoptotik yola saparak programlanmış hücre ölümüne giderler. Bu süreç, kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurur ve hücre ölümünü hızlandırır (Joshi ve ark., 2021).
- **Sitotoksik Etki:** Paklitaksel, sadece mitozu durdurmakla kalmaz, aynı zamanda hücre döngüsünün diğer aşamalarında da sitotoksik etki gösterir. Bu durum, geniş bir hücre popülasyonunun etkilenmesini sağlar (Toraman ve ark., 2023).

2.5.2 Paklitaksel'in Klinik Kullanım ve Yan Etkileri

Paklitaksel, intravenöz yoldan uygulanır ve genellikle 3 haftalık döngüler halinde kullanılır. Bu tedavi, genellikle diğer kemoterapötik ajanlar veya hedefe yönelik tedavilerle kombine edilerek uygulanır. Yan etkileri arasında miyelosüpresyon, nörotoksisite, alerjik reaksiyonlar, kas-iskelet ağrıları ve gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma) bulunur (Chaulin ve ark., 2020).

Paklitaksel, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde önemli bir rol oynayan, etkili ve güçlü bir kemoterapi ajanıdır. Mikrotübül stabilizasyonu yoluyla mitozu durdurarak hücre proliferasyonunu inhibe eder ve apoptotik hücre ölümünü indükler (Basu ve ark., 2018). Klinik kullanımı geniş bir yelpazeye yayılmış olan paklitaksel, kombine tedavi protokollerinde sıklıkla tercih edilir. Ancak, yan etkilerinin dikkatle yönetilmesi ve hastaların tedavi sürecinde yakından izlenmesi gerekmektedir (Herman, 2020).

2.5.3 Paklitaksel'in Kardiyotoksik Yan Etkileri

Paklitaksel ilacının kullanımı bazı kardiyotoksik yan etkilere yol açabilir. Kardiyotoksisite, kalp dokusunda hasara neden olarak kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır (Joshi ark., 2021). Paklitakselin kardiyotoksik etkileri, doğrudan veya dolaylı yollardan kalp hücrelerini etkileyerek çeşitli kardiyak komplikasyonlara neden olabilir (Chaulin ve ark., 2020). Bu komplikasyonlar genelde aşağıda belirtilen yollarla gerçekleşmektedir;

- **Mikrotübül Dinamiklerinin Bozulması:** Paklitaksel, hücre içi mikrotübülleri stabilize eder ve bu durum, kalp kası hücrelerinde (kardiyomiyositlerde) hücresel yapının bozulmasına yol açabilir. Mikrotübüllerin dinamik dengesinin bozulması, hücre içi taşıma süreçlerini ve hücresel homeostazı etkileyerek kardiyotoksisiteye katkıda bulunabilir (Jordan ve Wilson, 2004).
- **Apoptoz İndüksiyonu:** Paklitaksel, kanser hücrelerinde olduğu gibi kardiyomiyositlerde de apoptotik (programlanmış hücre ölümü) yolağı aktive edebilir. Bu durum, kalp dokusunda hücre kaybına ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir (Minotti ve ark., 2004).
- **Oksidatif Stres:** Paklitaksel tedavisi, hücresel oksidatif stres seviyelerini artırarak kardiyotoksisiteye yol açabilir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi sonucu hücresel yapıların ve fonksiyonların bozulmasına neden olur (Zhang ve ark., 2019).
- **Mitokondriyal Disfonksiyon:** Mitokondriler, hücresel enerji üretiminde kritik rol oynar. Paklitaksel, mitokondriyal fonksiyonları bozarak enerji üretimini etkileyebilir ve bu da kalp hücrelerinde enerji yetersizliğine ve hücresel stresin artmasına yol açabilir (Jordan ve Wilson, 2004).
- **İnflamatuar Yanıtın Tetiklenmesi:** Paklitaksel, inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir ve bu durum, kalp dokusunda inflamasyona ve hasara yol açabilir. İnflamasyon, kardiyomiyopati ve diğer kalp hastalıklarının gelişiminde rol oynayabilir (Cadeddu ve ark., 2021).

Kalp atım hızında azalma (bradikardi), paklitaksel tedavisi gören hastalarda gözlemlenebilir. Bradikardi, genellikle semptomsuzdur ancak bazı durumlarda ciddi olabilir (Holmes ve ark., 1996). Paklitaksel, kalp ritminde düzensizliklere (aritmiler) yol açabilir. Bu düzensizlikler arasında atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve diğer supraventriküler aritmiler bulunur (Herman, 2020). Paklitaksel, miyokardiyal iskemiyi tetikleyebilir. Miyokard iskemisi, kalp kasına yetersiz kan akışı nedeniyle göğüs ağrısı ve anjina pectorise yol açabilir (Kim ve ark., 2024). Paklitaksel tedavisi, özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımlarda konjestif kalp yetmezliği riskini artırabilir. Bu durum, kalp kasının pompalama fonksiyonunun yetersizliği sonucu sıvı birikimi ve nefes darlığı ile karakterizedir (Minotti ve ark., 2004). Kan basıncında düşüşe (hipotansiyon) neden olabilir. Hipotansiyon, baş dönmesi, bayılma ve yetersiz organ perfüzyonu gibi semptomlara yol açabilir (Collins, 2020).

2.6 Kardiyotoksik İlaçlara Karşı Koruyucu Fitoterapötikler

Kardiyotoksisite, birçok antineoplastik ajanın, özellikle antrasiklinler ve taksanlar gibi kemoterapötik ilaçların kullanımıyla ilişkili ciddi bir yan etkidir. Bu ilaçlar, kalp kası hücrelerinde oksidatif stres, inflamasyon ve apoptotik yolağın aktivasyonu gibi mekanizmalarla kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğine neden olabilir (Minotti ve ark., 2004; Zhang ve ark., 2019; Herman, 2020). Fitoterapötikler, doğal bitki kaynaklı bileşenler olarak kardiyotoksisiteye karşı koruyucu potansiyelleri ile dikkat çekmektedir. Bu bileşikler, antioksidan, anti-inflamatuar ve antiapoptotik özellikleri sayesinde kalp dokusunu koruyabilirler.

2.6.1 Bazı Koruyucu Fitoterapötikler ve Etki Mekanizmaları

- 1. Resveratrol:** Kırmızı üzüm, fıstık ve bazı meyvelerde bulunan bir polifenoldür. Antioksidan özellikleri ile oksidatif stresi azaltır, inflamasyonu baskılar ve apoptotik yolları inhibe eder. Resveratrolün, kemoterapi kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı kalp dokusunu koruduğu gösterilmiştir (Hu ve ark., 2021).
- 2. Curcumin:** Zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinin aktif bileşenidir. Güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri ile bilinir. Curcumin, kemoterapi kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı kalp hücrelerini oksidatif strese karşı korur ve apoptotik hücre ölümünü azaltır (Zhang ve Wu, 2022).

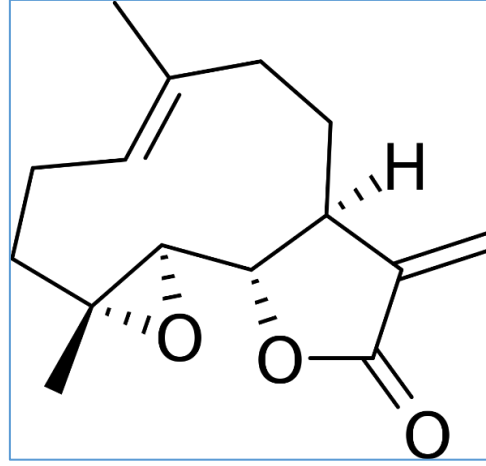
3. **Kuersetin:** Birçok meyve, sebze, yaprak ve tahılda bulunan bir flavonoiddir. Antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri ile kalp dokusunu korur. Kuersetin, kemoterapi kaynaklı oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak kardiyotoksisiteyi hafifletir (Wang ve ark., 2022).
4. **Ginsenosides:** Panax ginseng bitkisinin aktif bileşenleridir. Antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri ile kalp kası hücrelerini korur. Ginsenosides, oksidatif stresi azaltarak ve inflamatuvar yolları baskılayarak kardiyotoksisiteyi önler (Zhai ve ark., 2024).

Bu fitoterapötiklerin ve daha birçoğunun kardiyotoksisiteye karşı koruyucu etkileri hem klinik hem de prelinik çalışmalarda desteklenmiştir. Örneğin, resveratrolün antioksidan etkileri, kalp kası hücrelerinde oksidatif hasarı azaltarak kardiyoprotektif bir etki gösterdiği saptanmıştır (Rousselot, 2016). Curcumin, kemoterapi uygulanan hayvan modellerinde kardiyotoksisiteyi azaltmış ve kalp fonksiyonlarını iyileştirmiştir (Lazaro, 2008). Kuersetin ve ginsenosides gibi diğer fitoterapötikler de benzer şekilde kardiyotoksisiteye karşı koruyucu etkiler göstermiştir (Chen ve ark., 2013; Zhai ve ark., 2024).

Fitoterapötikler, kemoterapi kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı potansiyel koruyucu ajanlar olarak umut vaat etmektedir. Antioksidan, anti-inflamatuar ve antiapoptotik özellikleri ile bu bileşikler, kardiyotoksik etkilere karşı kalp dokusunu koruyabilir ve kanser tedavisi sırasında kardiyak sağlığın korunmasına katkıda bulunabilir.

2.7 Partenolid

Partenolid, Gümüşdüğme (*Tanacetum parthenium*) L. bitkisinin başlıca biyoaktif bileşeni olan bir seskiterpen laktondur (Levin, 2012; Popiolek, 2014) (Şekil 2.5). Geleneksel tıpta uzun süredir kullanılan partenolid, çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Bilinen tarihi Romalılara kadar uzanır ve ateş düşürücü, ağrı kesici, zehirlenmeler gibi birçok alanda aktif olarak kullanılmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu bileşiğin anti-inflamatuar, antioksidan ve antikanser özelliklerini de vurgulamaktadır (Pittler, 2004; Saranitzky, 2009; Pareek, 2011).



Şekil 2.5 Partenolidin Kimyasal Yapısı

2.7.1 Partenolidin Etki Mekanizmaları

Anti-inflamatuar Etkiler: Partenolid, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolunu inhibe ederek inflammatuar yanıtları baskılar. NF- κ B'nin aktivasyonu, inflammatuar sitokinlerin üretimini artırır ve inflammatuar hastalıkların gelişiminde kritik rol oynar. Partenolid, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek inflamasyonu azaltır (Wang ve ark., 2020).

Antikanser Aktivite: Partenolid, çeşitli kanser hücre hatlarında antiproliferatif ve apoptotik etkiler gösterir. Bu etkiler, hücrel redoks dengesini bozarak ve apoptotik yolları aktive ederek sağlanır. Özellikle lösemi ve meme kanseri hücrelerinde önemli antikanser etkiler gözlemlenmiştir (Carlisi ve ark., 2022).

Antioksidan Aktivitesi: Partenolid, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltarak ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırarak antioksidan özellikler sergiler. Bu bileşik, hücrelerde oksidatif stresi azaltır ve oksidatif hasara karşı koruma sağlar. Antioksidan aktivitesi, hücrel redoks dengesinin korunmasına yardımcı olur ve kronik hastalıkların gelişimini önleyebilir (Egbujor ve ark., 2022).

Kardiyak Faydalar: Partenolidin kardiyak faydaları, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerinden kaynaklanır. Kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynayan oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak kalp sağlığını koruyabilir.

a- Oksidatif Stresin Azaltılması: Partenolid, kalp dokusunda oksidatif stresin azalmasına yardımcı olarak miyokardiyal hasarı önler. Bu durum, kalp fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur (Jeong ve ark., 2009).

b- Anti-inflamatuar Etkiler: İnflamasyon, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kritik bir faktördür. Partenolidin inflamatuvar yolları inhibe etmesi, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine ve tedavisine yardımcı olabilir (Wang ve ark., 2020).

2.8 Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikalleri, reaktif oksijen türleri (ROS) olarak da bilinen moleküller grubunu içerir ve bu moleküller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip olup, yüksek reaktiviteye sahiptirler. ROS'lar arasında süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve singlet oksijen (1O_2) bulunur (Jomova, 2023).

ROS'ların kaynakları arasında mitokondriyal elektron transport zinciri, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve diğer enzimatik reaksiyonlar yer alır. Ayrıca, çevresel faktörler (örneğin UV ışığı, sigara dumanı ve kirleticiler) de ROS üretimine katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres, hücrelerdeki antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda, ROS'ların ve diğer ROS'ların birikmesi sonucu meydana gelmektedir (Jomova ve ark., 2024). Bu durum, hücrelerde DNA, proteinler ve lipitler gibi biyomoleküllerin oksidatif hasarına yol açabilir (Sies, 1997). Oksidatif stres, yaşlanma, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (Hussain ve ark., 2016; Kumar ve Pandey, 2015; Sies, 2018).

2.9 Antioksidan Sistem

Antioksidan savunma sistemleri, ROS'ların zararlı etkilerini azaltmak için işlev görür. Bu sistemler arasında enzimatik antioksidanlar, katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) ve non-enzimatik antioksidanlar, vitamin C, vitamin E ve glutatyon GSH bulunur (Sies, 1997; Sharifi-Rad ve ark., 2020).

2.9.1 İndirgenmiş Glutatyon (GSH)

Glutatyon (GSH), hücre içi ortamda bulunan üçlü bir peptittir ve antioksidan savunma sistemlerinde kritik bir rol oynamaktadır. GSH, γ -glutamil-sisteinil-glisin yapısına sahip olup, özellikle tiol (-SH) grubuna bağlı olarak redoks reaksiyonlarında aktif bir rol oynamaktadır (Dorion ve ark., 2021). GSH, reaktif oksijen türlerini (ROT)

ve diğ er serbest radikalleri nötralize ederek hücresel bileşenleri oksidatif hasardan korumaktadır. Ayrıca, GSH, glutatyon peroksidaz (GPX) gibi enzimlerin ko-faktörü olarak işlev görerek hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin detoksifikasyonunu sağlamaktadır (Meister, 1995; Budak ve ark., 2014).

GSH'nin okside formu olan glutatyon disülfid (GSSG), glutatyon redüktaz (GR) enzimi tarafından tekrar indirgenmiş forma (GSH) dönüştürülmektedir. Bu döngü, hücre içi redoks dengesinin korunmasında ve hücrelerin oksidatif strese karşı savunmasında kritik bir rol oynamaktadır (Vaskova ve ark., 2023).

2.9.2 Katalaz (CAT)

Katalaz, hücrelerde bulunan hidrojen peroksitin (H_2O_2) su ve oksijene d n  t r lmesinden sorumlu olan bir enzimdir. Hidrojen peroksit, oksidatif stresin önemli bir göstergesidir ve hücresel düzeyde zararlı etkiler oluşturabilir. CAT, bu zararlı molekülün detoksifikasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Chelikani ve ark., 2004; Mahomoodally, 2022).

2.9.3 Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, süperoksit anyonunu ($O_2^{\bullet-}$) daha az zararlı olan hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştüren bir enzimdir. Süperoksit anionu, hücresel metabolizmanın bir yan ürünü olarak oluşur ve ROS'un birincil kaynaklarından biridir. SOD'un etkinliği, hücrelerdeki süperoksit seviyelerini düzenleyerek oksidatif hasarı önlemektedir (Carmo ve ark., 2022).

2.9.4 Glutatyon Peroksidaz (GPX)

GPX, hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin glutatyon (GSH) kullanılarak detoksifikasyonunu sağlayan bir enzimdir. GPX, bu peroksitleri suya ve alkol türlerine indirger, böylece hücresel zararlardan korunmaya yardımcı olmaktadır (Panday ve ark., 2020).

2.9.5 Glutatyon S-Transferaz (GST)

GST, elektrofilik bileşenlerin glutatyon ile konjugasyonunu katalize eden bir enzimdir. Bu konjugasyon reaksiyonları, çeşitli toksik maddelerin ve oksidatif hasar ürünlerinin detoksifikasyonunu sağlamakta, böylece hücresel bileşenlerin oksidatif stresten korunmasına yardımcı olmaktadır (Vaish ve ark., 2020).

2.9.6 Glutasyon Redüktaz (GR)

GR, okside glutasyonu (GSSG) indirgenmiş glutasyon (GSH) formuna dönüştüren bir enzimdir. GSH, hücrel antioksidan savunma sistemlerinde kritik bir rol oynar. GR, GSH/GSSG oranını düzenleyerek hücre içi redoks dengesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Pei ve ark., 2023).

Bu enzimlerin koordineli etkinliği, hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında ve oksidatif hasarın önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Antioksidan enzimler, hücrel bütünlüğün korunması ve çeşitli hastalıkların önlenmesinde önemlidir.

2.10 İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun zararlı uyarılara, patojenlere, hasarlı hücrelere veya irritanlara karşı verdiği koruyucu bir yanıt sürecidir. Bu süreç, bağışıklık sisteminin enfeksiyonu ortadan kaldırmak, hasarlı dokuları temizlemek ve iyileşmeyi başlatmak amacıyla gerçekleştirdiği karmaşık bir biyolojik tepkidir (Medzhitov, 2008).

İnflamasyon, genellikle dört klasik belirti ile karakterize edilmektedir: kızarıklık (rubor), şişlik (tumor), ısı artışı (calor) ve ağrı (dolor). Bu belirtiler, inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon veya yaralanma bölgesine göçünü ve etkinliğini artırmak için gerekmektedir (Nathan, 2002).

İnflamasyon belirteçleri, inflamatuvar süreçlerin varlığını ve derecesini ölçmek için kullanılan biyokimyasal ve moleküler göstergelerdir. Bu belirteçler, klinik ve araştırma ortamlarında inflamasyonun tespiti ve değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. C-Reaktif Protein (CRP): CRP, karaciğer tarafından üretilen ve inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılan bir akut faz proteinidir. CRP seviyeleri, enfeksiyon, doku hasarı veya inflamatuvar hastalıkların varlığında hızla artar. Yüksek CRP seviyeleri, inflamasyonun şiddetini ve yaygınlığını gösterebilir (Pepys ve Hirschfield, 2003). Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR): ESR, kanın plazma ve eritrositler olarak ayrılma hızını ölçer. Enflamatuvar durumlarda, ESR seviyeleri artar. Bu test, kronik inflamatuvar hastalıkların izlenmesinde yaygın olarak kullanılır (Bray ve ark., 2016). Interlökin-6 (IL-6): IL-6, pro-inflamatuvar bir sitokindir ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Yüksek IL-6 seviyeleri, akut ve kronik

inflamatuvar durumlarda gözlemlenebilir ve çeşitli hastalıkların ilerlemesi ile ilişkilidir (Tanaka ve ark., 2014). Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α): TNF- α , inflamatuvar yanıtın başlatılmasında ve düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir sitokindir. Artmış TNF- α seviyeleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini gösterebilir ve otoimmün hastalıklar, sepsis ve kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir belirteçtir (Parameswaran ve Patial, 2010).

Kardiyotoksisite çalışmalarında genellikle iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase) ve COX-2 (Cyclooxygenase-2) kullanımı önemli bir araştırma alanıdır. Bu enzimler, kardiyotoksisitenin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına katkıda bulunur ve potansiyel tedavi hedefleri olarak araştırılır (Zhang ve ark., 2019).

iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase), makrofajlar ve diğer hücreler tarafından sitokinler ve mikrobiyal ürünlerin varlığında indüklenen bir enzimdir. iNOS, büyük miktarlarda nitrik oksit (NO) üretir, bu da inflamasyonun düzenlenmesinde ve mikrobiyal savunmada kritik bir rol oynar. Ancak, aşırı NO üretimi oksidatif stres ve hücrel hasara yol açabilir ve bu durum kardiyotoksisiteye katkıda bulunabilir (Pacher ve ark., 2007).

COX-2 (Cyclooxygenase-2), inflamatuvar yanıt sırasında indüklenen bir enzimdir. COX-2, araşidonik asitten prostaglandinlerin üretiminde rol oynar. Prostaglandinler, inflamasyonu ve ağrıyı modüle eder. COX-2'nin aşırı ekspresyonu, kronik inflamasyon ve çeşitli hastalık süreçlerinde, özellikle de kardiyotoksisite gibi durumlarda önemlidir (Chun ve ark., 2004).

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları ve Kalp Hasarı Modelinin Oluşturulması

3.1.1 Deney Hayvanlarının Temini

Çalışmalarımız 220-295 g ağırlığında 48 adet *Sprague-Dawley* türü erkek sıçan üzerinde yapılmıştır. Deney hayvanlarımız Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (ATADEM) temin edilmiştir. Bu çalışma Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü bünyesinde yapılacağı için Ordu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvuru yapılmış, 2022/5 nolu karar ile uygunluk belgesi alınmıştır.

