

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FULLEREN C₆₀ NANOPARTİKÜLÜNÜN MEME KANSERİNE
KARŞI KORUYUCU ETKİLERİNİN *İN VIVO*, *İN VİTRO* VE *İN
SİLİCO* ANALİZLERLE ARAŞTIRILMASI**

Seda BEYAZ

Doktora Tezi

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AĞUSTOS 2021

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Biyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**FULLEREN C₆₀ NANOPARTİKÜLÜNÜN MEME KANSERİNE KARŞI
KORUYUCU ETKİLERİNİN *İN VİVO*, *İN VİTRO* VE *İN SİLİCO*
ANALİZLERLE ARAŞTIRILMASI**

Tez Yazarı
Seda BEYAZ

Danışman
Doç. Dr. Abdullah ASLAN

AĞUSTOS 2021
ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Başlığı: Fulleren C₆₀ Nanopartikülünün Meme Kanserine Karşı Koruyucu Etkilerinin *İn Vivo*, *İn Vitro* ve *İn Silico* Analizlerle Araştırılması

Yazarı: Seda BEYAZ

İlk Teslim Tarihi: 13.7.2021

Savunma Tarihi: 16.8.2021

TEZ ONAYI

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırlanan bu tez aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından değerlendirilmiş ve akademik dinleyicilere açık yapılan savunma sonucunda OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Danışman:	Doç. Dr. Abdullah ASLAN Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi	<i>İmza</i> Onayladım
Başkan:	Prof. Dr. Orhan ERMAN Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi	Onayladım
Üye:	Doç. Dr. İrfan EMRE Fırat Üniversitesi, Eğitim Fakültesi	Onayladım
Üye:	Doç. Dr. Can Ali AĞCA Bingöl Üniversitesi, Fen Fakültesi	Onayladım
Üye:	Dr. Öğr. Üyesi Ekrem AKBULUT Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi	Onayladım

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

İmza

Doç. Dr. Kürşat Esat ALYAMAÇ
Enstitü Müdürü

BEYAN

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım “Fulleren C₆₀ Nanopartikülünün Meme Kanserine Karşı Koruyucu Etkilerinin *İn Vivo*, *İn Vitro* ve *İn Silico* Analizlerle Araştırılması” doktora tezimin içindeki bütün bilgilerin doğru olduğunu, bilgilerin üretilmesi ve sunulmasında bilimsel etik kurallarına uygun davrandığımı, kullandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi, maddi ve manevi desteği olan tüm kurum/kuruluş ve kişileri belirttiğimi, burada sunduğum veri ve bilgileri unvan almak amacıyla daha önce hiçbir şekilde kullanmadığımı beyan ederim.

16.08.2021

Seda BEYAZ



İTHAF

Doktora tezimi, koşulsuz destek ve inançları ile her daim yanımda olan aileme, vatanı uğruna kanlarını döken aziz şehitlerimize, kahraman gazilerimize ve Türk Mehmetçğine ithaf ediyorum.

Seda BEYAZ

ELAZIĞ, 2021



ÖNSÖZ

Meme kanseri dünya çapında kansere bağlı kadın ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Meme kanserine karşı koruyucu ve tedavi edici etkisi olan fulleren C₆₀'ın akciğer, karaciğer ve kalp gibi organlarda da antitümör ve antioksidan etkiye sahip olduğu ve antikanser tedavisi için ümit verici bir özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla hem farmasötik araştırmalarda hem de klinik ortamlarda nanopartikül maddelerin uygulanması büyük önem kazanmıştır. Fulleren C₆₀'ın serbest radikalleri etkisiz hale getirme kabiliyetleri sayesinde kanser hücrelerine uygulanması reaktif oksijen türleri (ROS) konsantrasyonunu azaltarak tümör büyümesini inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Fulleren C₆₀'ın serviks, larinks, akciğer ve kolon karsinomu gibi kanser çeşitlerine karşı güçlü aktivite gösterdiği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla belirlenmiştir. Bu doktora tez çalışmasında meme kanseri oluşumunda kanserojen bir ajan olarak kullanacağımız 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA)'ın, tümör progresyonunu arttırdığı, metastaza sebep olduğu ve DNA hasarına yol açarak meme kanserinin ilerlemesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ispatlanmıştır. Bu nedenle kanser terapisi için ilaç geliştirme alanındaki moleküler hedefleri ile dikkat çeken C₆₀'ın meme kanseri üzerindeki koruyucu ve önleyici etkisini belirlemek için yaptığımız bu çalışmada, meme kanseri tedavisi için ümit verici bir molekül olarak önem arz etmektedir. Bu çalışmanın, meme kanseri tedavisine yönelik olarak hem literatürde eksik olan ve meme kanserinin gelişiminin takip edilmesinde moleküler markör olarak kullanılan kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α ve p38α (MAPK) protein sinyal yollarının *in vivo*, *in vitro* ve *in silico* analizlerde nasıl çalıştığı ile ilgili bilgilerin elde edilmesi hem de meme kanserine karşı muhtemel koruyucu ve tedavi edici etkilerinin açıklanması için gerekli bilgi ve dokümanı sağlayarak, uygun önlemlerin alınması için rehber bilgilerin elde edilmesine imkân sağlayacağı öngörülmüştür. Ayrıca, bu çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerin meme kanserine yönelik olarak yapılan ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlayacağı varsayılmıştır.