3.1.2 Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Model Oluşturulması

Deneyin başlangıcında, deneklerin tartıları ve fizyolojik muayeneleri gerçekleştirilerek gruplar arasında homojen ağırlık dağılımı sağlandı. Toplam altı grup olacak şekilde her grupta sekizer sıçan bulunması planlandı (Çizelge 3.1). Deney hayvanlarının tamamı çalışma süresince standart nem, $22\pm1^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında, 12 / 12 saat gün ışığı/karanlık ortam şartlarında muhafaza edildi. Çalışmaya başlamadan önce canlılar, ortam koşullarına adaptasyon için içme suyu ve standart sıçan yemiyle beslenerek 10 gün bekletildi. Adaptasyon süreci sona erdiğinde sıçanlarda kalp toksisitesi oluşturmak için deneklerin ağırlıkları ölçülerek kontrol grubu hariç diğer gruplara 8mg/kg PTX intraperitoneal olarak uygulandı (Şekil 3.1). Sham grubuna PTL nin çözücüsü olan dimetilsülfoksit (DMSO) verildi. Tedavi gruplarına sırasıyla 1 mg, 2 mg, 4 mg/kg PTL 14 gün süreyle her gün aynı saatte olmasına dikkat edilerek uygulandı. Çalışma sonunda tüm gruplardaki sıçanların anestezi (200 mg/kg sodyum tiyopental) altında başları kesilerek kalp dokuları çıkarıldı ve -86°C 'de muhafaza edildi (Okkay ve ark., 2021).



Şekil 3.1 Deney Hayvanlarına İntraperitonel Paklitaksel Uygulanması

Çizelge 3.1 Deney Grupları ve Grupların Uygulama Dozları

Deney Grupları	Gruplarda PTX ve PTL uygulaması
1. Grup: Kontrol grubu	Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir müdahale yapılmadı.
2. Grup: Paklitaksel (PTX) grubu	Bu grupta bulunan hayvanlara 8mg/kg Paklitaksel (1 doz) intraperitonel olarak uygulandı.
3. Grup: Sham grubu	Bu gruptaki hayvanlara Partenolidin (PTL) çözücü maddesi olan DMSO ve 8mg/kg Paklitaksel (1 doz) intraperitonel olarak uygulandı.
4. Grup: 1mg/kg PTL	Bu grupta bulunan hayvanlara 8mg/kg Paklitaksel (1 doz) intraperitonel olarak uygulandı ve 1mg/kg Partenolid ile 14 gün boyunca tedavi edildi.
5. Grup: 2mg/kg PTL	Bu grupta bulunan hayvanlara 8mg/kg Paklitaksel (1 doz) intraperitonel olarak uygulandı ve 2mg/kg Partenolid ile 14 gün boyunca tedavi edildi.
6. Grup: 4mg/kg PTL	Bu grupta bulunan hayvanlara 8mg/kg Paklitaksel (1 doz) intraperitonel olarak uygulandı ve 4mg/kg Partenolid ile 14 gün boyunca tedavi edildi.



Şekil 3.2 Deney Grupları (Soldan sağa sırasıyla kontrol grubu, paklitaksel (PTX) grubu, sham grubu, 1-2-4 mg/kg partenolid (PTL) grupları)

3.2 Toplam GSH ve LPO Tayini için Biyokimyasal Analizler (Hipotez I Testi)

3.2.1 Doku Homojenizasyonu

-86°C’de muhafaza edilen kalp dokularından belirli miktarlarda alınarak homojenat tamponu (1mM DTT+50mM KH₂PO₄ + 1 mM EDTA-Na₂ ile hazırlandı) doldurulmuş tüplere aktarıldı ve Qiagen TissueLyser cihazı ile parçalanarak homojenize edildi. Homojenat içeren tüpler soğutmalı santrifüjde +4°C, 10.000 rpm’de 30 dk süreyle santrifüj edildi. Süpernatant (üstte kalan sıvı kısım) alınarak ölçümlere başlandı (Toraman ve ark., 2023).

3.2.2 Bradford Yöntemiyle Protein Tayini

Bradford yöntemi bir boyar maddenin (Coomassie Brilliant Blue G-250) bağlandığı proteinle 595 nm’de absorbans vermesi esası ile protein miktarını belirlemek için kullanılır (Bradford, 1976). Tezimiz kapsamında hazırlanan kalp homojenatlarının protein miktarını belirlemek amacıyla kullanıldı. Standart çözeltiler, sığır serum albümin (BSA) farklı konsantrasyonda hazırlandı. 595 nm dalga boyunda standart çözeltilerin spektrofotometrik olarak optik dansiteleri ölçüldü. Her numunede protein miktarları 3 tekerür şeklinde gerçekleştirildi. 1 numune için kuvvet içeriği Çizelge 3.2’ de verilmiştir.

Çizelge 3.2 Bradford Yöntemi ile Protein Tayini Miktarları

Bileşenler	Kör (µL)	Numune (µL)
Coomassie Brilliant Blue G-250	4900	4900
Saf su	100	90
Homojenat	-	10

3.2.3 Antioksidan İlişkili Bazı Metabolitlerin Ölçümü

3.2.3.1 Toplam Glutatyon (GSH) Ölçümü

GSH miktarı ölçümü Ellman (1959) metodu referans alınarak yapıldı. Çizelge 3.5’te kullanılan bileşen içerikleri ve miktarlar verilmiştir. Bu miktarlar 96’lık plate’ye pipetlendikten sonra 37°C’de 30 dk süre ile inkübe edildi. Absorbans ölçümleri 412 nm dalga boyunda yapıldı. Sonuçlar mgGSH/gr doku (seyreltme faktörü) olarak verildi.

Çizelge 3.3 GSH Standart Oluşturma

Standart no.	Konsantrasyonlar	Seri dilüsyon	Eklenecek homojenattamponu
1	2mM	1 mL hazır	
2	1 Mm	Std 1' den 450 µL	450 µL homojenat tamponu
3	0.5 mM	Std 2' den 450 µL	450 µL homojenat tamponu
4	0.25 mM	Std 3' den 450 µL	450 µL homojenat tamponu
5	0.125 mM	Std 4' den 450 µL	450 µL homojenat tamponu
6	0.0675 mM	Std 5' den 450 µL	450 µL homojenat tamponu
7	0.035 mM	Std 6' den 450 µL	450 µL homojenat tamponu
8	Kör	450 µL homojenat tamponu	

Çizelge 3.4 Standart Eğri Hazırlanışı

	Kör	2mM GSH	1mM GSH	0,5mM GSH	0,25mM GSH	0,125mM GSH	0,0625mM GSH	0,035mM GSH
GSH	-	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Ölçüm Tamponu	150 µL	150 µL	150 µL	150 µL	150 µL	150 µL	150 µL	150 µL
DTNB	10µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL
Homojeant Tamponu	50 µL	-	-	-	-	-	-	-

Çizelge 3.5 GSH Ölçümü için Kullanılan Miktarlar

Çözeltiler	Kör (µL)	Numune (µL)
Ölçüm tamponu	150	150
Homojenat tamponu	25	-
Süpernetant (numune)	-	25
DTNB	10	10

3.2.3.2 Lipid Peroksidasyonu (LPO) Ölçümü

Lipid hidroperoksitler hücre membranında yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebep olur ve aldehidleri oluşturur. Klinikte lipid peroksidasyonu değerlendirmek için Malondialdehit (MDA) ölçümü yapılır (Ajiboye, 2015). Çalışmamızda bu ölçüm Placer ve ark. tarafından kullanılan yöntemin modifikasyonu

ile gerçekleştirildi (Placer ve ark., 1966). Kalp dokuları PBS ile yıkandı, homojenat tamponu eklendi ve TissueLyser cihazı ile parçalandı. Gerekli bileşenler çizelge 3.6'de belirtildiği gibi eklenerek 90°C'de 120 dk inkübasyona bırakıldı. 15 dk/4000 rpm/4°C de santrifüj edildi. Süpernatandan alınan MDA çözeltisinden 532 nm dalga boyunda absorbans ölçümü otoplate okuyucu ile yapıldı.

Çizelge 3.6 MDA Ölçümü için Pipetleme Prosedürü

	Numune (µL)	Standart (µL)	Kör (µL)
%8.1 SDS	10	10	10
%20 Asetik Asit	75	75	75
%0.9 TBA	75	75	75
Numune	10	-	-
Standart	-	10	-
Su	30	30	40

Çizelge 3.7 Standart Eğri İçin Kullanılan Miktarlar

	10 nmol/ mL	20 nmol/ mL	30 nmol/ mL	40 nmol/ mL	60 nmol/ mL	80 nmol/ mL	90 nmol/m L
StA (µL)	2.5	5	7.5	10	15	20	22.5
Su (µL)	97.5	95	92.5	90	85	80	78.5

3.3 DNA Hasarı ve İnflamasyonun İmmunohistokimyasal Yöntem ile Belirlenmesi (Hipotez II testi)

Pozitif şarjlı lamlara alınan 5 µm' lik kesitler dehidratasyon işleminden sonra PBS ile yıkandı. %3' lük H₂O₂' de 10 dk. tutularak mikromoleküllerden arındırıldı ve endojen peroksidaz inaktivasyonu sağlandı. Dokularda takip işlemi ile bloklanan antijeni açığa çıkarmak için antijen retrieval solüsyonu ile mikrodalgada 2x5 dk 500 watt' da muamele edildi. Protein blok uygulamasının ardından PBS ile yıkanan dokular 8-OhdG (Santa cruz, Cat no. sc-66036) ve iNOS (Abcam, Cat no. bs-2072R) ve COX2 (Abcam, Cat no. ab15191) primer antikorları ile 1/200 dilusyon oranında oda sıcaklığında 45 dk. inkübasyona bırakıldı. Sekonder olarak; Large Volume Detection System: anti-Polyvalent, HRP (Thermofischer, Katalog no: TP-125-HL) üretici firmanın önerdiği şekilde kullanıldı. Kromojen olarak DAB (3,3'-Diaminobenzidine) kullanıldı. Mayer's Hematoksilen ile zıt boya yapıldıktan sonra entellan ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi. İncelemede immunpozitiflikler yok (-), hafif (+), orta (++), şiddetli (+++) ve çok şiddetli (++++)) şeklinde yapıldı.

3.4 Doku Hasar Tespitinde Histopatolojik Yöntem (Hipotez III testi)

Sıçanlardan alınan kalp örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Daha sonra takip cihazında rutin takip işleminden geçirilen dokular parafinlere gömülerek bloklama işlemi yapıldı. Mikrotom cihazı ile 5 µ' lik kesitler alındı ve hematoxilen-eosin ile boyandı. Kesitler histopatolojik olarak tespit edilen mononükleer hücre infiltrasyonları ve hemoraji yönünden yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi (Toraman ve ark., 2022).

3.5 Patolojik Çalışmaların İstatistiksel Analizi

Elde edilen histopatolojik ve immunohistokimyasal veriler SPSS 20.00 programı ile analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık nonparametrik testlerden olan Kruskal Wallis ile farklılığı oluşturan grup ise Mann Whitney U testi ile belirlenmiştir (p <0.05).

3.6 Antioksidan Enzimlerin Kantitatif Gen Ekspresyonu Analizleri (Hipotez IV Testi)

Bir kemoterapi ilacı olan paklitaksel ile kalp toksisitesi oluşturulup, Partenolid ile muamele edilen sıçanlardan alınan kalp dokusu örneklerinde antioksidan ilişkili genler olan *Sod*, *Cat*, *Gst*, *Gpx* ve *Gr* genlerinin ekspresyonlarındaki değişim incelenmiştir.

3.6.1 Total RNA izolasyonu

Deney gruplarındaki hayvanlardan kalp dokuları alınıp RNA izolasyon kiti (Invitrogen 12183025 RNA Mini Kit) ile RNA izolasyonu yapıldı ve cDNA sentezi yapılmaya kadar -80°C 'de saklandı (Budak ve ark., 2014)

İzolasyon işlemleri protokolü aşağıdaki şekilde uygulandı:

1-80°C'den alınan kalp dokusu örneklerinden buz üzerinde yaklaşık 40-50 mg arası doku alındı. 1,5 ml RNaz içermeyen tüplere konuldu.

2- Üzerine 2-merkaptetanol eklenmiş lisiz tamponundan 600 µl eklendi.

3-Dokular parçalanıncaya kadar homojenize edildi. Homojenizasyon işlemi 3000 rpm'de 3 döngü şeklinde 1 er dakika 25 °C şartlarında gerçekleştirildi.

4- Bu işlemin ardından 12.000 x g'de 2 dk santrifüj edildi ve elde edilen süpernatant başka bir tüpe alınarak üzerine 1 hacim %70'lik etil alkol eklendi ve vortekslendi.

5- Daha sonra numuneden 700 µl tüplere konulmuş kolona aktararak 12.000 x g'de 15 sn santrifüjlendi.

6- Kolon içerisine 700 µl Wash buffer I eklendi ve 12.000 x g'de 15 sn santrifüj edildi.

7- Kolon yeni bir tüpe yerleştirildi ve 500 µl Wash buffer II eklendi, 12.000 x g'de 15 sn santrifüj edildi.

9- Sonrasında 500 µl Wash buffer II ile bir kez daha yıkandı.

10- Yıkama işleminin ardından kolon 12.000 x g'de 1 dk süreyle santrifüj edildi ve membran kurutuldu.

11- Boş bir tüpe yerleştirilen kolona 35 µl RNaz free water eklendi ve 12.000 x g'de 2 dk santrifüj edildi.

12- RNA örneklerinde Nanodrop ile saflık ve konsantrasyon ölçümleri yapıldı ve örnekler -80°C 'de saklandı.

3.6.2 cDNA Kütüphanesinin Hazırlanması

Elde ettiğimiz mRNA lardan gen ekspresyonu seviyelerini kantitatif olarak belirleyebilmemiz için mRNA' ya komplementer cDNA sentezi cDNA Synthesis Kit (BioLabs E6300S) kiti kullanılarak yapılmış ve Çizelge 3.8'de verilen şekilde RNA örneği ve primer d(T)₂₃VN tüpü içerisinde karıştırılmıştır.

Çizelge 3.8 BioLabs E6300S Kit Protokolü

KOMPONENT BİLEŞEN	HACİM
Total RNA	1-6 µl (10 pg- 1µg)
d(T) ₂₃ VN (50 µM)	2 µl
Nükleaz-free H ₂ O	değişken
Total Hacim	8 µl

1. RNA 70°C'de 5 dakika denatürasyon sonrası spin yapıldı ve buz üzerine alındı.

2. Tüplere aşağıdaki bileşenler ilave edildi.

M-MuLV Reaction Mix: 10 µl

M-MuLV Enzyme Mix: 2 µl

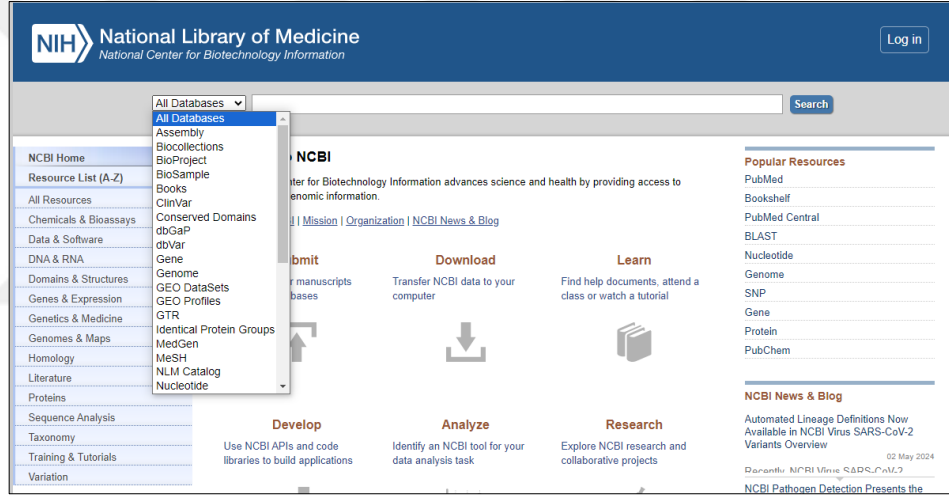
3. Sentez reaksiyonu 42°C'de 1 saat inkübe edildi.

4. Enzim inaktivasyonu için 80°C'de 5 dakika beklendi. Elde edilen cDNA ürünü -20°C'de muhafaza edildi.

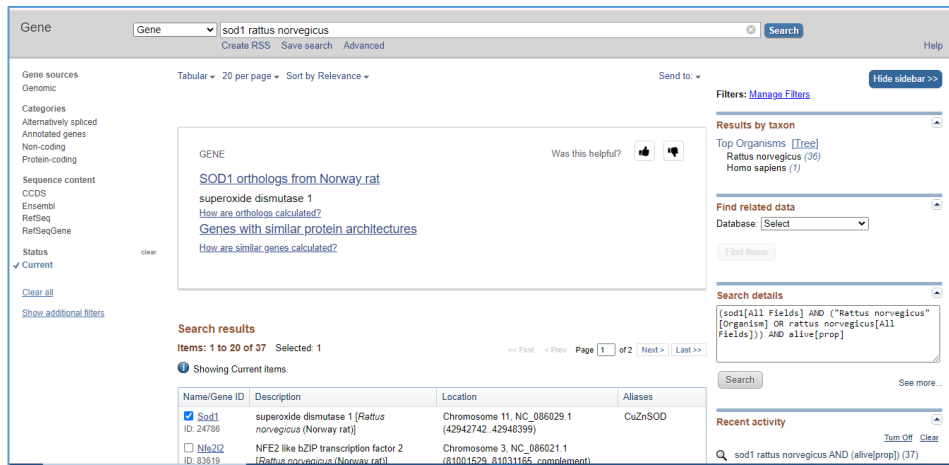
3.8.3 Primer Dizaynı

Tezimiz kapsamında antioksidan ilişkili genler olan Süperoksit dismutaz (*Sod1*), Katalaz (*Cat*), Glutasyon peroksidaz (*Gpx1*), Glutasyon redüktaz (*Gr*), Glutasyon S-transferaz (*Gst*) genlerinin primer dizaynı için sekanslara NCBI (National Center for Biotechnology Information) ana sayfası (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)’na gidilerek ulaşılmıştır. Aşağıda *Sod1* geni primer dizaynına ait veritabanı kullanımı örneklendirilmiştir.

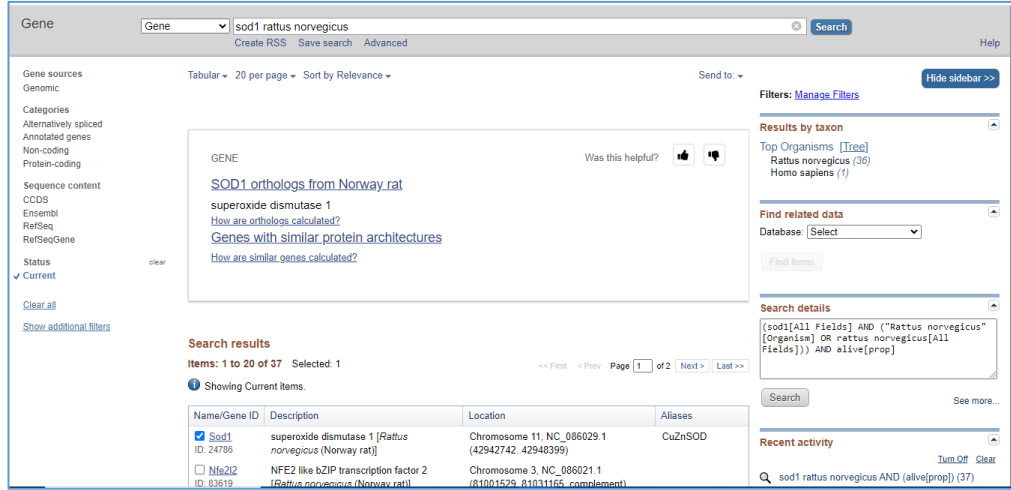
Öncelikle Şekil 3.3’te olduğu gibi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> ana sayfasında “All Database” yazan kısımdan “gene” sekmesi seçilmiş, Şekil 3.4’te ilgili genin ve kullanılan hayvanın bilgileri girilmiş ve Şekil 3.5’te çıkan seçeneklerden çalışmamızda ilgilendiğimiz genin yanındaki kutucuk seçilmiştir.



Şekil 3.3 Primerleri Dizayn Etmek için Kullanılan NCBI Veritabanı

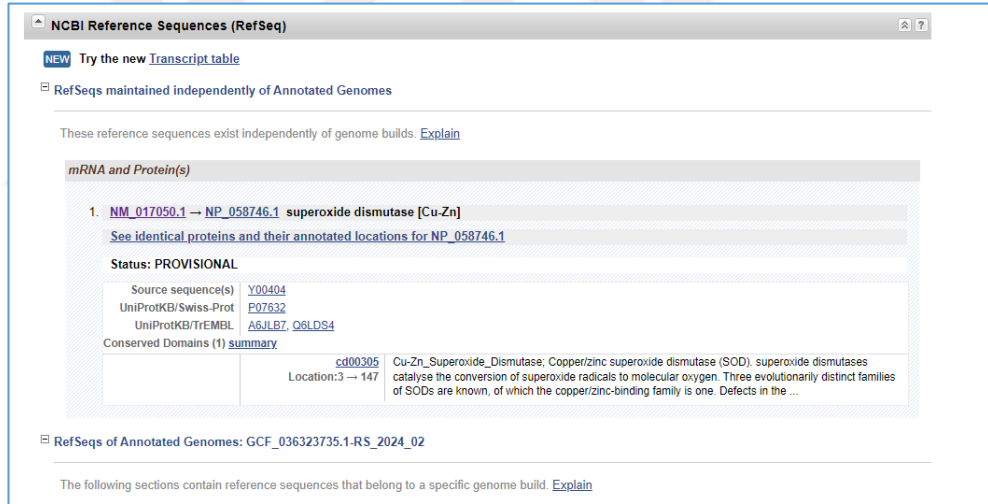


Şekil 3.4 Primer Dizaynı için Kullanılan Organizma Seçim ve İlgili Genin Temel Özelliklerini Gösteren NCBI Sayfası



Şekil 3.5 Organizma Seçim ve İlgili Genin Temel Özelliklerini Gösteren Sayfa

İlgili genin sekans bilgilerine ulaşmak için işaretli kutucuk seçilmiştir. Şekil 3.6'da gösterilen sayfada gen için NM kodu ile başlayan linke girerek ayrıntılı sekans bilgilerine ulaşılmıştır.



Şekil 3.6 Ayrıntılı Sekans Bilgileri

Genin ayrıntılı bilgisinin bulunduğu sayfada bulunan ve sekans bilgilerini gösteren “CDS” kısmına girilerek genin kodlanan bölgesi belirlenmiştir (Şekil 3.7). Bu bölge primerlerin dizayn edilirken hangi bölgenin kullanılması gerektiği konusunda bilgi vermektedir.

Min Sequence Quality: 0 Min End Sequence Quality: 0 Sequence Quality Range Min: 0 Sequence Quality Range Max: 100

Pick Primers Download Settings Reset Form

General Primer Picking Conditions

Upload the settings from a file: Dosya Seç Dosya seçilmedi

Primer Size Min: 19 Opt: 20 Max: 21

Primer Tm Min: 57.0 Opt: 59.0 Max: 62.0 Max Tm Difference: 5.0 Table of thermodynamic parameters: SantaLucia 1998

Product Tm Min: -1000000 Opt: 0.0 Max: 1000000

Primer GC% Min: 30.0 Opt: 50.0 Max: 70.0

Product Size Ranges: 150-250

Number To Return: 5 Max 3' Stability: 9.0

Max Library Mismatching: 12.00 Pair Max Library Mismatching: 20.00

Thermodynamic Secondary Structure Alignments		Old Secondary Structure Alignments	
☒ Use Thermodynamic Oligo Alignment			
TH_Max Self Complementarity	45.0	Max Self Complementarity	8.00
TH_Max 3' Self Complementarity	35.0	Max 3' Self Complementarity	3.00
TH_Max Pair Complementarity	45.0	Max Pair Complementarity	8.00
TH_Max 3' Pair Complementarity	35.0	Max 3' Pair Complementarity	3.00
TH_Max Primer Hairpin	24.0		

Thermodynamic Template Alignments		Old Template Alignments	
☐ Use Thermodynamic Template Alignment			
TH_Max Template Mismatching	40.00	Max Template Mismatching	12.00

Şekil 3.9 Dizayn Edilecek Primerlere Ait Bilgiler Bölümü

Primere ait tüm bilgiler girildikten sonra 'Pick Primers' kısmı seçilerek dizayn yapılmıştır.

Primer3 Output

No mispriming library specified
Using 1-based sequence positions

OLIGO	start	len	tm	gc%	any_th	3'_th	hairpin	seq
LEFT PRIMER	984	20	59.47	55.00	0.00	0.00	0.00	AGACACCTCAATCGCCTCTG
RIGHT PRIMER	1193	20	59.61	55.00	0.00	0.00	0.00	ACGAAGGAGTTGGTCTGTGG

SEQUENCE SIZE: 1729
INCLUDED REGION SIZE: 1729

PRODUCT SIZE: 210, PAIR ANY_TH COMPL: 7.49, PAIR 3'_TH COMPL: 6.65

```

1 GGCTCACAAGCAGCTGGCCAGTTCTGGGGAGGCAGCTCAGAGGCTCTTCTCAGGCCTCT
61 AGCTGGGTCTGTCTGTACTTCACCAGAGGAAAAACGTTCTTGGGAGAGCTTGTGAGGTG
121 TGGAACCTCAGCCATGGTGGCCTTCTGTCTGCAACCTGCTACTGGTGGCCTGTGGCTC
181 TGTCACCTGGACCATGTCAGATACCGGAGAGTCCGGTGTGCGACTTAGCAGACCGGCTTGA
241 CCTGGTTGAGAAGATAGGCGACGCACTCCAAGACCTGGAGATCTGGATGGAGCTAGG
301 AAAACAACGGGAGGCGGATGCCAGGGAGATGCACGCACTGTCAGGGTACAGCCCTCAGC

```

Şekil 3.10 Dizayn Edilen Primere Ait Bilgilerin Yer Aldığı Sayfa

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/> programı ile ilgili gene ait tasarımı yapılan probun başka genlerle homolojisi olup olmadığına bakılmıştır (Şekil 3.11) ve blast sonuçları alınmıştır (Şekil 3.12).

U.S. National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

BLAST® » blastn suite

Standard Nucleotide BLAST

Enter Query Sequence

Enter accession number(s), gi(s), or FASTA sequence(s) [Clear](#)

TCTCCCTTCAGTCCTCTAA

Query subrange

From

To

Or, upload file

Dosya Seç Dosya seçilmedi

Job Title

Enter a descriptive title for your BLAST search

☐ Align two or more sequences

Choose Search Set

Database

☒ Standard databases (nr etc.) ☐ rRNA/ITS databases ☐ Genomic + transcript databases ☐ Betacoronavirus

Nucleotide collection (nr)

Organism

Rattus norvegicus (taxid:10116) ☐ exclude [Add organism](#)

Enter organism common name, binomial, or tax id. Only 20 top taxa will be shown

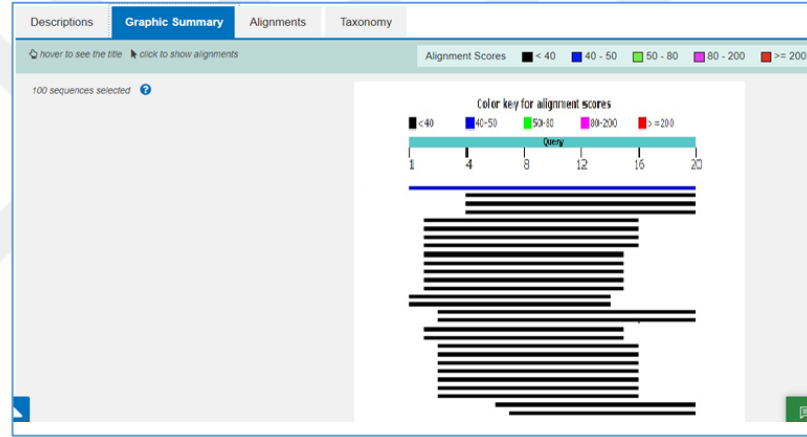
Exclude

☐ Models (XM/XP) ☐ Uncultured/environmental sample sequences

Limit to

☐ Sequences from type material

Şekil 3.11 Gen Sekansı Homolojisinin Kontrol Edildiği Organizmaya Özgü Blast Sayfası



Şekil 3.12 Dizayn Edilen Primerlerin Homolojilerinin Kontrol Edildiği Blastlama Sayfası

Çizelge 3.9 Gen Ekspresyon Profilleri İncelenecek Genler İçin Dizayn Edilen Primerlerin Listesi

No	Primerler	Gen erişim No.	Primer dizisi (5' – 3')	Tm (°C)
1.	Sod_F	NM_017050.1	GGTCCACGAGAAACAAGATGA	60.10
2.	Sod_R		CAATCACACCACAAGCCAAG	60.15
3.	Cat_F	NM_012520.2	ACATGGTCTGGGACTTCTGG	59.96
4.	Cat_R		CCATTTCGCATTAACCAGCTT	60.10
5.	Gr_F	NM_0153906.2	AGTTCACCTGCTCCACACATCC	61.00
6.	Gr_R		TCCAGCTGAAAGAACCCATC	58.00
7.	GPx_F	NM_030826.4	TCGGACATCAGGAGAATGG	59.57
8.	GPx_R		AGGTAAAGAGCGGGTGAGC	59.44
9.	Gst_F	NM_001010921.1	TTCTGACCCCTTTCCCTCTG	59.67
10.	Gst_R		TGGCTGGCTTTCTCTGACTG	59.97
11.	Gapdh_F	NM_017008.4	CCTTCATTGACCTCAACTAC	60.00
12.	Gapdh_R		TCGCTCCTGGAAGATGGTGAT	60.00

3.6.4 Kantitatif Gen Ekspresyonu (RT- qPCR)

Kantitatif gen ekspresyonu analizleri Real-Time PCR ile yapılmıştır. Daha önce elde ettiğimiz ve hazırlık aşamaları yukarıda anlatılan cDNA lardan SYBR-Green yöntemi ile gen ekspresyon miktarları ölçülmüştür. SYBR Green floresan bir boyadır ve q PCR’da çok yaygın kullanılmaktadır. DNA moleküllerine bağlandıktan sonra hareketi azalır ve enerjisi floresan ışımaya sebep olur (Ponchel ve ark., 2003).

Çizelge 3.10 q PCR Reaksiyon Karışımının Hazırlanması

PCR reaksiyon karışım içeriği	Miktar(μL)
Master Mix SYBER green	12.5
Forward Primer	0.25
Reverse Primer	0.25
Su	9.5
cDNA	2.5
Toplam	10

Çizelge 3.11 q PCR Analizinde Kullanılan Sıcaklık ve Döngü Parametreleri

Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
50°C	2 dk	1
95°C	30 sn	
95°C	5 sn	
60°C	30 sn	40
72°C	20 sn	

Gruplar arasındaki değişimi hesaplamak için housekeeping olarak *Gapdh* kullanıldı ve sonuçlar ΔC_t metodu (Livak ve Schmittgen, 2001) ile değerlendirilmiştir.

$$\text{Ekspresyon Seviyesi} = 2^{(C_{T(\text{Referans})} - C_{T(\text{Hedef})})} \quad (3.1)$$

3.7 Antioksidan Enzimlerin Enzim Aktivitelerinin Ölçümü

Enzim aktivite ölçümlerinde kullanılacak homojenat hazırlama ve protein tayini işlemleri 3.2 Biyokimyasal Analizler başlığı altında anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar aynı homojenattan bakılan enzim aktiviteleri için aşağıdaki formül kullanılarak EU/mg hesaplamalarında kullanılmıştır.

$$\text{Spesifik aktivite } \left(\frac{EU}{mg} \right) = \frac{Abs \times Vt \times SF}{\epsilon \times t \times V\ddot{o} \times mg \text{ protein}} \quad (3.2)$$

Abs : Absorbans değeri
 ϵ : H₂O₂'nin ilgili nm'de ekstinksiyon katsayısı
t : Reaksiyon zamanı
Vt : Toplam hacim
V $\ddot{o}$: Numune hacmi
SF : Seyreltme Faktörü

3.7.1 SOD (Süperoksit Dismutaz)

SOD enzim aktivite ölçümü için Sun ve ark., (1988) tarafından kullanılan yöntem referans alınmıştır. Hazırlanan homojenatlar Çizelge 3.12'de belirtilen şekilde hazırlanarak kuartz küvetlerde 560 nm'de 3 dk süreyle absorbansları ölçülmüştür.

Çizelge 3.12 SOD Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü

	KÖR(μl)	NUMUNE(μl)
Reaksiyon Karışımı	2450	2450
Saf su	500	-
Homojenat	-	500
Ksantin Oksidaz	50	50
20 °C'de 25 dk inkübasyon		
CuCl ₂ .2H ₂ O	1000	1000

3.7.2 CAT (Katalaz)

CAT enzim aktivite ölçümü için Aebi (1984) tarafından kullanılan yöntem referans alınmıştır. Hazırlanan homojenatlar Çizelge 3.13'te belirtilen şekilde hazırlanarak kuartz küvetlerde 240 nm'de 15 sn aralıklarla 1dk süreyle absorbansları ölçülmüştür.

Çizelge 3.13 CAT Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü

	KÖR(μl)	NUMUNE(μl)
50 mM Fosfat tampon	1500	1490
Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	1500	1500
Numune	-	10

3.7.3 GPX (Glutasyon peroksidaz)

GPX enzim aktivite ölçümü için Habig ve ark., (1974) tarafından kullanılan yöntem referans alınmıştır. Hazırlanan homojenatlar Çizelge 3.14'te belirtilen şekilde hazırlanarak kuartz küvetlerde 340 nm'de 5 dk süreyle absorbansları ölçülmüştür.

Çizelge 3.14 GPX Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü

Bileşenler	Kör (µL)	Numune (µL)
Potasyum fosfat tamponu (1M)	100	100
dH ₂ O	550	500
GSH	100	100
Glutasyon redüktaz	100	100
NADPH	100	100
Homojenat	-	50
Tert-bütil hidroperoksit	50	50

3.7.4 GR (Glutasyon redüktaz)

GR enzim aktivite ölçümü için Carlberg ve Mannervik, (1985) tarafından kullanılan yöntem referans alınmıştır. Hazırlanan homojenatlar çizelge 3.15 de belirtilen şekilde hazırlanarak kuartz küvetlerde 340 nm’de 3 dk süreyle 3 kez absorbansları ölçülmüştür (Carlberg ve Mannervik, 1985).

Çizelge 3.15 GR Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü

Bileşenler	Kör (µL)	Numune (µL)
0,1 M K-Fosfat Tamponu	200	200
Saf su	600	590
Numune	-	10
20 mM GSSG	100	100
2 mM NADPH	100	100

3.7.5 GST (Glutasyon S- transferaz)

GST enzim aktivite ölçümü için Habig ve ark., (1974) tarafından kullanılan yöntem referans alınmıştır. Hazırlanan homojenatlar Çizelge 3.16’de belirtilen şekilde hazırlanarak kuartz küvetlerde 340 nm’de 5 dk süreyle absorbansları ölçülmüştür (Habig ve ark., 1974).

Çizelge 3.16 GST Enzim Aktivite Ölçümü Pipetleme Prosedürü

Bileşenler	Kör (µL)	Numune (µL)
dH ₂ O	730	729
Homojenat	-	1
CDNB	20	20
GSH	50	50

3.8 İstatistiksel Analiz

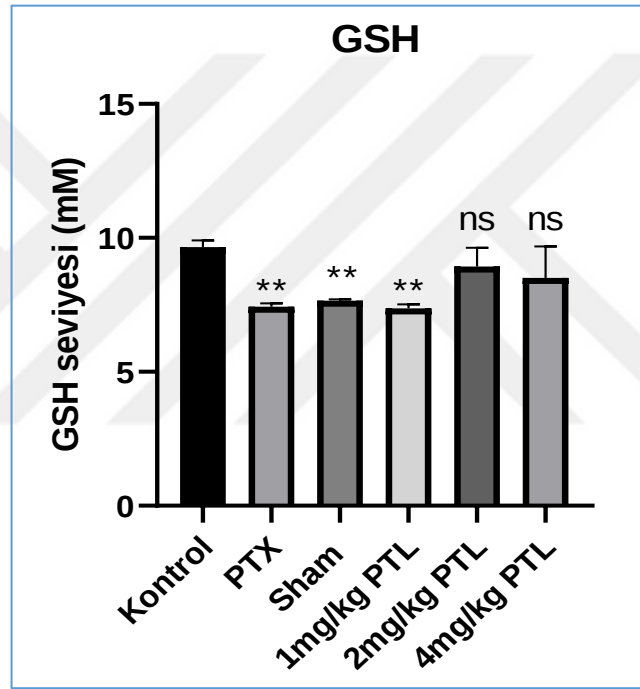
Her gruptan seçilen rastgele üç hayvandan alınan kalp dokularında tüm çalışmalar her hayvan için üçer tekrar şeklinde yapılmıştır. İstatistiksel analizler GraphPad Prism Software sürüm 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yazılım ile Shapiro – Wilk normallik testi yapılmıştır. Barlett testi ile gruplar arası varyansların homojen olduğu belirlenmiştir. Gruplar arası farklılığı test etmek için tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testleri yapılmıştır. Sonuçlar sütun grafik olarak gösterilmiş ve * $p < 0,05$ (anlamlı); ** $p < 0.01$ (çok anlamlı); *** $p < 0,001$ ve **** $p < 0,0001$ (çok anlamlı) olacak şekilde değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmeyen gruplar ns (nonspecific) olarak belirtilmiştir.

4.ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Antioksidan İlişkili Bazı Metabolitlerin Ölçümü

4.1.1 Toplam Glutasyon (GSH)

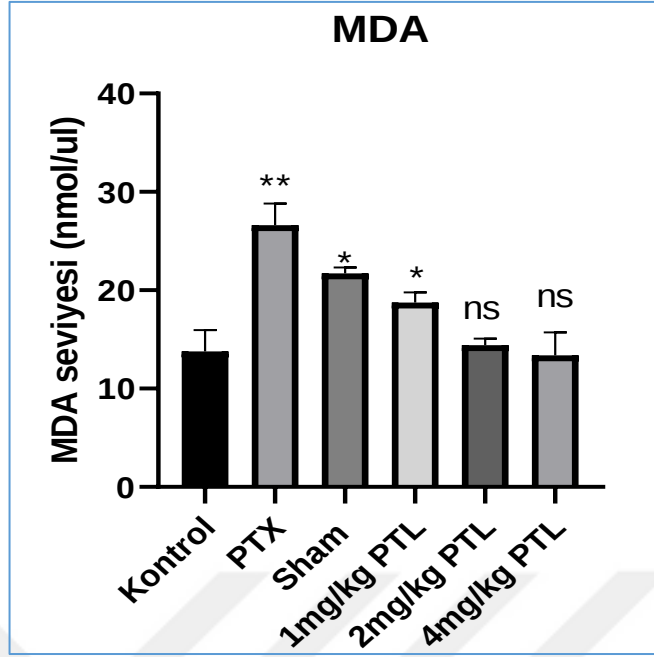
Bir antioksidan olan glutasyon (GSH) seviyesi paklitaksel (PTX) uygulanan grupta kontrol grubuna göre oldukça düşmüştür ($p<0,01$). GSH'ın seviyesindeki bu düşüş partenolid (PTL) uygulanmasıyla beraber yükselmeye başlamıştır. Özellikle 2 ve 4 mg/kg PTL uygulanan gruplarda GSH seviyesi yükselerek kontrol grubuyla aynı seviyeye gelmiştir ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Gruplar Arası GSH Seviyeleri

4.1.2 Lipid Peroksidasyonu (LPO)

Membran fonksiyonlarını bozan lipid peroksidasyonu (LPO), oksidasyon sonucu oluşan Malondialdehit (MDA) seviyesi ölçülerek bulunmuştur. MDA seviyesi PTX uygulanan grupta kontrol grubuna göre oldukça yükselmiştir ($p<0,01$). MDA'ın seviyesindeki bu yükselme 1mg/kg PTL uygulanan grupta düşmeye başlamış ve özellikle 2 ve 4 mg/kg PTL uygulanan gruplarda normal düşerek kontrol grubu ile aynı seviyelere gelmiş, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Gruplar Arası MDA Seviyesi

4.2 Hematoksilen & Eozin boyama (H&E) ile Histopatolojik Değerlendirme

Gruplar arasında histopatolojik bulgular yönünden yapılan incelemelerde Çizelge 4.1’de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p<0.05$).