'Fulleren C₆₀ Nanopartikülünün Meme Kanserine Karşı Koruyucu Etkilerinin *İn Vivo*, *İn Vitro* ve *İn Silico* Analizlerle Araştırılması' başlıklı tez konumun belirlenmesi ve hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, bana her konuda destek olan, yönlendiren ve tecrübelerini aktaran değerli hocam Sayın Doç. Dr. Abdullah ASLAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamın histopatolojik analizlerinin incelenmesi ve değerlendirilmesine sağlamış olduğu katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a ve tez çalışmamın *in vitro* analizlerinin yapılması ve değerlendirilmesine sağlamış olduğu katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Can Ali AĞCA'ya çok teşekkür ederim. Tez çalışmamın *in silico* analizlerinin yapılması ve değerlendirilmesi aşamasında sağlamış olduğu katkılarından dolayı Sayın Dr. Öğretim Üyesi Harun USLU'ya çok teşekkür ederim.

Her adımında sağladığı imkân ve destekler için kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Orhan ERMAN'a, destek ve yardımları için kıymetli arkadaşlarım Arş. Gör. Özlem GÖK ve Arş. Gör. Muhammed İsmail Can'a çok teşekkür ederim.

Bu çalışmaya maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi (FÜBAP)'ne, çalışmamızın deney hayvanlarını temin ettiğimiz Bingöl Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (BÜDAM)'nin değerli çalışanlarına ve bu süreçte yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğretim Üyesi Aykut ULUCAN'a çok teşekkür ederim. Ayrıca, çalışmamızın deney hayvanları aşamasını yürüttüğümüz Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM)'nin değerli çalışanlarına ve bu süreç boyunca yardımlarını esirgemeyen Lütfi DEMİREL ve Öğr. Gör. Ebru GÖKDERE'ye çok teşekkür ederim.

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü müdürü Sayın Doç. Dr. Kürşat Esat ALYAMAÇ'a, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün değerli çalışanlarına ve Fırat Üniversitesi rektörü Sayın Prof. Dr. Fahrettin GÖKTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) 100/2000 Doktora Burs Projesi'nin Fırat Üniversitesi'ne gelmesine öncülük eden rektör yardımcımız Sayın Prof. Dr. Soner ÖZGEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim sürecinde bana sağlamış olduğu YÖK 100/2000 doktora bursu imkânlarından dolayı Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK)'na teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora tezimi 2211-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Koşulsuz desteklerinin ve inançlarının bitip tükenmeyeceğini bildiğim, en büyük dayanaklarım olan aileme ve çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen kardeşim Muhammed BEYAZ'a çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından **FF.20.07** protokol numaralı proje ile desteklenmiştir. Ayrıca bu çalışma, Yükseköğretim Kurulu (YÖK) 100/2000 Biyoteknoloji öncelikli alan doktora projesi ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 2211/C programı tarafından desteklenmiştir. Çalışmalar Fırat Üniversitesi Etik Kurulunun 11/02/2019 tarih ve 311653 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