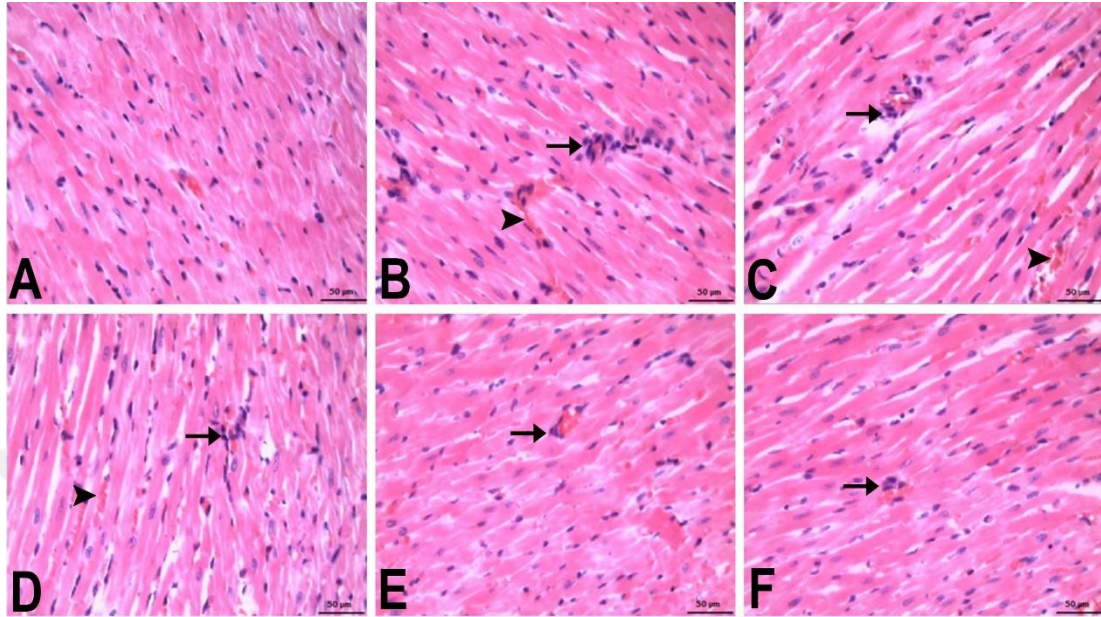
Çizelge 4.1 Hematoksilen- Eozin (H&E) ile Boyanan Kalp Dokularında Gruplar Arasındaki Farklılıklar

Gruplar	Mononükleer hücre infiltrasyonları (MNHI)	Hemoraji
Kontrol	0.33±0.51 ^a	0.16±0.40 ^a
PTX	2.83±0.40 ^b	1.66±0.51 ^b
Sham	1.83±0.40 ^c	1.83±0.40 ^b
1 mg/kg PTL	1.66±0.51 ^c	0.83±0.40 ^c
2 mg/kg PTL	1.16±0.40 ^d	0.33±0.51 ^a
4 mg/kg PTL	1.16±0.40 ^d	0.33±0.51 ^a

Hata! Burada görünmesini istediğiniz metne 0 uygulamak için Giriş sekmesini kullanın.

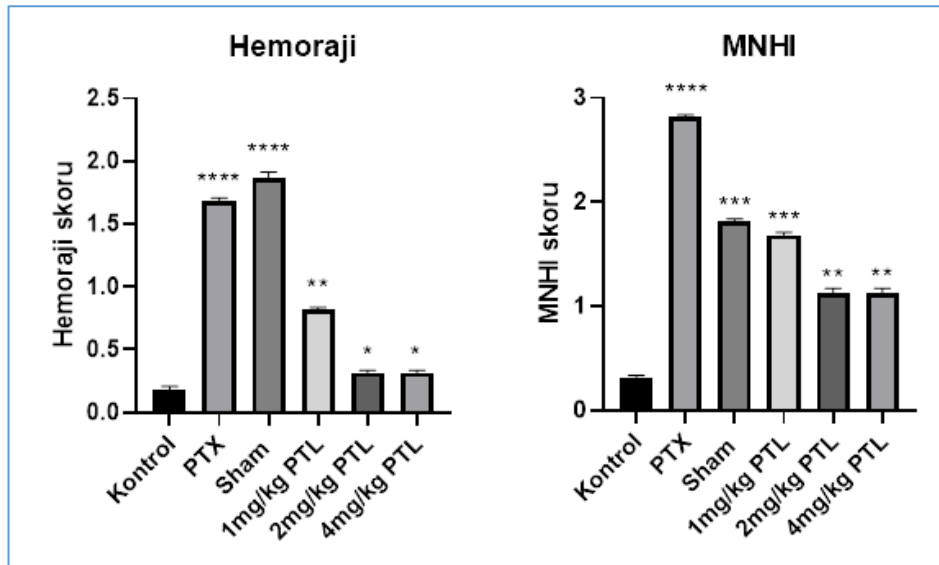
Kontrol grubu ratların kalp dokuları normal histolojik görünümdeydi. Uygulama gruplarında ise farklı düzeylerde mononükleer hücre infiltrasyonları (MNHI) ve hemorajiye rastlandı. Belirtilen bulgulardan mononükleer hücre infiltrasyonları PTX grubunda şiddetli iken, sham ve 1mg PTL gruplarında orta, 2 ve 4 mg PTL gruplarında hafif düzeydeydi. Hemorajiye PTX ve sham gruplarında orta,

1mg PTL grubunda hafif düzeyde rastlandı. 2 ve 4 mg PTL gruplarında ise önemli düzeyde hemoraji gözlenmedi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Kalp Dokusunda Gruplar Arası Hemoraji Ve MNHI Değerlendirmesi için H&E Boyaması

A- Kontrol grubu. Normal histolojik görünüm **B- PTX grubu.** Şiddetli düzeyde MNHI (ok) ve orta düzeyde hemoraji (okbaşı), **C- Sham grubu.** Orta düzeyde MNHI (ok) ve hemoraji (okbaşı), **D- 1mg/kg PTL grubu.** Orta düzeyde MNHI (ok) ve hafif düzeyde hemoraji (okbaşı), **E- 2mg/kg PTL grubu.** Hafif düzeyde MNHI (ok), **F- 4mg/kg PTL grubu.** Hafif düzeyde MNHI (ok).

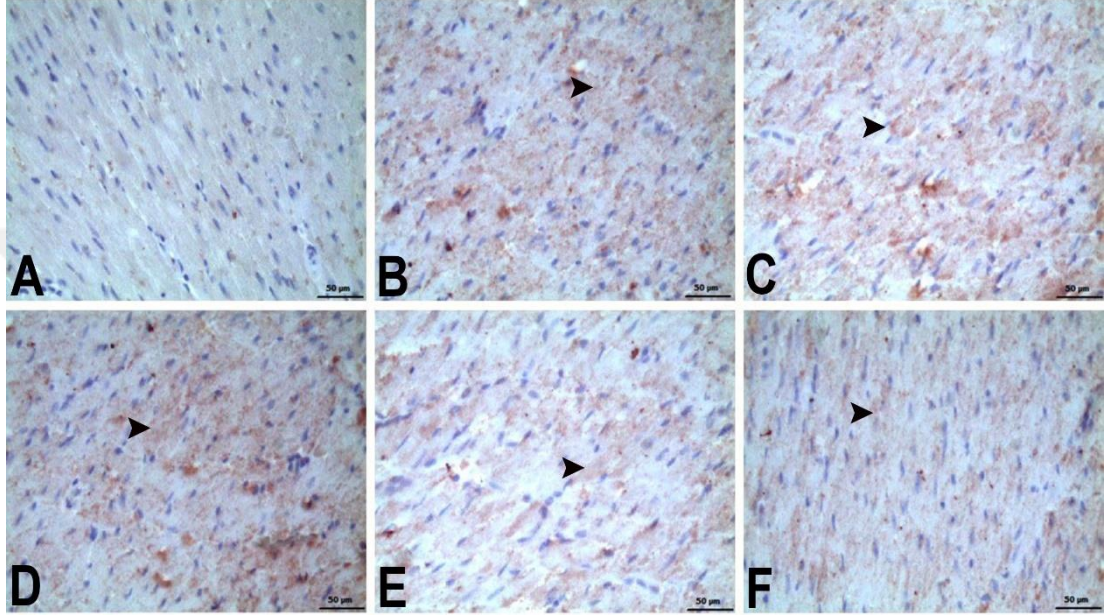


Şekil 4.4 Grupların Hemoraji ve MNHI Açısından Değerlendirilmesi

4.3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları

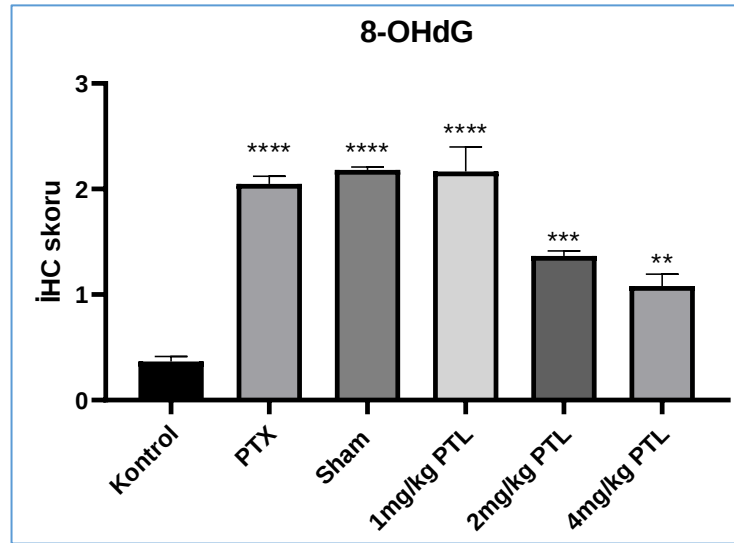
4.3.1 8-Hidroksi Deoksiguanozin (8-OHdG) İmmünopozitiflik Sonuçları

DNA hasarı açısından 8-OhdG ile yapılan immunohistokimyasal boyamalarda kontrol grubunda önemli düzeyde immunpozitiflik gözlenmedi. Diğer uygulama gruplarında PTX, sham ve 1mg PTL’de orta düzeyde, 2 ve 4 mg PTL ’de hafif düzeyde immunpozitiflik gözlemlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Kalp Dokusunda Gruplar Arası 8-OHdG Değerlendirmesi için İmmünohistokimya Boyaması

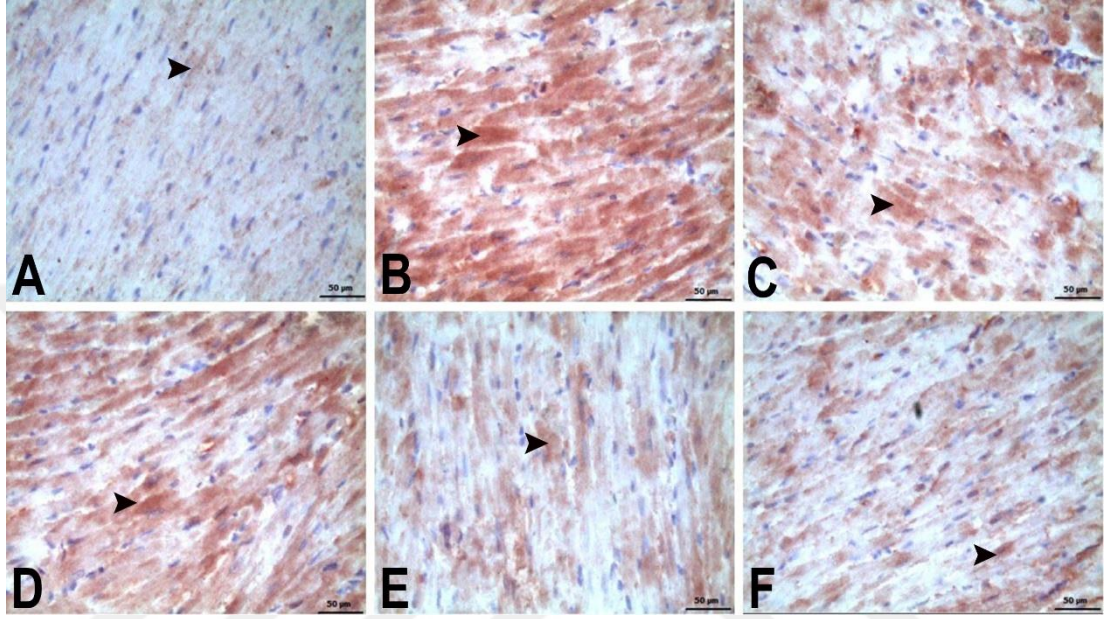
A- Kontrol grubu. İmmun negatiflik, B- PTX grubu. Orta düzeyde, C- sham grubu. Orta düzeyde, D- 1mg PTL grubu. Orta düzeyde, E-2mg PTL grubu. Hafif düzeyde, F- 4mg PTL grubu. Hafif düzeyde 8-OhdG immünopozitifliği (okbaşı).



Şekil 4.6 Gruplar Arası 8-OHdG İmmünopozitiflik Sonuçları

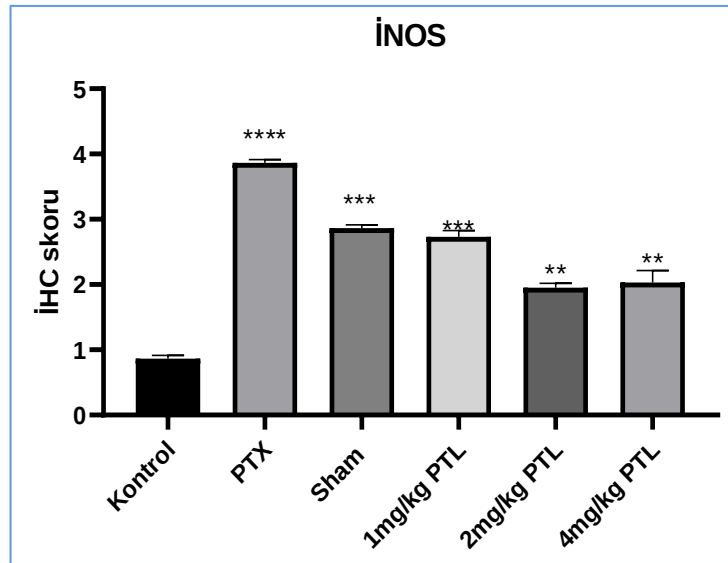
4.3.2 İndüklenebilir Nitrikoksit Sentetaz (İNOS) İmmünpozitiflik Sonuçları

İnflamasyon açısından iNOS ile yapılan immunohistokimyasal boyamalarda kontrol grubunda hafif, 2mg PTL ve 4mg PTL grubunda orta, 1mg PTL ve sham grubunda şiddetli, PTX grubunda ise çok şiddetli düzeyde immunpozitiflikler tespit edilmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Kalp Dokusunda Gruplar Arası İNOS Değerlendirmesi İçin İmmünohistokimya Boyaması

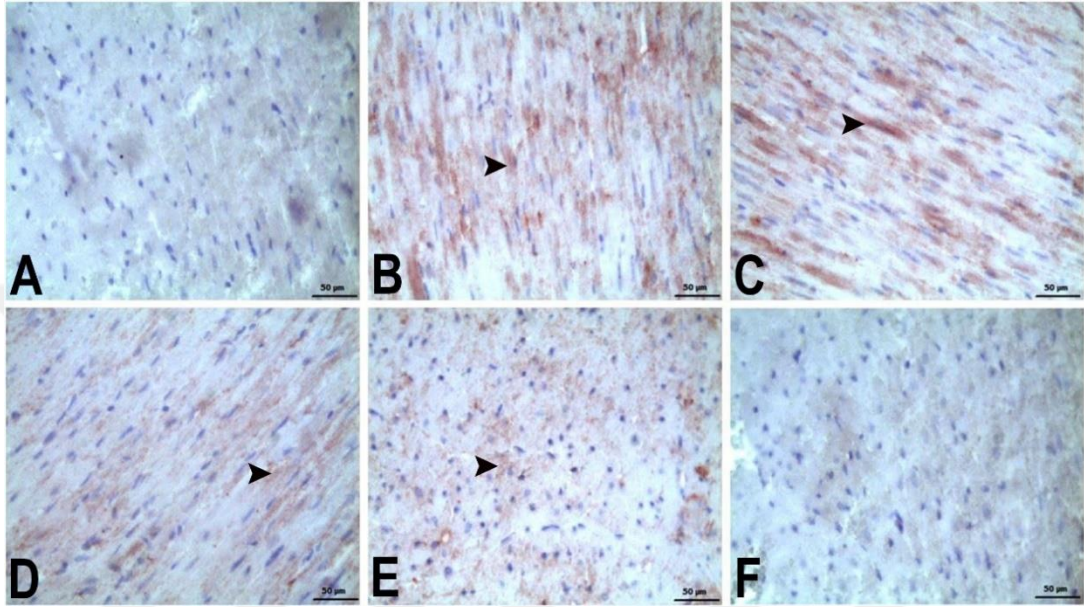
A- Kontrol grubu. Hafif düzeyde, B- PTX grubu. Çok şiddetli düzeyde, C- sham grubu. Şiddetli düzeyde, D- 1mg PTL grubu. Şiddetli düzeyde, E-2mg PTL grubu. Orta düzeyde, F- 4mg PTL grubu. Orta düzeyde İNOS immünpozitifliği (okbaşı).



Şekil 4.8 Gruplar Arası İNOS İmmünpozitiflik Sonuçları

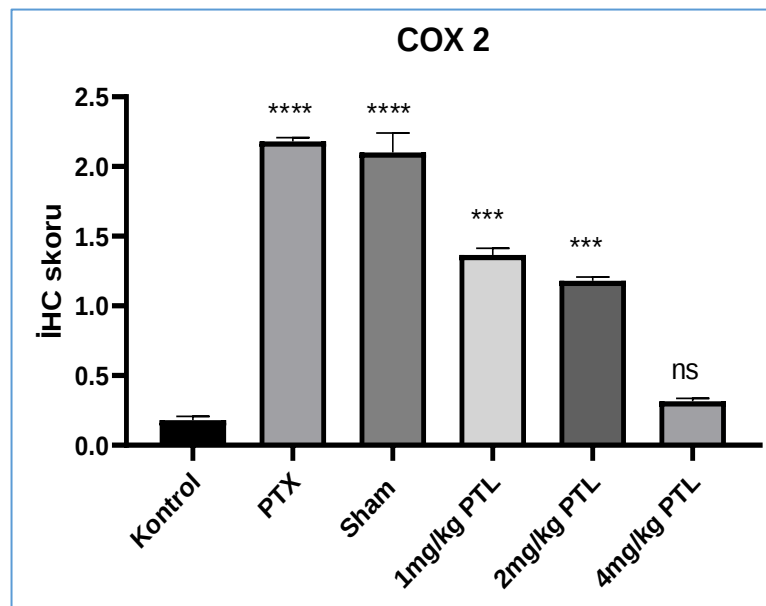
4.3.3 Siklooksijenaz (COX-2) İmmünopozitiflik Sonuçları

COX2 ile yapılan boyamalarda PTX ve sham grubunda orta düzeyde, 1mg PTL ve 2mg PTL grubunda hafif düzeyde immünopozitiflikler tespit edildi. Kontrol ile birlikte 4mg PTL gruplarında ise önemli düzeyde immünopozitifliklere rastlanmadı (Şekil 4.9).



Şekil 4.9 Kalp Dokusunda Gruplar Arası COX-2 Değerlendirmesi İçin İmmünohistokimya Boyaması

A- Kontrol grubu. İmmün negatiflik, **B- PTX grubu.** Orta düzeyde, **C- sham grubu.** Orta düzeyde, **D- 1mg PTL grubu.** Hafif düzeyde, **E-2mg PTL grubu.** Hafif düzeyde COX2 immünopozitifliği (okbaşı), **F- 4mg PTL grubu.** İmmün negatiflik.

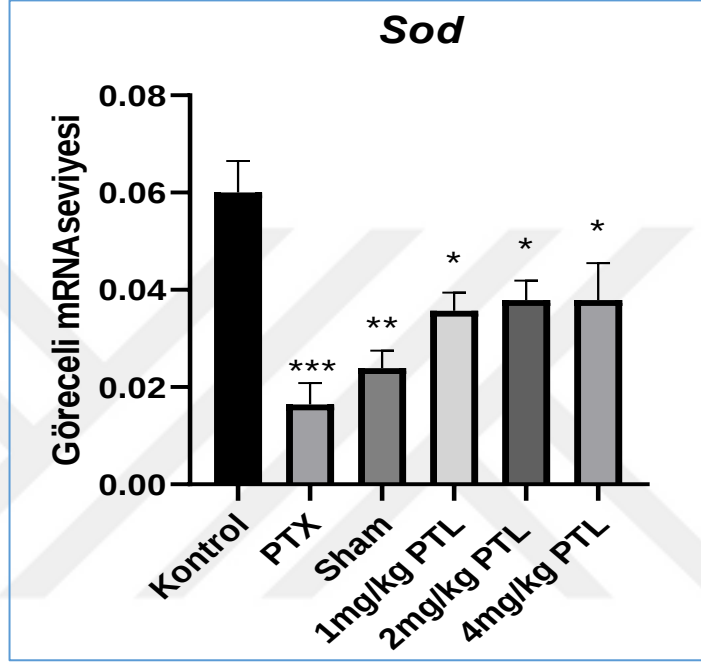


Şekil 4.10 Gruplar Arası COX-2 İmmünopozitiflik Sonuçları

4.4 Real-Time PCR Uygulaması ile Kantitatif Gen Ekspresyonu Analizleri

4.4.1 Süperoksit Dismutaz (*Sod*)

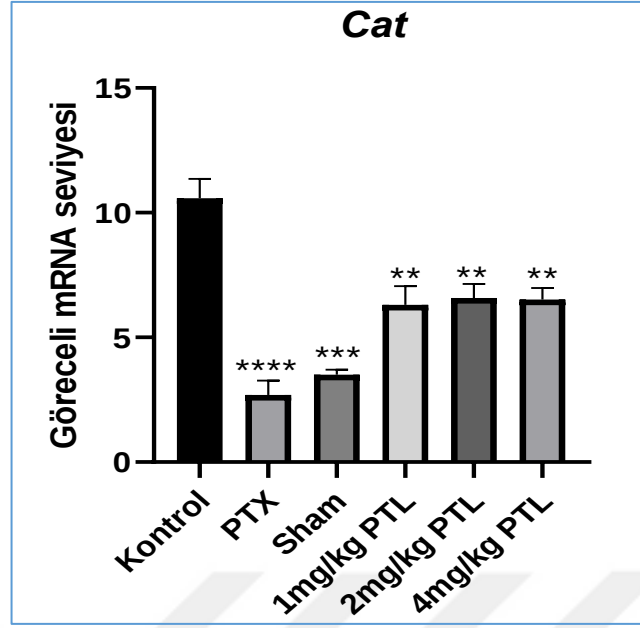
Sod gen ekspresyon analizleri değerlendirildiğinde PTX uygulanan grupta kontrol grubuna oranla çok anlamlı ($p<0.001$) farklılık olduğu görülmüştür. 1, 2 ve 4mg PTL uygulama gruplarında antioksidan seviyesinin doza göre arttığı ve normale yaklaştığı tespit edilmiştir (Şekil 4.11)



Şekil 4.11 Gruplar Arası *Sod* Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi

4.4.2 Katalaz (*Cat*)

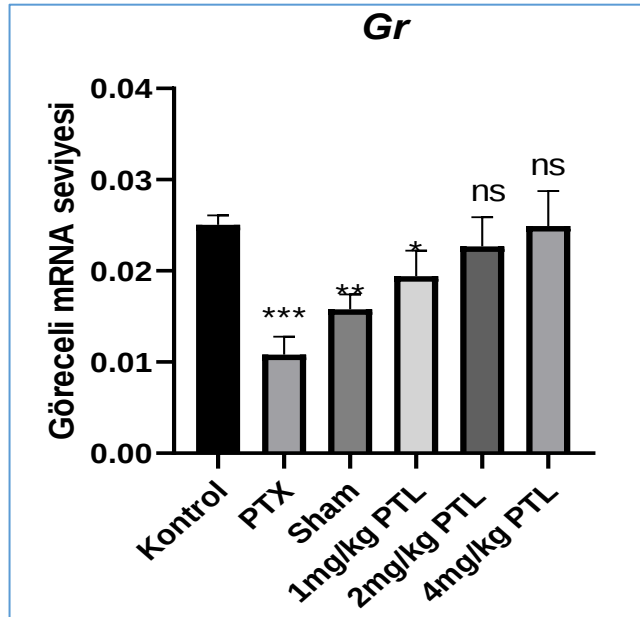
Cat gen ekspresyon analizleri değerlendirildiğinde PTX uygulanan grupta kontrol grubuna oranla çok anlamlı ($p<0.0001$) farklılık olduğu görülmüştür. 1,2 ve 4mg PTL uygulama gruplarında antioksidan seviyesinin normale yaklaştığı saptanmıştır (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 Gruplar Arası *Cat* Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi

4.4.3 Glutatyon redüktaz (*Gr*)

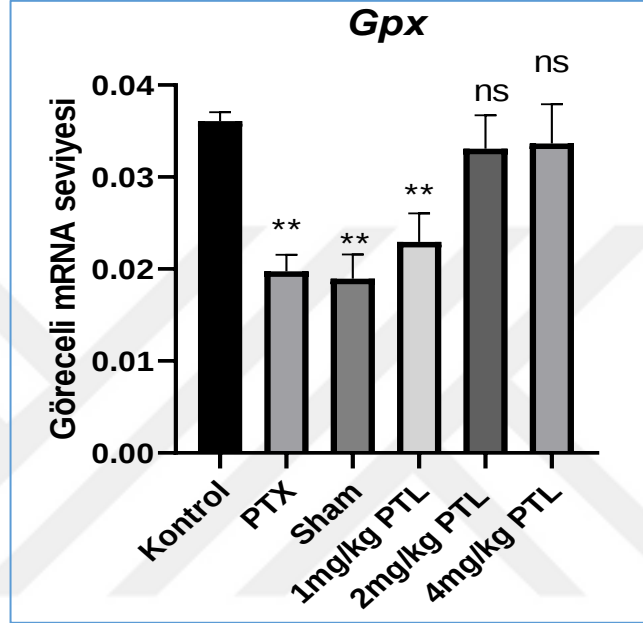
Gr gen ekspresyon analizleri değerlendirildiğinde PTX uygulanan grupta kontrol grubuna oranla çok anlamlı ($p < 0.001$) farklılık olduğu görülmüştür. 1mg/kg PTL uygulanan grupta antioksidan seviyesi artmaya başlamış, 2 ve 4mg PTL uygulama gruplarında dozdaki artışa bağlı olarak kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 Gruplar Arası *Gr* Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi

4.4.4 Glutasyon Peroksidaz (Gpx)

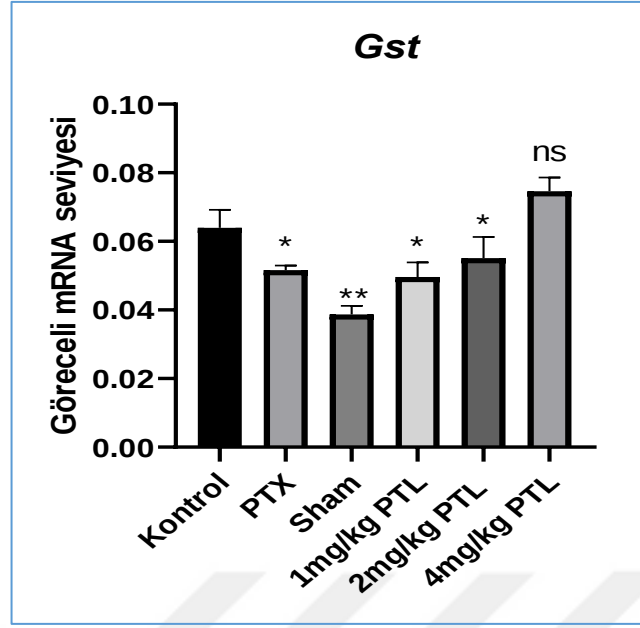
Gpx gen ekspresyon analizleri değerlendirildiğinde PTX uygulanan grupta kontrol grubuna oranla çok anlamlı ($p<0.001$) farklılık olduğu saptanmıştır. 1mg /kg PTL uygulanan grupta azda olsa *Gpx* seviyesi artmaya başlamış, 2 ve 4mg PTL uygulama gruplarında dozdaki artışa bağlı olarak antioksidan seviyesinin kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 Gruplar Arası *Gpx* Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi

4.4.5 Glutasyon S-transferaz (Gst)

Gst gen ekspresyon analizleri değerlendirildiğinde PTX uygulanan grupta kontrol grubuna oranla çok anlamlı ($p<0.001$) farklılık olduğu görülmüştür. 1 ve 2mg/kg PTL uygulanan gruplarda artış az gözlenirse de 4mg PTL uygulama gruplarında dozdaki artışa bağlı olarak antioksidan seviyesinin kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Şekil 4.15).

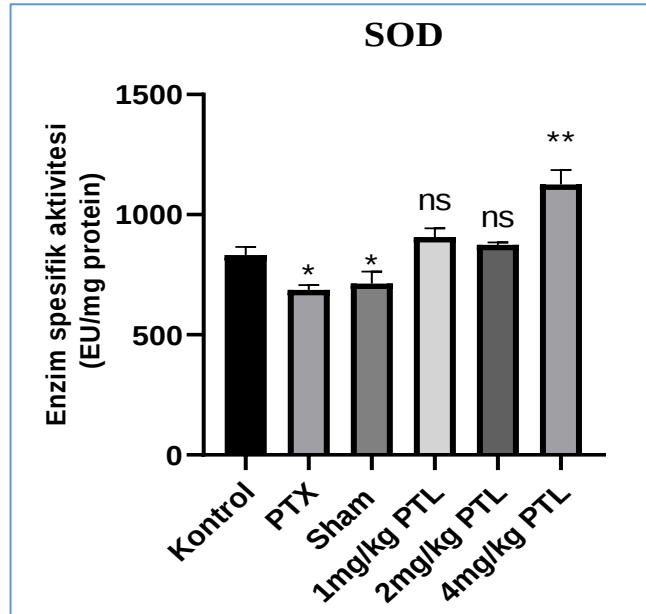


Şekil 4.15 Gruplar Arası Gst Geni Göreceli Ekspresyon Seviyesi

4.5 Antioksidan İlişkili Enzimlerin Aktivitelerinin Ölçümü

4.5.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

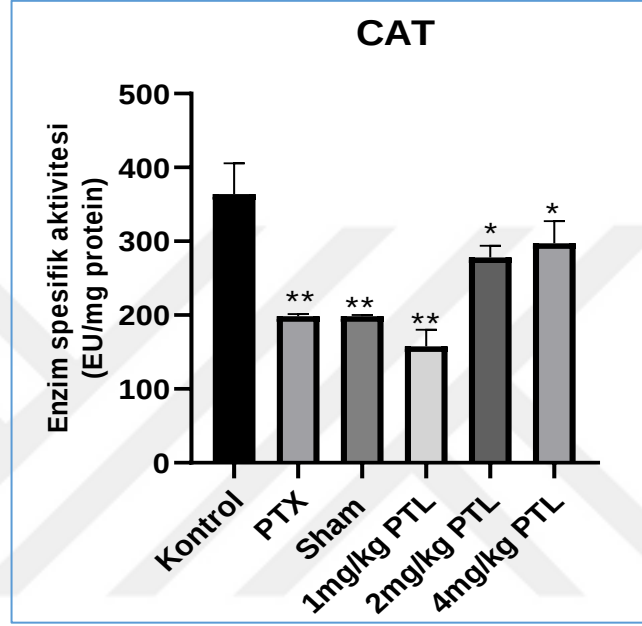
SOD enzim aktivitesi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile PTX grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.05$). PTX kaynaklı SOD enzim aktivitesi düştüğü, PTL uygulanan gruplarda düşük dozlarda da kontrol grubuna yakın değerlere yükseldiği saptanmıştır (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 Gruplar Arası SOD Enzim Aktivitesi Seviyeleri

4.5.2 Katalaz (CAT)

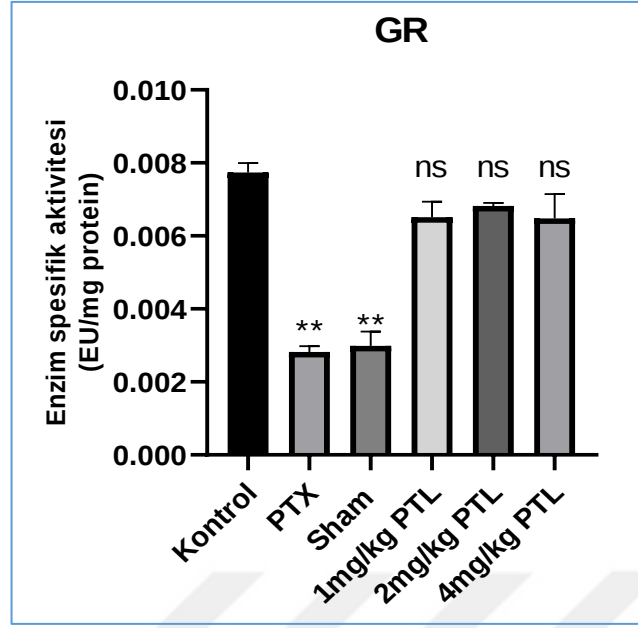
CAT enzim aktivitesi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile PTX grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.01$). PTL uygulanan gruplarda 1mg/kg uygulanan grupta PTX grubuna göre bir değişiklikten söz edemezken 2 ve 4 mg/kg PTL uygulanan gruplarda doza bağlı enzim aktivite seviyesinin arttığı görülmüştür (Şekil 4.17).



Şekil 4.17 Gruplar Arası CAT Enzim Aktivitesi Seviyeleri

4.5.3 GR

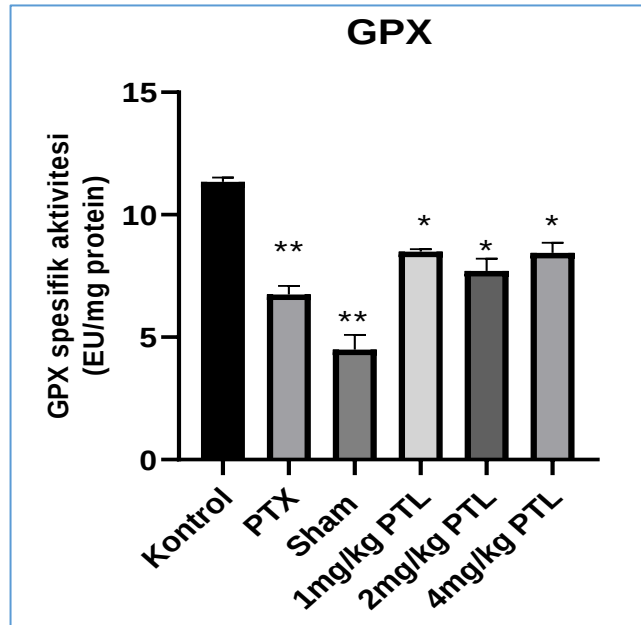
GR enzim aktivitesi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile PTX grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.001$). PTL uygulanan gruplarda kendi aralarında doza bağlı olarak istatistiksel değişiklikler olmasa da PTX kaynaklı düşüş gösteren GR enzim aktivite seviyelerinin 1, 2 ve 4mg/kg dozlarda kontrol grubu ile istatistiksel farklılığın kalmadığı görülmüştür (Şekil 4.18).



Şekil 4.18 Gruplar Arası GR Enzim Aktivitesi Seviyeleri

4.5.4 Glutasyon Peroksidaz (GPX)

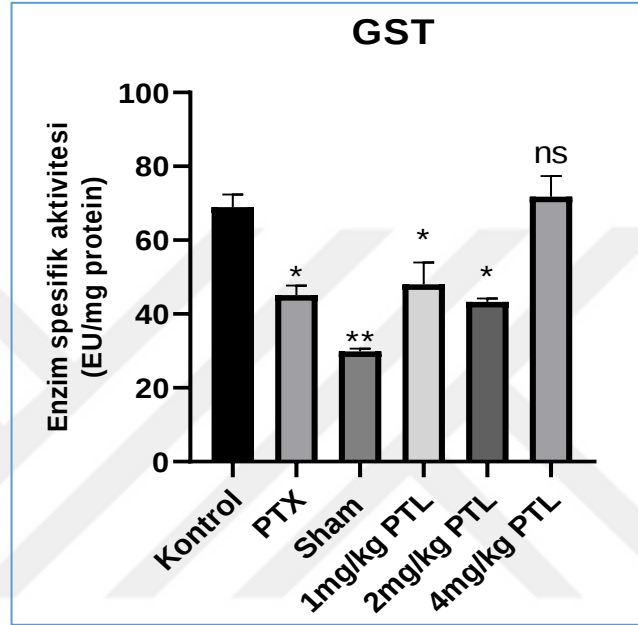
GPX enzim aktivitesi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile PTX grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.01$). PTL uygulanan gruplarda doza bağlı olarak istatistiksel farklılığın azaldığı saptanmıştır (Şekil 4.19).



Şekil 4.19 Gruplar Arası GPX Enzim Aktivitesi Seviyeleri

4.5.5 Glutasyon S-transferaz (GST)

GST enzim aktivitesi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile PTX grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$). GST enzim aktivite seviyesindeki bu düşüş 1 ve 2 mg/kg PTL uygulanan gruplarda artmaya başlamış ve özellikle 4mg/kg PTL uygulanan grupta doz artışına bağlı olarak istatistiksel farklılığın kalmadığı görülmüştür (Şekil 4.20).



Şekil 4.20 Gruplar Arası GST Enzim Aktivitesi Seviyeleri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada belirtilen tüm hedefler gerçekleştirilmiş ve bütün alternatif hipotezler test edilmiştir. Tüm sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde partenolid (PTL), paklitaksel (PTX) ile deneysel olarak oluşturulan kardiyotoksisite ve buna bağlı olarak oluşan kalp hasarı üzerine tedavi edici etki göstermiştir. (1) Azalan glutatyon seviyesi nedeni ile oluşan oksidatif hasar uygun doz PTL uygulaması sonrası glutatyonun yükselmesi ile normal seviyesine yaklaşmış, aynı zamanda lipid peroksidasyonu sonucu miktarı artan malondialdehit seviyesinin de normale döndüğü görülmüştür. PTL oksidatif hasarı düşürmüştür. (2) DNA hasar göstergesi 8-OHdG nin PTX ile artan miktarı PTL ile normale oldukça yaklaşmış ve bu da DNA hasarı boyutunda partenolidin etkinliğini göstermiştir. Oluşan yüksek inflamasyon sonucu İNOS ve COX-2 inflamasyon belirteçlerindeki artış ta PTL uygulaması ile özellikle 4mg/kg dozda normal seviyelerine gelmiştir. PTL inflamasyonu azaltmıştır. (3) İnflamasyon sinyallerindeki artış sonucu kalp dokusunda oluşan hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonları da PTL muamelesi ile kontrol altına alınmıştır. PTL doku hasarını azaltmıştır. (4) Antioksidan enzimler, gen ekspresyonu ve enzim aktivitesi seviyesinde korele bir biçimde değişiklik göstermiş, PTX ile azalan seviyeleri özellikle 2mg/kg ve 4mg/kg PTL dozlarında normal seviyelerine yükselmiştir. PTL antioksidan seviyesini yükseltmiştir.

Bu tez çalışmasında saptanan sonuçlar, birçok araştırma ile birlikte değerlendirilerek bulgular aşağıdaki şekilde tartışılmıştır.

Oksidatif hasar göstergeleri

Glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA), oksidatif hasar göstergeleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. GSH, hücre içi redoks durumunu ve antioksidan kapasiteyi yansıtan kritik bir biyomoleküldür (Yuan ve Kaplowitz, 2009). GSH, oksidatif stres koşullarında reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize eder ve hücreleri oksidatif hasarın zararlı etkilerinden korur. Dolayısıyla, GSH seviyelerindeki azalma, hücrel redoks dengesinin bozulduğunu ve artan oksidatif hasarı gösterebilir (Liu ve ark., 2024). MDA, lipid peroksidasyonunun bir son ürünü olarak oksidatif hasarın derecesini değerlendirmek için kullanılan bir biyobelirteçtir. Lipid peroksidasyonu, hücre zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif bozulmasını içerir ve

MDA, bu süreç sırasında oluşan reaktif aldehitlerden biridir. Yüksek MDA seviyeleri, hücrel membranlarda artan lipid peroksidasyonu ve dolayısıyla oksidatif stresin bir göstergesidir (Jadoon ve Malik, 2017).

Kardiyotoksisite çalışmalarında GSH ve MDA seviyelerinin değişimi ve farklı bitkilerden elde edilen fitokimyasalların etkinlikleri üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Örneğin, *mangiferin*'in doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışma, *mangiferin* tedavisinin kalp dokusunda GSH seviyelerini artırdığını ve MDA seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (Husna ve ark., 2022). Diğer bir çalışmada *silymarin*'in doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı koruyucu etkileri incelenmiş, *silymarin* tedavisinin kalp dokusundaki GSH seviyelerini artırdığı ve MDA seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. Aynı çalışma, *silymarin*'in antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif stresi azalttığını ve kalp dokusunu koruduğunu göstermektedir (Barakat ve ark., 2018). Famurewa ve ark. (2017)'nın yaptığı bir araştırmada, virgin hindistan cevizi yağı takviyesinin metotreksat kaynaklı kardiyotoksisite üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma, hindistan cevizi yağı takviyesinin kalp dokusunda GSH seviyelerini artırdığını ve MDA seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Bu sonuçlar, hindistan cevizi yağının antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirerek kardiyotoksisiteye karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymaktadır. Chen ve ark., (2024)'nın yaptığı bir çalışmada ise *dioscinin* doxorubicin (DOX) kaynaklı kronik kardiyotoksisite üzerindeki koruyucu rolü araştırılmıştır. Çalışmada, *dioscinin* GSH seviyelerini artırdığı ve MDA oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, *dioscinin*'in antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiğini ve oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, GSH ve MDA seviyelerinin ölçülmesi, biyolojik sistemlerdeki oksidatif stres durumunu değerlendirmek için önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda, her bir gruptaki sıçan kalp dokusunda GSH seviyeleri değerlendirildiğinde kontrol grubu ile PTX uygulama grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu, PTL uygulanan gruplarda ve özellikle 4mg/kg dozda anlamlı bir fark saptanmadığı görülmektedir. Bununla birlikte LPO seviyeleri bakımında değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre PTX uygulama grubunda MDA miktarının anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür. PTL uygulan

gruplarda ise bu miktarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı anlaşılmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde PTX aracılıklı kardiyotoksisitenin oluştuğunu ve PTL'nin bu oksidatif hasara karşı etkin bir rolü olduğu saptanmıştır.