Seda BEYAZ
ELAZIĞ, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLolar LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. KANSER	5
2.1. Kanser ve Epigenetik.....	7
2.2. Kanser ve Epidemiyolojisi.....	8
2.3. Kanser Teşhisi	12
2.4. Kanser Tedavisi	12
2.4.1. Cerrahi tedavi	12
2.4.2. Radyoterapi (Işın Tedavisi).....	12
2.4.3. Lokal Tedavi	13
2.4.4. Hormonoterapi (Hormonal Tedavi).....	13
2.4.5. Kemoterapi (İlaç Tedavisi).....	13
2.5. Meme Kanseri	13
2.5.1. Memenin Anatomik Yapısı	13
2.5.2. Meme Kanserinin Oluşumu.....	14
2.5.3. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi.....	16
2.5.4. Meme Kanseri Risk Faktörleri	18
2.5.5. Meme Kanseri ve Epigenetik	19
2.5.6. Meme Kanserinin Moleküler Genetiği	20
2.5.7. Meme Kanserinde Tanı ve Tedavi	22
2.6. Kök Hücre	25
2.6.1. Meme Kanseri Kök Hücreleri	27
2.7. Nanopartiküller.....	27
2.7.1. Nanopartiküllerin İlaç Taşıyıcı Olarak Kullanımı.....	29
2.8. Fulleren C ₆₀	31
2.9. Fulleren C ₆₀ ve Kanser	33
2.10. 7,12-Dimetilbenz [a] Antrasen (DMBA) ve Etki Mekanizması	34
2.11. Hücre Ölüm Mekanizmaları	37
2.11.1. Apoptosis (Programlı Hücre Ölümü)	38
2.11.2. Apoptosis Mekanizmaları	40
2.11.3. Nekrosis	42
2.11.4. Apoptosis ve Nekrosis Arasındaki Farklar	43
2.11.5. Otofaji	45
2.12. Lipid Peroksidasyonu (MDA)	46
2.13. Glutatyon (GSH) Enzimi	48
2.14. Katalaz Enzimi	51

2.15. Meme Kanseri İle İlişkili Bazı Proteinler ve Sinyal Yolakları (Kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, p53, IL-6, IL-1 α ve p38 α (MAPK) Proteinleri).....	53
2.16. DNA Hasarı	67
2.17. <i>İn Silico</i> Yaklaşımlardan Moleküler Doklama	68
3. MATERYAL VE METOT	69
3.1. Meme Dokusu <i>İn Vivo</i> Analizler	69
3.1.1. Tez Çalışmasında Kullanılan Kimyasal Maddeler	69
3.1.2. Hayvan Materyali ve Araştırma Grupları.....	70
3.1.3. 7,12-Dimetilbenz [a] Antrasen (DMBA)'ın Hazırlanması ve Uygulanması	71
3.1.4. Fulleren C ₆₀ 'ın Hazırlanması ve Uygulanması.....	71
3.1.5. MDA Ölçümleri için Standart Eğri Çizimi.....	72
3.1.6. Plazma MDA Ölçümleri.....	72
3.1.7. Meme Dokusu MDA Ölçümleri.....	72
3.1.8. Glutasyon (GSH) Enzimi.....	72
3.1.9. Katalaz Enzimi Aktivite Tayini.....	73
3.1.10. Total Protein Yoğunluğu Ölçümleri	73
3.1.11. Western Blotlama Çalışması için Doku Homojenizasyonu.....	73
3.1.12. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektrophorezi (SDS-PAGE)	74
3.1.13. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektrophorezi (SDS-PAGE) ve Western Blotlama Tekniği ile Kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, p53, IL-6, IL-1 α , p38 α (MAPK) Proteinlerin Analizi	74
3.1.14. Western Blotlama ile Protein Ekspresyon Düzeylerinin Belirlenmesi	75
3.1.15. Western Blotlama Sonrasında Nitroselüloz Membranda Protein Görüntüleme Solüsyonu	77
3.1.16. DNA Hasarı Analizi	78
3.1.17. Meme Dokusundan DNA İzolasyonu	78
3.1.18. Histopatolojik Analizler	79
3.2. <i>İn Vitro</i> Analizler.....	79
3.2.1. Hücre Kültür Koşulları.....	79
3.2.2. Hücrelerin Flasklara Ekilmesi	80
3.2.3. Hücre Canlılık Deneyi.....	80
3.3. <i>İn Silico</i> Analizler	81
3.3.1. Moleküler Doklama Çalışmaları	81
3.4. İstatistiksel Analizler	81
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	82
4.1. Canlı Ağırlık Değişimi	82
4.2. Meme Dokusu ve Plazma MDA Seviyeleri.....	83
4.3. Meme Dokusu Glutasyon (GSH) Seviyeleri	86
4.4. Meme Dokusu Katalaz Aktivitesi (CAT) Seviyeleri	88
4.5. Meme Dokusu Total Protein Yoğunluğu Seviyeleri.....	89
4.6. Kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, p53, IL-6, IL-1 α ve p38 α (MAPK) Proteinlerinin Ekspresyon Düzeyleri	91
4.6.1. Kaspaz-3 Protein Ekspresyon Düzeyleri	91
4.6.2. Bcl-2 Protein Ekspresyon Düzeyleri	92
4.6.3. Nrf-2 Protein Ekspresyon Düzeyleri	93
4.6.4. NF- κ B Protein Ekspresyon Düzeyleri	94
4.6.5. TNF- α Protein Ekspresyon Düzeyleri	95
4.6.6. COX-2 Protein Ekspresyon Düzeyleri	96