DNA hasarı ve inflamasyon

8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), DNA hasarının yaygın ve iyi kabul gören bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır. 8-OHdG, DNA'da bulunan guanin bazlarının oksidatif modifikasyonu sonucunda oluşur ve bu molekülün varlığı, hücrel DNA'ya oksidatif stres tarafından verilen zararın bir göstergesidir (Valavanidis ve ark., 2009). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki dengesizlik sonucunda meydana gelir ve bu durum DNA, proteinler ve lipitler gibi biyomoleküllere zarar verebilir. DNA'da oluşan oksidatif hasar, mutasyonlara ve genetik instabiliteye yol açabilir, bu da Alzheimer hastalığı (Castellani ve ark., 2011), Down sendromu (Nunomura ve ark., 2000), Parkinson hastalığı gibi çeşitli hastalıkların, özellikle kanserin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (Kudryavtseva ve ark., 2016). 8-OHdG seviyeleri, birçok yöntem ile ölçülebilir ve bu ölçümler, hücrel DNA'ya verilen oksidatif hasarın derecesini belirlemek için kullanılabilir. 8-OHdG'nin yüksek seviyeleri, artan oksidatif DNA hasarını ve bu hasarın onarım mekanizmalarının yetersiz olduğunu gösterebilir (Yardım ve ark., 2021). Kardiyotoksisite çalışmalarında da özellikle kanser tedavilerinde kullanılan bazı kemoterapötik ajanların kalp üzerindeki olumsuz etkilerini değerlendirmekte önemli bir alandır. Bu bağlamda, 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), kardiyak dokularda ve biyolojik örneklerde oksidatif DNA hasarının bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (Hwang ve ark., 2022).

Oliveira ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada, doksorubisin ile tedavi edilen sıçanlarda kalp dokusunda 8-OHdG seviyelerinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Aynı araştırmacılar, doksorubisinin güçlü bir kemoterapötik ajan olduğunu fakat kardiyotoksik yan etkilerinin de olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, doksorubisin tedavisinin kardiyak dokularda oksidatif stres ve DNA hasarına yol açtığı ve 8-OHdG seviyelerinin bu hasarı değerlendirmek için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Başka bir araştırmada (Wu ve

ark., 2004), trastuzumab ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında serum 8-OHdG seviyeleri incelenmiştir. Trastuzumabın, *HER2* pozitif meme kanserlerinde yaygın olarak kullanılan bir hedefe yönelik tedavi olduğu ancak kardiyotoksisite riski taşıdığı saptanmıştır. Wu ve ark., (2004) elde ettiği bulgular, trastuzumab tedavisi gören hastalarda serum 8-OHdG seviyelerinin arttığını, bunun da bu tedavi sürecinde meydana gelen oksidatif DNA hasarını gösterdiğini ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada ise (Kawanishi ve ark., 2006), kardiyak iskemik reperfüzyon hasarı modelinde oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak 8-OHdG kullanılmıştır. Yine aynı araştırmada, iskemik reperfüzyon sonrasında kalp dokusunda 8-OHdG seviyelerinin arttığını ve bu durumun oksidatif stresin kardiyak DNA'ya zarar verdiği belirlenmiştir. Bu bulgu, iskemik reperfüzyon hasarının oksidatif DNA hasarıyla ilişkili olduğunu ve 8-OHdG'nin bu tür çalışmalar için değerli bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

Bu tez çalışmasında da benzer şekilde DNA hasarı açısından 8-OhdG ile yapılan immunohistokimyasal boyamalarda kontrol grubunda önemli düzeyde immunpozitiflik gözlenmemiş ve DNA hasarı varlığı belirlenmemiştir. Diğer uygulama gruplarında PTX, sham ve 1mg PTL'de orta düzeyde, 2 ve 4 mg PTL 'de hafif düzeyde immunpozitiflik saptanmıştır. Böylece paklitaksel ile DNA hasarı olduğu ve partenolid uygulaması ile bu hasarın azaldığı belirlenmiştir. Böylece PTX ile DNA hasarı olduğu ve PTL ile oksidatif hasarın düştüğü ve buna bağlı olarak DNA hasarının kontrol altına alındığı belirlenmiştir.

Kardiyotoksisite çalışmalarında, iNOS (indüklenbilir nitrik oksit sentaz) ve COX-2 (siklooksijenaz-2) gibi inflamatuvar enzimlerin kullanımı, kalp dokusunda meydana gelen inflamatuvar süreçleri ve oksidatif stresi değerlendirmek için önemli biyobelirteçlerdir (Chun ve ark., 2004). Bu enzimler, kardiyak hasarın moleküler mekanizmalarını anlamaya yardımcı olmakta ve potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmektedir (Zhang ve ark., 2019). Örneğin, Bahadır ve ark., (2009) tarafından yapılan doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite modelini içeren bir araştırmada, sıçan kalp dokularında iNOS ve COX-2 ekspresyonu incelenmiş ve doksorubisin uygulaması sonrası, kalp dokusunda her iki enzimin ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir. Bu artış, doksorubisin tarafından indüklenen inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Aynı çalışma, doksorubisin

kaynaklı kardiyak hasarın patofizyolojisinde iNOS ve COX-2'nin rol oynadığını da ortaya koymuştur. Başka bir araştırmada ise kardiyak iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı modelinde iNOS ve COX-2'nin rolü incelenmiş olup ve I/R uygulaması sonrası kalp dokusunda iNOS ve COX-2 ekspresyon seviyelerinde belirgin artış saptamıştır (Kumar ve ark., 2002). Bu artış, I/R hasarının neden olduğu inflamatuvar ve oksidatif stres yanıtlarının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Takemura ve Fujiwara, (2007) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise antrasiklin türevi bir kemoterapötik ajan olan *epirubisin* uygulaması ile kalp dokusunda iNOS ve COX-2 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. *Epirubisin*, kanser tedavisinde etkili bir ajan olmasına rağmen, kardiyotoksik etkileri ile bilinmektedir. Aynı çalışma, *epirubisin* tedavisinin kalp dokusunda inflamatuvar yanıtı tetiklediğini ve bu süreçte iNOS ve COX-2'nin önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu tez çalışmasında da yukarıda tartışılan araştırmalara benzer şekilde kardiyotoksisite kaynaklı inflamasyon belirteçleri değerlendirildiğinde PTX uygulanan deney gruplarında iNOS ve COX-2 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır.

Fitoterapötiklerin iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) ve COX-2 (siklooksijenaz-2) gibi inflamatuvar enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesi üzerindeki olumlu etkileri, son yıllarda yapılan birçok çalışma ile desteklenmiştir (Bahadır ve ark., 2009; Kumar ve ark., 2002). Bu enzimlerin aşırı aktivasyonu, çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların ve kardiyotoksisitenin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Pacher ve ark., 2007). Fitoterapötiklerin bu enzimlerin ekspresyonunu azaltarak inflamasyonu ve oksidatif stresi hafifletebileceği gösterilmiştir. Örneğin, *resveratrolün* iNOS ve COX-2 üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, bu polifenolik bileşiğin, inflamatuvar yanıtları önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Das ve Das, 2007). Bu araştırmanın sonuçlarına göre, resveratrol, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan makrofajlarda iNOS ve COX-2 ekspresyonunu inhibe ederek, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimini düşürmüştür. Bu bulgular, resveratrolün anti-inflamatuvar etkilerinin moleküler mekanizmalarını anlamada önemli katkılar sağlamıştır (Das ve Das, 2007). Bir başka bulguya göre, kurkuminin iNOS ve COX-2 ekspresyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Ashrafizadeh ve ark., 2020). Araştırmacılar inflamatuvar bağırsak hastalığında iNOS ve COX-2 ekspresyonunu azaltarak inflamasyonu önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Kurkuminin anti-

inflatuar etkilerinin, *NF-κB* sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla iNOS ve COX-2 ekspresyonunun azaltılmasına baēlı olduēu belirlenmiştir (Ashrafizadeh ve ark., 2020). Ding ve ark. (2022), partenolidin anti-inflatuar etkilerini bir endotoksin şoku modelinde araştırılmışlar ve bu modelde, partenolid uygulamasının, LPS kaynaklı iNOS ve COX-2 ekspresyonunu ve serum NO seviyelerini belirgin şekilde azalttıēını belirtmişlerdir. Böylece, partenolidin sistemik inflamatuvar yanıtları hafifletme potansiyeline sahip olduēunu göstermişlerdir.

Bu tez çalışmasında inflamasyon açısından iNOS ile yapılan immunohistokimyasal boyamalarda kontrol grubunda hafif, 2mg PTL ve 4mg PTL grubunda orta, 1mg PTL ve sham grubunda şiddetli, PTX grubunda ise çok şiddetli düzeyde immunpozitiflikler tespit edilmiştir. COX2 ile yapılan boyamalarda PTX ve sham grubunda orta düzeyde, 1mg PTL ve 2mg PTL grubunda hafif düzeyde immunpozitiflikler tespit edilmiştir. Kontrol ile birlikte 4mg PTL gruplarında ise önemli düzeyde immunpozitifliklere rastlanmamıştır. Diēer çalışmalarla birlikte deēerlendirildiēinde partenolidin, paklitaksel aracılıklı inflamasyon yanıtı azalttıēı yani oksidatif hasara karşı tedavi edici etki gsterdiēi görülmektedir.

Doku hasarı, hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu

Kardiyotoksisite araştırmalarında hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu önemli deēerlendirme parametreleridir ve bu parametreler, ilaçların kalp dokusuna verdiēi zararın kapsamını ve inflamatuvar yanıtı anlamak için kullanılır (Benzer ve ark., 2018). Hemoraji, kan damarlarının hasar görmesi sonucunda kanın evre dokulara sızmasıdır ve bu durum kardiyotoksik ilaçların kalp dokusunda oluřturduēu hasarın bir göstergesi olarak kabul edilir (Raschi ve ark., 2010). Mononükleer hücre infiltrasyonu, inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir ve genellikle makrofajlar ve lenfositler gibi hücrelerin hasarlı dokuya g etmesiyle karakterizedir. Bu hücrelerin infiltrasyonu, inflamasyonun kardiyak hasara nasıl katkıda bulunduēunu anlamak için kritik öneme sahiptir (Lafuse ve ark., 2020). rneēin, Armandeh ve ark., (2022) tarafından yapılan bir çalışmada kemoterapi kaynaklı kardiyotoksisitede, kurkumin'in kardiyoprotektif etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, kurkumin ile tedavi edilen sıçanlarda vasküler konjesyon, hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histolojik parametrelerde belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bu bulgular, bu

bitkisel bileşiklerin anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerinin kalp dokusundaki hasarı azalttığını göstermektedir. Başka bir çalışmada ise, doksorubicin kaynaklı kardiyotoksisite incelenmiş ve kardiyak dokularda hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi patolojik değişikliklerin, bu ilacın neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Nagy ve ark., 2024). Bu bağlamda, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltan bitkisel tedavilerin, kardiyotoksisitenin önlenmesinde potansiyel faydaları vurgulanmıştır (Nagy ve ark., 2024).

Bu tez kapsamında yapılan histolojik incelemelerde kontrol grubu ratların kalp dokuları normal histolojik görünümde değerlendirilirken uygulama gruplarında farklı düzeylerde mononükleer hücre infiltrasyonları ve hemorajiye rastlanmıştır. Belirtilen bulgulardan mononükleer hücre infiltrasyonları PTX grubunda şiddetli iken, sham ve 1mg PTL gruplarında orta, 2 ve 4 mg PTL gruplarında hafif düzeyde değerlendirilmiştir. Hemorajiye PTX ve sham gruplarında orta, 1mg PTL grubunda hafif düzeyde rastlanmıştır. 2 ve 4 mg PTL gruplarında ise önemli düzeyde hemoraji gözlenmemiştir. PTL nin artan dozuna bağlı olarak kalp toksisitesi kaynaklı doku hasarını azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular ile paklitaksel kaynaklı kalp hasarı üzerine partenolid uygulamasının hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histolojik parametrelerde belirgin iyileşmeler gösterdiği saptanmıştır.

Gen ve protein seviyesinde antioksidan enzimler

Kardiyotoksisite araştırmalarında antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi, kalp dokusunda oksidatif stresin ve bununla ilişkili hasarın anlaşılmasında kritik öneme sahiptir (Chelikani ve ark., 2004; Mahomoodally, 2022). Bu enzimler arasında katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPX) ve glutatyon redüktaz (GR) yer almaktadır. Bu enzimlerin aktivite seviyelerinin ölçülmesi, oksidatif stresin ve kardiyotoksisitenin derecesini belirlemek için yaygın bir yöntemdir (Carmo ve ark., 2022; Panday ve ark., 2020). Octavia ve ark., (2012), doksorubisin ile indüklenen kardiyotoksisite modeli üzerine kalp dokusundaki CAT, SOD ve GPX aktivitelerini incelemişlerdir. Doksorubisin uygulamasında, bu enzimlerin aktivitelerinde belirgin bir azalmaya neden olduğu belirtilmiş, doksorubisin tedavisinin kardiyak dokuda oksidatif stres oluşturduğu ve bu stresin antioksidan savunma mekanizmalarını baskıladığı vurgulanmıştır (Octavia ve

ark., 2012). Bir başka araştırmada Pacher ve ark. (2003), *epirubisin* kaynaklı kardiyotoksisite modelinde GST ve GR aktiviteleri değerlendirmişler, *epirubisin* uygulamasının, kalp dokusunda GST ve GR aktivitelerinde azalmaya neden olduğunu ve bu durumun kardiyotoksik etkiler oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışma ayrıca, *epirubisin* tedavisiyle birlikte uygulanan antioksidanların bu enzimlerin aktivitelerini koruyabildiğini ve kardiyotoksisiteyi azalttığını göstermiştir. Başka bir araştırmada ise, iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı modelinde SOD ve CAT aktiviteleri incelenmiştir (Chen ve ark., 2011). Bu araştırmanın bulguları I/R uygulamasının, kalp dokusunda SOD ve CAT aktivitelerinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, I/R hasarının oksidatif stresle ilişkili olduğunu ve antioksidan enzimlerin bu süreçte önemli rol oynadığını göstermektedir. Aynı çalışmada, antioksidan tedavi uygulamaları ile bu enzimlerin aktivitelerinin korunabildiği ve kardiyak hasarın azaltılabildiği belirlenmiştir (Chen ve ark., 2011). Bu örnekler, antioksidan enzim aktivitelerinin kardiyotoksisite çalışmalarında önemli biyobelirteçler olduğunu ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca, antioksidan tedavilerin bu enzimlerin aktivitelerini koruyarak kardiyak hasarı hafifletebileceğini ortaya koymaktadır. Partenolidin antioksidan enzimler üzerindeki etkileri, oksidatif stresin azaltılması ve inflamatuvar yanıtların modülasyonu açısından önemli bulgular ortaya koymaktadır (Pittler, 2004; Saranitzky, 2009; Pareek, 2011). Partenolidin, çeşitli hastalık modellerinde katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPX) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerini nasıl etkilediğine dair araştırmalar mevcuttur. Örneğin, Su ve ark., (2022), partenolidin sıçanlarda diyabetik kardiyomiyopati üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, partenolidin, diyabetik sıçanlarda kalp dokusundaki SOD, CAT ve GPX aktivitelerini artırdığını bildirmiştir. Araştırıcılar, elde ettikleri bulgulara dayanarak, bu enzimlerin aktivitesindeki artışın, partenolidin antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiği ve oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Benzer şekilde, bir başka araştırmada partenolidin hepatotoksisite modelinde etkileri incelenmiş ve partenolidin karaciğer dokusunda GST ve GR aktivitelerini artırdığı ve lipid peroksidasyonunu azalttığı belirtilmiştir (Bartikova ve ark., 2014). Aynı çalışmanın sonuçları, partenolidin hepatik oksidatif stresi hafiflettiğini ve antioksidan enzim aktivitelerini desteklediğini ortaya

koymuştur. Yukarıda değinilen çalışmalar, partenolidin çeşitli dokularda oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan enzim aktivitesini artırarak koruyucu etkiler sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu tez çalışmasında antioksidan enzimler gen ekspresyonları ve enzim spesifik aktivitesini açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre gen ve protein seviyesinde antioksidanların paklitaksel aracılıklı oksidatif stres ile baskılandığı ve partenolid ile özellikle 4mg/kg doz uygulamalarının ardından gen ve protein seviyesinde korele bir antioksidan artışı ile kontrol grubuna çok yakın değerler elde edildiği görülmektedir. Bu bulgular, partenolidin antioksidan savunma mekanizmalarını destekleyen potansiyel terapötik bir ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Yukarıda tartışılan araştırmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde kardiyotoksisitenin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve hücresel apoptozun kardiyotoksisitede önemli rol oynadığı görülmektedir. Antineoplastik ajanların sebep olduğu kardiyotoksisiteyi nleme veya hafifletme konusunda alternatif tedavi yaklaşımlarının araştırılması son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiş (Chen ve ark., 2013; Zhai ve ark., 2024), partenolid gibi kardiyak hücrelerin antioksidan aktivitesini artıran, anti-inflamatuar özellikler gösteren bitkisel bazlı terapötiklerin potansiyel koruyuculuğu üzerine yapılan çalışmalar artmıştır (Toraman ve ark., 2023; Carlisi ve ark., 2022). Mevcut literatür, antioksidanlar, anti-inflamatuar ajanlar, mitokondriyal koruyucular ve bitkisel bazlı terapötiklerin kardiyotoksisiteye karşı potansiyel koruyucu etkilerini araştıran çalışmaları içerse de řu anda FDA (Food and Drug Administration) tarafından paklitaksel kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı koruyucu olarak onaylanmış bir fitoterapötik bulunmamaktadır (Rahmani ve ark., 2021). Bu özelliklerinden dolayı fitoteraptiklerin paklitakselin neden olduğu kardiyotoksisiteyi önlemede veya azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Araştırmalar değerlendirildiğinde, partenolidin, paklitaksel aracılıklı oksidatif stres ve buna bağlı kardiyotoksisiteyi azaltmak için uygun bir ajan olabileceği görülmektedir. PTL'nin farklı dokularda oksidatif hasar kaynaklı doku hasarını azalttığı bulgularına ek olarak bu tez çalışmasının sonuçları kalp dokusunda da kardiyotoksieyi tedavi edici güçlü bir ajan olduğunu ortaya koyması bakımından önemlidir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler PTL gibi doğal bir bileşiğin, kanserde etkin olarak rol oynayan ve yaygın kullanıma sahip PTX'in kalp dokusunda sebep olduğu oksidatif stresi azaltarak kalp toksisitesi tedavisinde etkin bir rol oynayabileceğini göstermektedir. PTL'in kalp dokusundaki kardiyotoksisteyi tedavi edici özelliğine ilişkin olarak ortaya konan hipotezler farklı yöntemlerle test edilmiş ve tüm hipotezler istatistiksel olarak desteklenmiştir. Yukarıda tartışılan çalışmalarda oksidatif hasar sebebiyle meydana gelen, testis (Toraman ve ark., 2023), böbrek (Su ve ark., 2022), meme (Wu ve ark., 2004), iskemi reperfüzyon (Ashrafizadeh ve ark., 2020) gibi farklı toksisite modellerinde tedavi edici terapötiklerin araştırıldığı ve tedavi stratejileri için etkin sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına göre PTX kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı PTL'in etkinliği de Gümüşdüğme bitkisinin bir fitoterapi ajanı olabilme potansiyelini göstermektedir. Bu heyecan verici sonuç sayesinde kanser hastalarının kardiyotoksisite kaynaklı karşılaşılabilecekleri sorunlar sebebi ile PTX'in efektif dozundan uzaklaşılması veya yarıda kesilmesi problemlerinin önüne geçilmesi umulmaktadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar PTX kaynaklı kardiyotoksisite modelinde PTL'in tedavi edici etkisi değerlendirilmiştir fakat koruyucu etkisinin bilinmesi de önemlidir. Farklı deneysel modellemeler ile PTL'in koruyucu etkisinin araştırılması önerilebilir. Antineoplastik ilaçların kardiyotoksik yan etkilerine karşı etkili ve güvenilir bitkisel tedavilerin geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu araştırmaların, kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların etkinliğini artırırken yan etkilerini azaltmaya yönelik yeni ve güvenilir tedavi seçenekleri sunabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abudayyak, M., Yalçın, CÖ. & Korkut, E. (2018). Kemoterapi ile indüklenmiş periferik nöropatinin tedavisi ve önlenmesine yönelik farmakolojik yaklaşımlar. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(2), 113-127.
- Addington, J. & Freimer, M. (2016). "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding". *F1000Res*, 5.
- Ajiboye, TO. (2015). Standardized extract of *Vitex doniana* Sweet stalls protein oxidation, lipid peroxidation and DNA fragmentation in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 273-282.
- Aktürk, E., Kurtoğlu, E. & Harputluoğlu, H. (2011). Kanser ilaçlarının Kardiyovasküler Yan Etkileri: Bu Yan Etkiler Nasıl Belirlenmeli, Tedavi ve Takip Nasıl Yapılmalı? *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 18(2), 137-142.
- Al Faruque, H., Choi, ES., Kim, JH. & Kim, E. (2022). Enhanced effect of autologous EVs delivering paclitaxel in pancreatic cancer. *Journal of Controlled Release*, 347, 330-346.
- Albalawi, RS., Binmahfouz, LS., Hareeri, RH., Shaik, RA. & Bagher, AM. (2023). Parthenolide phytosomes attenuated gentamicin-induced nephrotoxicity in rats via activation of Sirt-1, Nrf2, OH-1, and NQO1 axis. *Molecules*, 28(6), 2741.
- Alzandi, AA., Taher, EA., Al-Sagheer, NA., Al-Khulaidi, AW., Azizi, M. & Naguib, DM. (2021). Phytochemical components, antioxidant and anticancer activity of 18 major medicinal plants in Albaha region, Saudi Arabia. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 34, 102020.
- Anand, U., Dey, A., Chandel, AKS., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, DK. ... & de la Lastra, JMP. (2023). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), 1367-1401.
- Andreyev, J., Ross, P., Donnellan, C., Lennan, E., Leonard, P., Waters, C., ... & Ferry, D. (2014). Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *The Lancet Oncology*, 15(10), e447-e460.
- Armandeh, M., Bameri, B., Samadi, M., Heidari, S., Foroumadi, R. & Abdollahi, M. (2022). A systematic review of nonclinical studies on the effect of Curcumin in chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Current Pharmaceutical Design*, 28(22), 1843-1853.
- Armenian, SH., Lacchetti, C., Barac, A., Carver, J., Constine, LS., Denduluri, N., ... & Lenihan, D. (2017). Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 35(8), 893-911.
- Ashrafizadeh, M., Ahmadi, Z., Mohammadinejad, R., Farkhondeh, T. & Samarghandian, S. (2020). Curcumin activates the Nrf2 pathway and induces cellular protection against oxidative injury. *Current Molecular Medicine*, 20(2), 116-133.