4.6.7. p53 Protein Ekspresyon Düzeyleri	97
4.6.8. IL-6 Protein Ekspresyon Düzeyleri	98
4.6.9. IL-1 α Protein Ekspresyon Düzeyleri	99
4.6.10. p38 α (MAPK) Protein Ekspresyon Düzeyleri	100
4.7. Meme Dokusu DNA Hasarı Analizi	101
4.8. Meme Dokusu Histopatolojik Bulgular	102
4.8.1. Makroskopik Görüntüler	102
4.8.2. Histolojik Görüntüler	108
4.9. <i>İn Vitro</i> Analizler	114
4.9.1. Fulleren C ₆₀ 'ın Hücre Canlılığı Üzerine Etkisi	114
4.10. <i>İn Silico</i> Analizler	115
4.10.1. Moleküler Doklama Çalışma Sonuçları	115
5. SONUÇLAR	147
ÖNERİLER	150
KAYNAKLAR	151
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Fulleren C₆₀ Nanopartikülünün Meme Kanserine Karşı Koruyucu Etkilerinin *In Vivo*, *In Vitro* ve *In Silico* Analizlerle Araştırılması

Seda BEYAZ

Doktora Tezi

FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Ağustos 2021, Sayfa: xix+173

Nanoteknolojinin hızla gelişmesi sonucunda, düşük toksisiteye ve yüksek biyouyumluluğa sahip nanopartiküller, ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tür ilaç verme sistemleri, tümör bölgesinde ilaçların (kemoterapötik ilaçlar, nükleik asit, protein ve peptit vb.) birikmesini ve sistemik toksisiteyi azaltmada avantajlı özellikler göstermiştir. Son zamanlarda, tümör ve kanser tedavisine özel ilaç verilmesi için taşıyıcı olarak kullanılan fulleren C₆₀, birçok alanda değerli bir model olarak kabul edilmektedir. Nanokarbon materyaller grubuna dâhil olan fulleren C₆₀, potansiyel bir antikanser aktiviteye sahiptir ve antikanser çalışmalarında ilaç geliştirmek için dikkatleri üzerine çekmektedir.

Kanser ilaçlarının farmakokinetiğinin geliştirilmesinin yanı sıra terapötik etkinliğini de arttırmaktadır. Hücre bağışıklığını artırarak güçlü immünomodülatör ve proinflamatuvar aktiviteler göstermektedir. Fagosit oksidatif metabolizmasını etkileyip, mitokondriyal membran potansiyelini değiştirerek makrofaj apoptozunu indükleyebilmektedir. Ayrıca, tümör progresyonunu arttıran ve metastaza neden 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA), meme kanseri oluşumunun moleküler mekanizmalarını incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsan ve hayvanlarda kanserojenik etki oluşturan toksik bir kimyasaldır. DMBA, DNA hasarına yol açıp tümör büyümesine ve meme kanserine sebep olmaktadır.

Bu tez çalışmasında, *in vivo*, *in vitro* ve *in silico* analizler yapılmıştır. *In vivo* analizlerde, ratlara DMBA verilerek meme kanseri oluşturulmuştur. Oluşturulan bu meme kanserine karşı bir nanopartikül olan fulleren C₆₀'ın, normal ve meme kanserli dokularda kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α ve p38α (MAPK) proteinlerinin ekspresyonlarına etkisi araştırılmıştır. Meme doku malondialdehit (MDA), kan doku plazma MDA, glutatyon (GSH), katalaz aktivitesine (CAT), total protein seviyelerine ve DNA hasarı üzerine etkisi incelenmiştir. Ayrıca normal ve meme kanserli dokular histopatolojik açıdan değerlendirilmiştir. *In vitro* analizlerde, hücre canlılığı WST-1 (2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) testi ile belirlenmiştir. *In silico* analizlerde ise fulleren C₆₀ nanopartikülünün kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, VEGF ve Akt gibi transkripsiyon faktörlerine bağlanma afiniteleri moleküler doklama ile gösterilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA gruplarda Bcl-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, IL-6, IL-1α ve p38α protein ekspresyon düzeyleri ve malondialdehit (MDA) seviyeleri azalmıştır. Kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyon düzeyleri ile glutatyon (GSH) seviyesi, katalaz aktiviteleri (CAT) ve total protein seviyelerinin ise anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir. *In silico* analizlerde, fulleren C₆₀'ın, özellikle kansere karşı, bazı kristal ligandlara benzer şekilde afinite gösterdiği gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, fulleren C₆₀'ın meme kanseri üzerine koruyucu ve önleyici etkiye sahip olduğu ve meme kanseri tedavisi için ümit verici bir molekül olarak görev yaptığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fulleren C₆₀, DMBA, Meme kanseri, Apoptozis, DNA hasarı, p53

ABSTRACT

The Investigation of Protective Effects of Fullerene C₆₀ Nanoparticle Against to Breast Cancer by *In Vivo*, *In Vitro* and *In Silico* Analysis

Seda BEYAZ

PhD Thesis

FIRAT UNIVERSITY
Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology
August 2021, Pages: xix+173

As a result of the rapid development of nanotechnology, nanoparticles with low toxicity and high biocompatibility are widely used as drugs. Such drug delivery systems have shown advantageous properties in reducing the accumulation of drugs (chemotherapeutic drugs, nucleic acid, protein and peptide, etc.) and systemic toxicity in the tumor region. Recently, fullerene C₆₀, which has been used as a carrier for the administration of special drugs for tumor and cancer treatment, is considered a valuable model in many areas. Fullerene C₆₀, which belongs to the group of nanocarbon materials, has a potential anti-cancer activity and draws attention to developing drugs in anticancer studies.

In addition to improving the pharmacokinetics of cancer drugs, it increases its therapeutic effectiveness. It shows strong immunomodulatory and proinflammatory activities by increasing cell immunity. Phagocyte can induce macrophage apoptosis by affecting oxidative metabolism and altering the mitochondrial membrane potential. In addition, 7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA), which increases tumor progression and causes metastasis, is widely used to study the molecular mechanisms of breast cancer formation. It is a toxic chemical that creates a carcinogenic effect in humans and animals. DMBA induces DNA damage, causing tumor growth and breast cancer.

In this thesis, *in vivo*, *in vitro* and *in silico* analyzes were performed. In *in vivo* analyses, breast cancer was induced by administering DMBA to rats. The effect of fullerene C₆₀, which is a nanoparticle against breast cancer, on the expression of caspase-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α ve p38α (MAPK) proteins were investigated in normal and breast cancer tissues. Its effects on breast tissue malondialdehyde (MDA), blood tissue plasma MDA, glutathione (GSH), catalase activity (CAT), total protein levels and DNA damage were investigated. In addition, normal and breast cancerous tissues were evaluated histopathologically. In *in vitro* assays, cell viability was determined by the WST-1 (2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt) test. In *in silico* analysis, the binding affinities of the fullerene C₆₀ nanoparticle to transcription factors such as caspase-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, VEGF and Akt were demonstrated by molecular docking.

According to the results obtained from this study, Bcl-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, IL-6, IL-1α and p38α protein expression levels and malondialdehyde (MDA) levels were decreased in the C₆₀ + DMBA groups compared to the DMBA group. It was observed that caspase-3, Nrf-2 and p53 protein expression levels, glutathione (GSH) level, catalase activities (CAT) and total protein levels increased significantly. In *in silico* assays, fullerene C₆₀ has been observed to have similar affinity to some crystal ligands, especially against cancer. The results obtained showed that fullerene C₆₀ has a protective and preventive effect on breast cancer and acts as a promising molecule for breast cancer treatment.