- Aslani, BA. & Ghobadi, S. (2016). Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life sciences*, 146, 163-173.
- Avolio, R., Matassa, DS., Criscuolo, D., Landriscina, M. & Esposito, F. (2020). Modulation of mitochondrial metabolic reprogramming and oxidative stress to overcome chemoresistance in cancer. *Biomolecules*, 10(1), 135.
- Bahabadi, M., Mohammadalipour, A., Karimi, J., Sheikh, N., Solgi, G., Goudarzi, F. ... & Khodadadi, I. (2017). Hepatoprotective effect of parthenolide in rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 39(4), 233-242.
- Bahadır, A., Kurucu, N., Kadioğlu, M. & Yenilme, E. (2014). The role of nitric oxide in Doxorubicin-induced cardiotoxicity: experimental study. *Turkish Journal of Hematology*, 31(1), 68.
- Baird, RD., Tan, DS., & Kaye, SB. (2010). Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 7(10), 575-582.
- Barakat, BM., Ahmed, HI., Bahr, HI. & Elbahaie, AM. (2018). Protective Effect of Boswellic Acids against Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity: Impact on Nrf2/HO-1 Defense Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1), 8296451.
- Bartikova, H., Hanusova, V., Skalova, L., Ambroz, M. & Bousova, I. (2014). Antioxidant, pro-oxidant and other biological activities of sesquiterpenes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(22), 2478-2494.
- Baselga, J., Tripathy, D., Mendelsohn, J., Baughman, S., Benz, CC., Dantis, L. ... & Norton, L. (1999). Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. In *Seminars in Oncology*, 26(4), 78-83.
- Baskaran, N., Selvam, GS., Yuvaraj, S. & Abhishek, A. (2018). Parthenolide attenuates 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 440, 11-22.
- Basu, B., Krebs, MG., Sundar, R., Wilson, RH., Spicer, J., Jones, R. ... & Banerji, U. (2018). Vistusertib (dual m-TORC1/2 inhibitor) in combination with paclitaxel in patients with high-grade serous ovarian and squamous non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 29(9), 1918-1925.
- Basu, B., Krebs, MG., Sundar, R., Wilson, RH., Spicer, J., Jones, R., ... Banerji, U. (2018). "Vistusertib (dual m-TORC1/2 inhibitor) in combination with paclitaxel in patients with high-grade serous ovarian and squamous non-small-cell lung cancer". *Ann Oncol*, 29(9), 1918–1925.
- Benzer, F., Kandemir, FM., Ozkaraca, M., Kucukler, S. & Caglayan, C. (2018). Curcumin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of inflammation, apoptosis, oxidative DNA damage, and protein oxidation in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(2), e22030.
- Boffetta, P. (2006). Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 608(2), 157-162.

- Bonnefont-Rousselot, D. (2016). Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 8(5), 250.
- Bonnetterre, J., Thurlimann, B., Robertson, JFR., Krzakowski, M., Mauriac, L., Koralewski, P. ... & Von Euler, M. (2000). Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of Clinical Oncology*, 18(22), 3748-3757.
- Bray, C., Bell, LN., Liang, H., Haykal, R., Kaiksow, F., Mazza, JJ., & Yale, SH. (2016). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *Wmj*, 115(6), 317-21.
- Breen, AP., & Murphy, JA. (1995). Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free radical Biology and Medicine*, 18(6), 1033-1077.
- Budak, H., Kocpinar, EF., Gonul, N., Ceylan, H., Erol, HS. & Erdogan, O. (2014). Stimulation of gene expression and activity of antioxidant related enzyme in Sprague Dawley rat kidney induced by long-term iron toxicity. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 166, 44-50.
- Cadeddu Dessalvi, C., Deidda, M., Noto, A., Madeddu, C., Cugusi, L., Santoro, C. ... & Mercurio, G. (2021). Antioxidant approach as a cardioprotective strategy in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Antioxidants & Redox Signaling*, 34(7), 572-588.
- Campisi, J. (2013). Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual Review of Physiology*, 75, 685-705.
- Carlberg, I. & Mannervik, B. (1985). Glutathione reductase. In *Methods in enzymology* (Vol. 113, pp. 484-490). Academic press.
- Carlisi, D., Lauricella, M., D'Anneo, A., De Blasio, A., Celesia, A., Pratelli, G. ... & Emanuele, S. (2022). Parthenolide and its soluble analogues: multitasking compounds with antitumor properties. *Biomedicines*, 10(2), 514.
- Carmo de Carvalho e Martins, MD., Martins, da Silva Santos Oliveira, AS., da Silva, LAA., Primo, MGS. & de Carvalho Lira, VB. (2022). Biological indicators of oxidative stress [malondialdehyde, catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase] and their application in nutrition. In *Biomarkers in Nutrition* (pp. 1-25). Cham: Springer International Publishing.
- Carneiro, BA. & El-Deiry, W.S. (2020). Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(7), 395-417.
- Castaman, G. & Pieri, L. (2018). Management of thrombocytopenia in cancer. *Thrombosis Research*, 164, S89-S93.
- Castellani, RJ., Gupta, Y., Sheng, B., Siedlak, SL., Harris, PL., Coller, JM. ... & Zhu, X. (2011). A novel origin for granulovacuolar degeneration in aging and Alzheimer's disease: parallels to stress granules. *Laboratory Investigation*, 91(12), 1777-1786.
- Chabner, BA. & Roberts Jr, TG. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5(1), 65-72.

- Chandraprasad, MS., Dey, A. & Swamy, MK. (2022). Introduction to cancer and treatment approaches. In *Paclitaxel* (pp. 1-27). Academic Press.
- Chaulin, AM., Abashina, OE. & Duplyakov, DV. (2020). Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*, 9(3), 305-305.
- Chelikani, P., Fita, I. & Loewen, PC. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61, 192-208.
- Chen, JY., Hu, RY. & Chou, HC. (2013). Quercetin-induced cardioprotection against doxorubicin cytotoxicity. *Journal of Biomedical Science*, 20, 1-11.
- Chen, ZI. & Ai, DI. (2016). Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Molecular and Clinical Oncology*, 4(5), 675-681.
- Chen, Z., Siu, B., Ho, YS., Vincent, R., Chua, CC., Hamdy, RC. & Chua, BH. (1998). Overexpression of MnSOD protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 30(11), 2281-2289.
- Choudhari, AS., Mandave, PC., Deshpande, M., Ranjekar, P. & Prakash, O. (2020). Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 497776.
- Chun, KS. & Surh, YJ. (2004). Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 expression: potential molecular targets for chemoprevention. *Biochemical Pharmacology*, 68(6), 1089-1100.
- Cleary, V., Hegarty, J. & McCarthy, G. (2013). How a diagnosis of gynaecological cancer affects women's sexuality. *Cancer Nursing Practice*, 12(1).
- Collins, JM. (2020). Cancer pharmacology. In *Abeloff's Clinical Oncology* (pp. 411-419). Elsevier.
- Copelan, EA. (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 354(17), 1813-1826.
- Cruz, M., Duarte-Rodrigues, J. & Campelo, M. (2016). Cardiotoxicity in anthracycline therapy: Prevention strategies. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 35(6), 359-371.
- Cullen, M., Huddart, R., Joffe, J., Gardiner, D., Maynard, L., Hutton, P. ... & Hall, E. (2020). The 111 study: a single-arm, phase 3 trial evaluating one cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin as adjuvant chemotherapy in high-risk, stage 1 nonseminomatous or combined germ cell tumours of the testis. *European Urology*, 77(3), 344-351.
- Curigliano, G., Cardinale, D., Suter, T., Plataniotis, G., de Azambuja, E., Sandri, M. T. ... & ESMO Guidelines Working Group. (2012). Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 23, 155-166.
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D. & Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*, 52(4), 601-623.

- Das, S. & Das, DK. (2007). Resveratrol: a therapeutic promise for cardiovascular diseases. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery (Discontinued)*, 2(2), 133-138.
- Debela, DT., Muzazu, SG., Heraro, KD., Ndalama, MT., Mesele, BW., Haile, DC. ... & Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, 9, 20503121211034366.
- Del Rio, D., Stewart, AJ. & Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(4), 316-328.
- Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C. & Barton, M. (2005). The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 104(6), 1129-1137.
- DeVita Junior, VT., Hellman, S. & Rosenberg, SA. (2001). Cancer: principles & practice of oncology. In *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (pp. lxxii-3).
- Ding, W., Cai, C., Zhu, X., Wang, J. & Jiang, Q. (2022). Parthenolide ameliorates neurological deficits and neuroinflammation in mice with traumatic brain injury by suppressing STAT3/NF- κ B and inflammasome activation. *International immunopharmacology*, 108, 108913.
- Dorion, S., Ouellet, JC. & Rivoal, J. (2021). Glutathione metabolism in plants under stress: beyond reactive oxygen species detoxification. *Metabolites*, 11(9), 641.
- Druker, BJ., Talpaz, M., Resta, DJ., Peng, B., Buchdunger, E., Ford, JM. ... & Sawyers, CL. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 344(14), 1031-1037.
- Dumontet, C. & Jordan, MA. (2010). Microtubule-binding agents: a dynamic field of cancer therapeutics. *Nature Reviews Drug discovery*, 9(10), 790-803.
- Edge, SB. & American Joint Committee on Cancer, A. C. S. (2010). *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*, 19, 718, New York: Springer.
- Egbujor, MC., Buttari, B., Profumo, E., Telkoparan-Akillilar, P. & Saso, L. (2022). An overview of NRF2-activating compounds bearing α , β -unsaturated moiety and their antioxidant effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8466.
- Enioutina, EY., Salis, ER., Job, KM., Gubarev, MI., Krepkova, LV., & Sherwin, C. M. (2017). Herbal Medicines: challenges in the modern world. Part 5. status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(3), 327-338.
- Evans, MD., Dizdaroglu, M. & Cooke, MS. (2004). Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 567(1), 1-61.

- Falchook, G., Coleman, RL., Roszak, A., Behbakht, K., Matulonis, U., Ray-Coquard, I. ... & Schilder, RJ. (2019). Alisertib in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced breast cancer or recurrent ovarian cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 5(1), e183773-e183773.
- Farquhar-Smith, P. (2011). Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 5(1), 1-7.
- Fedorova, M., Bollineni, RC. & Hoffmann, R. (2014). Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrometry Reviews*, 33(2), 79-97.
- Famurewa, AC., Ufebe, OG., Egedigwe, CA., Nwankwo, OE. & Obaje, GS. (2017). Virgin coconut oil supplementation attenuates acute chemotherapy hepatotoxicity induced by anticancer drug methotrexate via inhibition of oxidative stress in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 437-442.
- Flohé, L. & Günzler, W.A. (1984). Assays of glutathione peroxidase. In *Methods in enzymology*, 105, 114-120. Academic Press.
- Florea, AM. & Büsselberg, D. (2011). Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*, 3(1), 1351-1371.
- Florian, S. & Mitchison, TJ. (2016). Anti-microtubule drugs. *The Mitotic Spindle: Methods and Protocols*, 403-421.
- Gewirtz, D. (1999). A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical Pharmacology*, 57(7), 727-741.
- Gill, PS., Wernz, J., Scadden, DT., Cohen, P., Mukwaya, GM., von Roenn, JH., ... & Ross, ME. (1996). Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 14(8), 2353-2364.
- Goodman, J. & Walsh, V. (2001). *The story of taxol: nature and politics in the pursuit of an anti-cancer drug*. Cambridge University Press.
- Groopman, JE. & Itri, LM. (1999). Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(19), 1616-1634.
- Gupta, RK., Patel, AK., Shah, N., Choudhary, AK., Jha, UK., Yadav, UC., ... & Pakuwal, U. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(11), 4405-4409.
- Hall, EJ. & Giaccia, AJ. (2006). *Radiobiology for the Radiologist*, 6, 597.
- Hanahan, D. & Weinberg, RA. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hande, KR. (1998). Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *European Journal of Cancer*, 34(10), 1514-1521.
- Hardie, LJ., Briggs, JA., Davidson, LA., Allan, JM., King, RFGJ., Williams, GI. & Wild, CP. (2000). The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes

- and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis*, 21(2), 167-172.
- Hausman, DM. (2019). What Is Cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4), 778– 784. <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>
- Hayes, JD., Flanagan, JU. & Jowsey, IR. (2005). Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45, 51-88.
- Hecht, SS. (1999). Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(14), 1194-1210.
- Henderson, BE., Ross, RK. & Pike, MC. (1993). Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science*, 259(5095), 633-638.
- Henriques, AC., Ribeiro, D., Pedrosa, J., Sarmento, B., Silva, PM. & Bousbaa, H. (2019). Mitosis inhibitors in anticancer therapy: When blocking the exit becomes a solution. *Cancer Letters*, 440, 64-81.
- Herrmann, J. (2020). Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*, 17(8), 474-502.
- Holmes, FA., Walters, RS., Theriault, RL., Buzdar, AU., Frye, DK., Hortobagyi, G. N. ... & Raber, MN. (1991). Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 83(24), 1797-1805.
- Horwitz, SB., Lothstein, L., Manfredi, JJ., Mellado, W., Parness, J., Roy, SN. ... & Zeheb, R. (1986). Taxol: Mechanisms of Action and Resistance a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 466(1), 733-744.
- Hricik, DE. (2015). Transplant immunology and immunosuppression: core curriculum 2015. *American Journal of Kidney Diseases*, 65(6), 956-966.
- Hu, LF., Lan, HR., Li, XM. & Jin, KT. (2021). A systematic review of the potential chemoprotective effects of resveratrol on doxorubicin-induced cardiotoxicity: focus on the antioxidant, antiapoptotic, and anti-inflammatory activities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- Husna, F., Arozal, W., Yusuf, H. & Safarianti, S. (2022). Protective effect of mangiferin on doxorubicin-induced liver damage in animal model. *Journal of Research in Pharmacy*, 26(1), 44-51.
- Huxley, RR., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P., Czernichow, S., Parr, CL. & Woodward, M. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *International Journal of Cancer*, 125(1), 171-180.
- Ilinskaya, AN., Clogston, JD., McNeil, SE., & Dobrovolskaia, MA. (2015). Induction of oxidative stress by Taxol® vehicle Cremophor-EL triggers production of interleukin-8 by peripheral blood mononuclear cells through the mechanism not requiring de novo synthesis of mRNA. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(8), 1925-1938.

- Jadoon, S. & Malik, A. (2017). A review article on the formation, mechanism and biochemistry of MDA and MDA as a biomarker of oxidative stress. *Int. J. Adv. Res*, 5, 811-818.
- Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J. & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 48(284), 124-127.
- Jobin, C., Bradham, CA., Russo, MP., Juma, B., Narula, AS., Brenner, DA. & Sartor, RB. (1999). Curcumin blocks cytokine-mediated NF- κ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I- κ B kinase activity. *The Journal of Immunology*, 163(6), 3474-3483.
- Johnson, SA. (2006). Anthracycline-induced cardiotoxicity in adult hematologic malignancies. In *Seminars in Oncology*, 33, 22-27. WB Saunders.
- Jomova, K., Alomar, SY., Alwasel, SH., Nepovimova, E., Kuca, K. & Valko, M. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology*, 1-45.
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, SY., Alwasel, SH., Nepovimova, E., Kuca, K. & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499-2574.
- Jordan, MA. (2002). Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 2(1), 1-17.
- Jordan, MA. & Wilson, L. (2004). Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 253-265.
- Joshi, AM., Prousi, GS., Bianco, C., Malla, M., Guha, A., Shah, M. ... & Patel, B. (2021). Microtubule inhibitors and cardiotoxicity. *Current Oncology Reports*, 23, 1-8.
- Kasai, H. (1997). Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 387(3), 147-163.
- Kawanishi, S., Hiraku, Y. & Oikawa, S. (2001). Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 488(1), 65-76.
- Khaledifar, A., Khosravi, MR. & Raeisi, E. (2023). Berberine efficacy against Doxorubicin-induced cardiotoxicity: a systematic review. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 12(2), 187-193.
- Kim, GE., Ibrahim, AR., Shalatouni, D., Abouzeid, NH. & Othman, F. (2024). Paclitaxel-induced acute myocardial infarction: a case report and literature review. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24(1), 167.

- Kinsella, AR., Smith, D. & Pickard, M. (1997). Resistance to chemotherapeutic antimetabolites: a function of salvage pathway involvement and cellular response to DNA damage. *British Journal of Cancer*, 75(7), 935-945.
- Koeller, JM., Aapro, MS., Gralla, RJ., Grunberg, SM., Hesketh, PJ., Kris, MG. & Clark-Snow, RA. (2002). Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Supportive Care in Cancer*, 10, 519-522.
- Koss-Mikołajczyk, I., Todorovic, V., Sobajic, S., Mahajna, J., Gerić, M., Tur, JA. & Bartoszek, A. (2021). Natural products counteracting cardiotoxicity during cancer chemotherapy: The special case of doxorubicin, a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 10037.
- Kumar, D., Lou, H. & Singal, PK. (2002). Oxidativer Stress und Apoptose bei kardialer Dysfunktion. *Herz*, 27, 662-668.
- Kudryavtseva, AV., Krasnov, GS., Dmitriev, AA., Alekseev, BY., Kardymon, OL., Sadritdinova, AF. ... & Snezhkina, AV. (2016). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*, 7(29), 44879.
- Lacouture, ME. (2006). Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, 6(10), 803-812.
- Lafuse, WP., Wozniak, DJ. & Rajaram, MV. (2020). Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair. *Cells*, 10(1), 51.
- Lapidari, P., Vaz-Luis, I. & Di Meglio, A. (2021). Side effects of using granulocyte-colony stimulating factors as prophylaxis of febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 157, 103193.
- Lewis, MA., Hendrickson, AW. & Moynihan, TJ. (2011). Oncologic emergencies: pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(5), 287-314
- Li, G., Xu, D., Sun, J., Zhao, S. & Zheng, D. (2020). Paclitaxel inhibits proliferation and invasion and promotes apoptosis of breast cancer cells by blocking activation of the PI3K/AKT signaling pathway. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, 29(11).
- Lin, YL. & Lin, JK. (1997). (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor- κ B. *Molecular pharmacology*, 52(3), 465-472.
- Lind, MJ. (2011). Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine*, 39(12), 711-716.
- Lipshultz, SE., Colan, SD., Gelber, RD., Perez-Atayde, AR., Sallan, SE., & Sanders, SP. (1991). Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine*, 324(12), 808-815.
- Lipshultz, SE., Lipsitz, SR., Mone, SM., Goorin, AM., Sallan, SE., Sanders, S. P. ... & Colan, SD. (1995). Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *New England Journal of Medicine*, 332(26), 1738-1744.