Keywords: Fullerene C₆₀, DMBA, Breast cancer, Apoptosis, DNA damage, p53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Normal ve kanserli hücreler	5
Şekil 2.2. Benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) tümör arasındaki fark.....	6
Şekil 2.3. Kanser risk faktörleri.....	7
Şekil 2.4. Dünya’da tüm kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları.....	10
Şekil 2.5. Dünya’da erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları.....	10
Şekil 2.6. Türkiye’de kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları	11
Şekil 2.7. Türkiye’de erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları.....	11
Şekil 2.8. Memenin anatomik yapısı	14
Şekil 2.9. En sık görülen meme kanseri tipleri.....	15
Şekil 2.10. Türkiye’deki kadınlarda meme kanseri insidans hızlarının yıllara göre dağılımı	17
Şekil 2.11. Kadınlarda meme kanserinin yaşa bağlı hızları.....	17
Şekil 2.12. Meme kanseri moleküler mekanizması	21
Şekil 2.13. Meme kanseri sinyal yolları	22
Şekil 2.14. Farklı kök hücre kaynakları.....	26
Şekil 2.15. Nanoteknolojinin başlıca kullanım alanları.....	29
Şekil 2.16. Fulleren C ₆₀ ’ın moleküler yapısı	31
Şekil 2.17. Fulleren C ₆₀ ’ın moleküler yapısı	32
Şekil 2.18. Fulleren C ₆₀ molekülünün farklı bağlarla bağlanması.....	33
Şekil 2.19. Fulleren C ₆₀ ’ın meme kanserindeki ilaç hedefleme mekanizması.....	34
Şekil 2.20. 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA)’ın moleküler yapısı.....	36
Şekil 2.21. DMBA uygulamasının sinyal yolları üzerindeki etki mekanizması	37
Şekil 2.22. Apoptozise uğrayan hücrelerde meydana gelen morfolojik değişiklikler	39
Şekil 2.23. Apoptozis olayının hücresel aşamaları	40
Şekil 2.24. Apoptozun ekstrinsik ve intrinsik yolları tarafından aktivasyonu	42
Şekil 2.25. Apoptozis, nekroz ve otofaji mekanizmaları arasındaki morfolojik farklılıklar.....	44
Şekil 2.26. Otofaji yolları	46
Şekil 2.27. Malondialdehit (MDA)’ın kimyasal yapısı	47
Şekil 2.28. Malondialdehit’in (MDA) yol açtığı bazı hastalıklar	48
Şekil 2.29. Glutasyon (GSH) enziminin yapısı	49
Şekil 2.30. Glutasyon (GSH) sentezi	50
Şekil 2.31. Katalaz enziminin yapısı	52

Şekil 2.32. İnsan eritrositlerinde katalazın kristal yapısı	53
Şekil 2.33. Meme kanserindeki sinyal yolaklarının mekanizması.....	54
Şekil 2.34. Mitokondriye bağlı kaspaz-3 aktivasyonu	56
Şekil 2.35. Bcl-2 sinyal yolağı	57
Şekil 2.36. Nrf-2 sinyal yolağı	58
Şekil 2.37. NF-κB sinyal yolağı	59
Şekil 2.38. TNF-α sinyal yolağı	60
Şekil 2.39. COX-1 (a) ve COX-2 (b) enzimleri.....	61
Şekil 2.40. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin etki mekanizmaları	62
Şekil 2.41. p53'ün tümör baskılayıcı rolleri	63
Şekil 2.42. IL-6 sinyal yolu	64
Şekil 2.43. IL-1α sinyal yolu	65
Şekil 2.44. p38α (MAPK) sinyal transdüksiyon yolu.....	66
Şekil 2.45. DNA hasar mekanizması.....	67
Şekil 2.46. Moleküler doklama yaklaşımın temeli	68
Şekil 4.1. Deney gruplarında görülen bitiş canlı ağırlık oranları.....	82
Şekil 4.2. Deneysel analizlerde kullanılan hayvan grupları.....	83
Şekil 4.3. Plazma MDA standart eğrisi	84
Şekil 4.4. Meme dokusu MDA standart eğrisi	84
Şekil 4.5. Deney gruplarında plazma MDA seviyelerinin karşılaştırılması	85
Şekil 4.6. Deney gruplarında meme dokusu MDA seviyelerinin karşılaştırılması	85
Şekil 4.7. GSH standart eğrisi	87
Şekil 4.8. Deney gruplarında meme dokusu plazma GSH seviyelerinin karşılaştırılması.....	87
Şekil 4.9. Katalaz aktivitesi standart eğrisi.....	88
Şekil 4.10. Deney gruplarında meme dokusunun katalaz aktivitesi ve karşılaştırılması	89
Şekil 4.11. BSA standart grafiği.....	90
Şekil 4.12. Meme dokusunun total protein yoğunluğu seviyesi	90
Şekil 4.13. Deney gruplarında kaspaz-3 protein ekspresyon düzeyleri	91
Şekil 4.14. Deney gruplarında Bcl-2 protein ekspresyon düzeyleri	92
Şekil 4.15. Deney gruplarında Nrf-2 protein ekspresyon düzeyleri	93
Şekil 4.16. Deney gruplarında NF-κB protein ekspresyon düzeyleri	94
Şekil 4.17. Deney gruplarında TNF-α protein ekspresyon düzeyleri	95
Şekil 4.18. Deney gruplarında COX-2 protein ekspresyon düzeyleri	96
Şekil 4.19. Deney gruplarında p53 protein ekspresyon düzeyleri	97

Şekil 4.20. Deney gruplarında IL-6 protein ekspresyon düzeyleri	98
Şekil 4.21. Deney gruplarında IL-1 α protein ekspresyon düzeyleri	99
Şekil 4.22. Deney gruplarında p38 α protein ekspresyon düzeyleri	100
Şekil 4.23. Deney gruplarında hücrel DNA hasarı görüntüsü (Hatlar: (1) Marker; (2) Kontrol; (3) C ₆₀ , (4) C ₆₀ + DMBA; (5) DMBA)	101
Şekil 4.24. Meme dokusunda tümör oluşumunun palpasyon yöntemi ile kontrolü	102
Şekil 4.25. Kontrol grubuna ait meme dokusu örnekleri	103
Şekil 4.26. C ₆₀ grubuna ait meme dokusu örnekleri	103
Şekil 4.27. DMBA grubuna ait meme dokusunda tümöral oluşum	104
Şekil 4.28. C ₆₀ + DMBA grubuna ait meme dokusunda tümöral oluşum	105
Şekil 4.29. DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörleri	106
Şekil 4.30. C ₆₀ + DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörleri	106
Şekil 4.31. DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörlerinin birkaçının haftalara bağlı olarak gelişimleri	107
Şekil 4.32. C ₆₀ + DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörlerinin haftalara bağlı olarak gelişimleri	107
Şekil 4.33. Kontrol grubunda meme dokusunun histolojik görünümü (HE x 100)	108
Şekil 4.34. C ₆₀ grubunda meme dokusunun histolojik görünümü (HE x 100)	108
Şekil 4.35. DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (duktus yapıları; siyah ok) (HE x 200)	109
Şekil 4.36. DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (duktus yapıları; siyah ok) (HE x 200)	109
Şekil 4.37. DMBA grubunda invaziv duktal karsinomda solid tümör alanları (yıldız) ve nekrozun (siyah ok) histolojik görünümü (HE x 200)	110
Şekil 4.38. C ₆₀ + DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (HE x 200)	110
Şekil 4.39. C ₆₀ + DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (HE x 200)	111
Şekil 4.40. Fulleren C ₆₀ 'ın MCF-7 hücre hattında hücre canlılığı üzerine etkisi	114
Şekil 4.41. Kaspaz-3 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	119
Şekil 4.42. Bcl-2 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	119
Şekil 4.43. Nrf-2 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	120
Şekil 4.44. NF- κ B makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	120
Şekil 4.45. TNF- α makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	121
Şekil 4.46. COX-2 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	121
Şekil 4.47. VEGF makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	122
Şekil 4.48. Akt makromolekül aktif bağlama boşluğunda C ₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur	122

TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Araştırma grupları (n=15).....	71
Tablo 4.1. Deney gruplarında başlangıç ve bitiş canlı ağırlıkları.....	82
Tablo 4.2. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu MDA seviyeleri	83
Tablo 4.3. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu GSH seviyeleri.....	86
Tablo 4.4. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu katalaz seviyeleri	88
Tablo 4.5. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu total protein yoğunluğu seviyeleri	89
Tablo 4.6. DMBA grubundaki sıçanların meme karsinomlarının histopatolojik parametreleri	112
Tablo 4.7. C ₆₀ + DMBA grubundaki sıçanların meme karsinomlarının histopatolojik parametreleri	113
Tablo 4.8. Bazı makromoleküller için fulleren C ₆₀ 'ın moleküler doklama skorları ve fulleren C ₆₀ ile etkileşen kalıntıları.....	116
Tablo 4.9. Bazı makromoleküller için fulleren C ₆₀ 'ın moleküler doklama skorları ve fulleren C ₆₀ ile etkileşen kalıntıları.....	117
Tablo 4.10. Bazı makromoleküller için fulleren C ₆₀ 'ın moleküler doklama skorları ve fulleren C ₆₀ ile etkileşen kalıntıları.....	118

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

kg	: Kilogram
mA	: Miliamper
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
nm	: Nanometre
°C	: Santigrat
rpm	: Revolutions per minute
μl	: Mikrolitre
μM	: Mikrometre
ω-3	: Omega-3