- Liu, YQ., Wang, XL., He, DH. & Cheng, YX. (2021). Protection against chemotherapy-and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine*, 80, 153402.
- Liu, J., Liu, H., Deng, L., Wang, T., Li, L., Chen, Y. ... & Zou, W. (2024). Protective Role of Dioscin against Doxorubicin-Induced Chronic Cardiotoxicity: Insights from Nrf2-GPX4 Axis-Mediated Cardiac Ferroptosis. *Biomolecules*, 14(4), 422.
- Loft, S., Fischer-Nielsen, A., Jeding, IB., Vistisen, K. & Poulsen, HE. (1993). 8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA damage. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 40(2-3), 391-404.
- Loft, S., Poulsen, HE., Vistisen, K. & Knudsen, LE. (1999). Increased urinary excretion of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA damage, in urban bus drivers. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 441(1), 11-19.
- López-Lázaro, M. (2008). Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(S1), S103-S127.
- M. Green, R., Graham, M., RO'Donovan, M., Chipman, JK. & J. Hodges, N. (2006). Subcellular compartmentalization of glutathione: correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity. *Mutagenesis*, 21(6), 383-390.
- Mammadov R. (2021). Effect of Taxifolin on DNA Mutation in Heart Myocardial Tissue Induced by Paclitaxel-Associated Oxidative Stress in Rats. *Arch Basic Clin Res*, 3(2), 53-8
- Matović, V., Buha, A., Bulat, Z. & Đukić-Čosić, D. (2011). Još o toksičnosti kadmija-s posebnim osvrtom na nastanak oksidacijskoga stresa i na interakcije s cinkom i magnezijem. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 62(1), 65-75.
- Mazur, L. & Opydo-Chanek, M. (2015). Anthracyclines in cancer therapy: past, present status and future prospects. *Frontiers in anti-cancer drug discovery. Sharjah: Bentham Science Publishers*, 110-136.
- McCord, JM. & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological chemistry*, 244(22), 6049-6055.
- McGuire, DB., Fulton, JS., Park, J., Brown, CG., Correa, MEP., Eilers, J. ... & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21, 3165-3177.
- McGuire, WP., Hoskins, WJ., Brady, MF., Kucera, PR., Partridge, EE., Look, KY. ... & Davidson, M. (1996). Cyclophosphamide and cisplatin compared with

- paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 334(1), 1-6.
- McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(3), 205-211.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
- Meirow, D. & Nugent, D. (2001). The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction Update*, 7(6), 535-543.
- Meister, A. (1995). Glutathione metabolism. *Methods in Enzymology*, 251, 3-7.
- Meister, A. & Anderson, ME. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52(1), 711-760.
- Meng, J., Guo, F., Xu, H., Liang, W., Wang, C. & Yang, XD. (2016). Combination therapy using co-encapsulated resveratrol and paclitaxel in liposomes for drug resistance reversal in breast cancer cells in vivo. *Scientific Reports*, 6(1), 22390.
- Meng, J., Wang, X., Xu, D., Fu, X., Zhang, X., Lai, D. ... & Zhang, G. (2016). Sorbicillinoids from fungi and their bioactivities. *Molecules*, 21(6), 715.
- Meshkini, A. & Yazdanparast, R. (2012). Involvement of oxidative stress in taxol-induced apoptosis in chronic myelogenous leukemia K562 cells. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(4), 357-365.
- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, PA., Harshman, K., Tavtigian, S., ... & Skolnick, MH. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266(5182), 66-71.
- Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G. & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 56(2), 185-229.
- Mahomoodally, MF. & MA-L, ER. (2022). Catalase. In *Antioxidants effects in health* (pp. 81-90). Elsevier.
- Nagore, E., Insa, A. & Sanmartín, O. (2000). Antineoplastic Therapy—Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia ('Hand-Foot') Syndrome: Incidence, Recognition and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 1, 225-234.
- Nagy, A., Börzsei, D., Hoffmann, A., Török, S., Veszeka, M., Almási, N. ... & Szabó, R. (2024). A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1-15.
- Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.
- Nunomura, A., Perry, G., Pappolla, MA., Friedland, RP., Hirai, K., Chiba, S. & Smith, M A. (2000). Neuronal oxidative stress precedes amyloid- β deposition in Down syndrome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 59(11), 1011-1017.

- Octavia, Y., Tocchetti, CG., Gabrielson, KL., Janssens, S., Crijns, HJ., & Moens, AL. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52(6), 1213-1225.
- Okkay, U., Ferah Okkay, I., Cicek, B., Aydin, IC., Ertugrul, MS., Bayram, C. ... & Hacimuftuoglu, A. (2021). Achillea millefolium alleviates testicular damage in paclitaxel-intoxicated rats via attenuation of testicular oxido-inflammatory stress and apoptotic responses. *Andrologia*, 53(5), e14028.
- Oliveira, M., Maria, VL., Ahmad, I., Teles, M., Serafim, A., Bebianno, MJ. ... & Santos, MA. (2010). Golden grey mullet and sea bass oxidative DNA damage and clastogenic/aneugenic responses in a contaminated coastal lagoon. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73(8), 1907-1913.
- Özdemir, A., Yildiz, M., Senol, F. S., Şimay, YD., Ibişoglu, B., Gokbulut, A. ... & Ark, M. (2017). Promising anticancer activity of *Cyclotrichium niveum* L. extracts through induction of both apoptosis and necrosis. *Food and Chemical Toxicology*, 109, 898-909.
- Özdemir, Ü., Taşcı, S., Kartın, P., Çürük, G. N. Ç., Nemli, A., & Karaca, H. (2017). Kemoterapi Alan Bireylerin Fonksiyonel Durumu ve Bakım Yükü. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(1), 49-61.
- Pabla, N. & Dong, Z. (2008). Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney International*, 73(9), 994-1007.
- Pacher, PAL., Nivorozhkin, A. & Szabó, C. (2006). Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacological Reviews*, 58(1), 87-114.
- Pacher, P., Beckman, JS. & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315-424.
- Paksoy, N., Khanmammadov, N., Doğan, İ., Ferhatoğlu, F., Ahmed, MA., Karaman, S. & Aydinler, A. (2023). Weekly paclitaxel treatment in the first-line therapy of classic Kaposi sarcoma: A real-life study. *Medicine*, 102(5), e32866.
- Parameswaran, N. & Patial, S. (2010). Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 20(2).
- Pareek, A., Suthar, M., Rathore, GS. & Bansal, V. (2011). Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 103.
- Panday, S., Talreja, R. & Kavdia, M. (2020). The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. *Microvascular Research*, 131, 104010.
- Pearce, A., Haas, M., Viney, R., Pearson, SA., Haywood, P., Brown, C. & Ward, R. (2017). Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PloS one*, 12(10), e0184360.
- Pei, J., Pan, X., Wei, G. & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxitation. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1147414.

- Pepys, MB. & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Pittler, MH. & Ernst, E. (2004). Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Rahmani, S., Naraki, K., Roohbakhsh, A., Hayes, AW. & Karimi, G. (2023). The protective effects of rutin on the liver, kidneys, and heart by counteracting organ toxicity caused by synthetic and natural compounds. *Food Science & Nutrition*, 11(1), 39-56.
- Raschi, E., Vasina, V., Ursino, M. G., Boriani, G., Martoni, A. & De Ponti, F. (2010). Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 125(2), 196-218.
- Rašković, A., Stilinović, N., Kolarović, J., Vasović, V., Vukmirović, S. & Mikov, M. (2011). The protective effects of silymarin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Molecules*, 16(10), 8601-8613.
- Reis, N., Beji, NK., & Coskun, A. (2010). Quality of life and sexual functioning in gynecological cancer patients: results from quantitative and qualitative data. *European Journal of Oncology Nursing*, 14(2), 137-146.
- Renaudin, X. (2021). Reactive oxygen species and DNA damage response in cancer. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 364, 139-161.
- Rosenberg, SA. (2014). Entering the mainstream of cancer treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(11), 630-632.
- Rowinsky, EK. & Donehower, RC. (1995). Paclitaxel (taxol). *New England Journal of Medicine*, 332(15), 1004-1014.
- Rowinsky, EK., Donehower, RC., Jones, RJ. & Tucker, RW. (1988). Microtubule changes and cytotoxicity in leukemic cell lines treated with taxol. *Cancer Research*, 48(14), 4093-4100.
- Rybak, LP., Mukherjea, D., Jajoo, S. & Ramkumar, V. (2009). Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 219(3), 177-186.
- Saad, SY., Najjar, TA. & Alashari, M. (2004). Cardiotoxicity of doxorubicin/paclitaxel combination in rats: effect of sequence and timing of administration. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 18(2), 78-86.
- Sachs, KV., Harnke, B., Mehler, PS. & Krantz, MJ. (2016). Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3), 238-248.
- Sałat, K. (2020). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1—current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy. *Pharmacological reports*, 72, 486-507.
- Santucci, C., Carioli, G., Bertuccio, P., Malvezzi, M., Pastorino, U., Boffetta, P. ... & La Vecchia, C. (2020). Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *European Journal of Cancer Prevention*, 29(5), 367-381.

- Saranitzky, E., White, CM., Baker, EL., Baker, WL. & Coleman, CI. (2009). Feverfew for migraine prophylaxis: a systematic review. *Journal of Dietary Supplements*, 6(2), 91-103.
- Sawyers, C. (2004). Targeted cancer therapy. *Nature*, 432(7015), 294-297.
- Sayed, N., Ameen, M. & Wu, JC. (2019). Personalized medicine in cardio-oncology: the role of induced pluripotent stem cell. *Cardiovascular Research*, 115(5), 949-959.
- Schiff, PB., Fant, J. & Horwitz, SB. (1979). Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature*, 277(5698), 665-667.
- Schilder, RJ. (2019). "Alisertib in Combination With Weekly Paclitaxel in Patients With Advanced Breast Cancer or Recurrent Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial". *JAMA Oncol*, 5(1), e183773.
- Schiller, JH., Harrington, D., Belani, CP., Langer, C., Sandler, A., Krook, J. ... & Johnson, DH. (2002). Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 346(2), 92-98.
- Schimmel, KJ., Richel, DJ., Van den Brink, RB. & Guchelaar, HJ. (2004). Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treatment Reviews*, 30(2), 181-191.
- Schirmacher, V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International Journal of Oncology*, 54(2), 407-419.
- Seitz, HK. & Stickel, F. (2007). Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 599-612.
- Şengül, E., Gelen, V., Gedikli, S., Özkanlar, S., Gür, C., Çelebi, F. & Çınar, A. (2017). The protective effect of quercetin on cyclophosphamide-Induced lung toxicity in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 303-307.
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, NV., Zucca, P., Varoni, EM., Dini, L., Panzarini, E. ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 694.
- Shim, H., Rose, J., Halle, S. & Shekane, P. (2019). Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e424-e433.
- Sideris, S., Aoun, F., Zanaty, M., Martinez, NC., Latifyan, S., Awada, A. & Gil, T. (2016). Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 4(6), 1063-1067.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 82(2), 291-295.
- Singh, S. & Singh, T. G. (2020). Role of nuclear factor kappa B (NF-κB) signalling in neurodegenerative diseases: an mechanistic approach. *Current Neuropharmacology*, 18(10), 918-935.

- Sleijfer, S. (2001). Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*, 120(2), 617-624.
- Smith, MR., Saad, F., Egerdie, B., Sieber, PR., Tammela, TL., Ke, C. ... & Goessl, C. (2012). Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26), 3271.
- Smith, RE., Brown, AM., Mamounas, EP., Anderson, SJ., Lembersky, BC., Atkins, J. H. ... & Thirlwell, MP. (1999). Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *Journal of Clinical Oncology*, 17(11), 3403-3411.
- Smith, RE., Bryant, J., DeCillis, A. & Anderson, S. (2003). Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *Journal of Clinical Oncology*, 21(7), 1195-1204.
- Stratton, MR., Campbell, PJ. & Futreal, PA. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458(7239), 719-724.
- Su, H., Tian, CJ., Wang, Y., Shi, J., Chen, X., Zhen, Z. ... & Liu, J. (2022). Ginsenoside Rb1 reduces oxidative/carbonyl stress damage and ameliorates inflammation in the lung of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 60(1), 2229-2236.
- Sugarbaker, PH. (2005). Strategies for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Cancer Investigation*, 23(2), 155-172.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, RL., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- Suter, TM. & Ewer, MS. (2013). Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal*, 34(15), 1102-1111.
- Takemura, G. & Fujiwara, H. (2007). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 49(5), 330-352.
- Tanaka, T., Narazaki, M. & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295.
- Terrero, MN. & Li, S. (2004). "Growth factor receptors: targets for gene therapy and immunotherapy for cancer treatment.". *Gene Ther Mol Biol.*, 8, 175–180.
- Tian, B., Xiao, Y., Ma, J., Ou, W., Wang, H., Wu, J. ... & Wang, W. (2020). Parthenolide inhibits angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma through suppression of VEGF. *OncoTargets and Therapy*, 7447-7458.
- Tichelli, A., Rovo, A., Passweg, J., Schwarze, CP., Van Lint, MT., Socié, G. & EBMT Complications and Quality of Life Working Party (1998). Late pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study. *Annals of Internal Medicine*, 129(8), 635-642.

- Topalian, SL., Hodi, FS., Brahmer, JR., Gettinger, SN., Smith, DC., McDermott, DF. ... & Sznol, M. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443-2454.
- Toraman, A., Toraman, E., Özkaraca, M. & Budak, H. (2022). Increased nociceptive sensitivity is associated with periodontal inflammation and expression of chronic pain genes in gingival tissues of male rats. *Chemico-biological Interactions*, 366, 110128.
- Toraman, E., Bayram, C., Sezen, S., Özkaraca, M., Hacımuftuoğlu, A. & Budak, H. (2023). Parthenolide as a potential analgesic in the treatment of paclitaxel-induced neuropathic pain: the rat modeling. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396(12), 3707-3721.
- Toraman, E., Budak, B., Bayram, C., Sezen, S., Mokhtare, B. & Hacımuftuoğlu, A. (2024). Role of parthenolide in paclitaxel-induced oxidative stress injury and impaired reproductive function in rat testicular tissue. *Chemico-Biological Interactions*, 387, 110793.
- Townsend, DM., Tew, KD. & Tapiero, H. (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(3-4), 145-155.
- Trüeb, RM. (2009). Chemotherapy-induced alopecia. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 28(1), 11-14, No longer published by Elsevier.
- Uchida, K., Scarborough, EA. & Prosser, BL. (2022). Cardiomyocyte microtubules: control of mechanics, transport, and remodeling. *Annual Review of Physiology*, 84, 257-283.
- Urruticoechea, A., Alemany, R., Balart, J., Villanueva, A., Vinals, F. & Capella, G. (2010). Recent advances in cancer therapy: an overview. *Current Pharmaceutical Design*, 16(1), 3-10.
- Vaish, S., Gupta, D., Mehrotra, R., Mehrotra, S. & Basantani, MK. (2020). Glutathione S-transferase: a versatile protein family. *3 Biotech*, 10, 1-19.
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T. & Fiotakis, C. (2009). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 27(2), 120-139.
- Vašková, J., Kočan, L., Vaško, L. & Perjési, P. (2023). Glutathione-related enzymes and proteins: a review. *Molecules*, 28(3), 1447.
- Verma, AK. & Singh, S. (2020). Phytochemical analysis and in vitro cytostatic potential of ethnopharmacological important medicinal plants. *Toxicology Reports*, 7, 443-452.
- Vesely, MD., Kershaw, MH., Schreiber, RD. & Smyth, MJ. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Review of Immunology*, 29, 235-271.
- Von Hoff, DD., Ervin, T., Arena, FP., Chiorean, EG., Infante, J., Moore, M. ... & Renschler, MF. (2013). Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*, 369(18), 1691-1703.

- Wang, SH., Tsai, KL., Chou, WC., Cheng, HC., Huang, YT., Ou, HC., & Chang, YC. (2022). Quercetin mitigates cisplatin-induced oxidative damage and apoptosis in cardiomyocytes through Nrf2/HO-1 signaling pathway. *The American Journal of Chinese Medicine*, 50(05), 1281-1298.
- Wang, TH., Wang, HS. & Soong, YK. (2000). Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(11), 2619-2628.
- Wang, Y., Yu, H., Wang, S., Gai, C., Cui, X., Xu, Z. ... & Zhang, W. (2021). Targeted delivery of quercetin by nanoparticles based on chitosan sensitizing paclitaxel-resistant lung cancer cells to paclitaxel. *Materials Science and Engineering: C*, 119, 111442.
- Windebank, AJ. & Grisold, W. (2008). Chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 13(1), 27-46.
- Wood, AJ. Rowinsky, EK. & Donehower, RC. (1995). Paclitaxel (taxol). *New England Journal of Medicine*, 332(15), 1004-1014.
- Wu, LL., Chiou, CC., Chang, PY. & Wu, JT. (2004). Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*, 339(1-2), 1-9.
- Yan, H., Du, J., Chen, X., Yang, B., He, Q., Yang, X. & Luo, P. (2019). ROS-dependent DNA damage contributes to crizotinib-induced hepatotoxicity via the apoptotic pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 383, 114768.
- Yardımcı, A., Kandemir, FM., Çomaklı, S., Özdemir, S., Caglayan, C., Kucukler, S. & Çelik, H. (2021). Protective effects of curcumin against paclitaxel-induced spinal cord and sciatic nerve injuries in rats. *Neurochemical Research*, 46, 379-395.
- Yared, JA. & Tkaczuk, KH. (2012). Update on taxane development: new analogs and new formulations. *Drug Design, Development and Therapy*, 371-384.
- Yeh, ET. & Bickford, CL. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24), 2231-2247.
- Yeh, ET., Tong, AT., Lenihan, DJ., Yusuf, SW., Swafford, J., Champion, C. ... & Ewer, MS. (2004). Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*, 109(25), 3122-3131.
- Yu, SL., & Lee, SK. (2017). Ultraviolet radiation: DNA damage, repair, and human disorders. *Molecular & Cellular Toxicology*, 13, 21-28.
- Yuan, L. & Kaplowitz, N. (2009). Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1-2), 29-41.
- Zhai, Y., Bai, J., Peng, Y., Cao, J., Fang, G., Dong, Y. ... & Zhao, X. (2024). Ginsenoside Rb1 attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity by suppressing autophagy and Nrf2 induced ferroptosis.

- Zhang, Q. & Wu, L. (2022). In vitro and in vivo cardioprotective effects of curcumin against doxorubicin-induced cardiotoxicity: a systematic review. *Journal of Oncology*, 2022.
- Zhang, X., Zhu, Y., Dong, S., Zhang, A., Lu, Y., Li, Y. ... & Zhang, J. (2019). Role of oxidative stress in cardiotoxicity of antineoplastic drugs. *Life Sciences*, 232, 116526.
- Zhang, YW., Shi, J., Li, YJ. & Wei, L. (2009). Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 57, 435-445.
- Zhao, W., Han, T., Wei, J., Pu, H., Wang, S. & Yuan, X. (2016). Effect of acute temperature change on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in the ark shell *Scapharca subcrenata* (Lischke, 1869). *Journal of Shellfish Research*, 35(2), 399-403.
- Zhou, J., Jiang, YY., Wang, HP., Chen, H., Wu, YC., Wang, L. ... & Zhang, L. (2020). Natural compound Tan-I enhances the efficacy of Paclitaxel chemotherapy in ovarian cancer. *Annals of Translational Medicine*, 8(12), 752.
- Zur Hausen, H. (2009). The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology*, 392(1), 1-10.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	UFUK KUŞKUN
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
Telefon	
E-Posta Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Atatürk Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2002
Yüksek Lisans	
Üniversite	Atatürk Üniversitesi
Enstitü Adı	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Temel Tıp Bilimleri
Programı	Histoloji ve Embriyoloji
Mezuniyet Tarihi	2012
Doktora	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	2024