Kısaltmalar

ACL	: Aseklofenak
ADSC	: Yağ Doku Kök Hücre
AIF	: Apoptoz İndükleyici Faktör
AITC	: Allil İzotiyosiyanat
AL	: Lizis Tamponu
AOM	: Azoksimetan
Apaf-1	: Apoptozla İlgili Faktör-1
ASC	: Multipotent Kök Hücre
ATCC	: American Type Cell Culturing
ATL	: Doku Lizis Tamponu
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATRA	: All Trans Retinoik Asit
AW-1	: Yıkama Tamponu-1
AW-2	: Yıkama Tamponu-2
AX	: Astraksantin
BBB	: Kan Beyin Bariyeri
Bcl-2	: B Hücreli Lenfoma-2
BHT	: Bütil Hidroksi Tolüen
BMMSC	: Kemik İliği Kök Hücre
C ₆₀ (OH) ₂₄	: Polihidroksillenmiş Fulleren
C ₆₀ -COOH	: Karboksilik Asit Fulleren
C ₆₀ -GSH	: Glutasyon Fulleren Türevi
CA	: Canlı Ağırlık
CAD	: Kaspaz Aktive Edici DNaz
CARD	: Kaspaz Alım Bölgesi
CAT	: Katalaz Aktivitesi
CBDA	: Kannabidolik asit
CCl ₄	: Karbon Tetraklorür
CMA	: Şaperon Aracılı Otofaji
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CP	: Sisplatin

DAB	: 3,3'-Diaminobenzidin
DAP	: Daphnetin
dATP	: Deoksi Adenozin Trifosfat
DCIS	: Duktal Karsinom In Situ
DCQA	: Dikaffeoilkinik Asit
DEM	: Ölüm İndükleme Oranı
dH ₂ O	: Saf Su
DHA	: Dokosaheksaenoik Asit
DIM	: 3,3'-Diindolilmetan
DIM-CS-NP	: Kapsüllenmiş Kitosan Nanopartikülü
DISC	: İndükleme Sinyal Kompleksi
DMBA	: 7,12-Dimetilbenz [A] Antrasen
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DNC	: Dendrozomal Nanokurkumin
DOX	: Doksorubisin
DS	: Disulfiram
DT	: Domates Tozu
DTNB	: 5,5'ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit
EA	: Ellagik Asit
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EMT	: Epitel Mezenkimal Geçiş
ESC	: Embriyonik Kök Hücre
FBS	: Fetal Bovine Serum
FOXm1	: Forkhead Box Protein M1
FÜBAP	: Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi
G ₀	: Gap 0
G ₁	: Gap 1
G ₂	: Gap 2
GA	: Gallik Asit
GCCP	: Good Cell Culture Practices
GPC3	: Glypican-3
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
GSSG	: Glutasyon Disülfür
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HE	: Hematoksilen Eosin
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
hMSC – TERT4	: İnsan Mezenkimal Hücresi
HPV	: İnsan Papilloma Virüs
HSC	: Hematopoietik Kök Hücre
HtrA2/Omi	: Yüksek Sıcaklık Gereksinimi Proteini A2
I3C	: İndol-3 Karbinol
IAP	: Apoptoz Protein İnhibitörleri

ICAD	: İnaktif Kaspaz Aktive Edici DNaz
IDC	: İnvaziv Duktal Karsinom
IFN- β	: İnterferon Beta
IL-1R1	: İnterlökin Reseptörü-1
IL-1 α	: İnterlökin-1 Alfa
IL-1 β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
ILC	: İnvaziv Lobüler Karsinom
IR	: İyonlaştırıcı Radyasyon
I κ	: İmmunoglobulin Kappa
I κ k	: I κ B Kinaz
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
iPSC	: Uyarılmış Pluripotent Kök Hücre
LA	: Lipoik Asit
LCA	: Litokolik Asit
LCIS	: Lobüler Karsinom In Situ
lncRNA	: Uzun Kodlamayan RNA
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
MAPKKK	: MAPK Kinaz Kinaz
MCF-7	: İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı
MDA	: Malondialdehit
MDA-MB-231	: İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı
MEL	: Melatonin
MET	: Metformin
MNU	: N-Metil N-Nitrozoüre
MPT	: Mitokondriyal Geçirgenlik Geçışı
MSC	: Mezenkimal Kök Hücre
MSDC	: Miyeloid Türevli Baskılayıcı Hücre
MTT	: 3-(4,5- Dimethylthiazol-2-Yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide
MTX	: Metotreksat
NADPH	: Nikotinamid Adenozin Difosfat
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NO	: Nitrik Oksit
NP	: Nanopartiküller
Nrf-2	: Nükleer Faktör Eritroid İle İlişkili Faktör-2
NS	: <i>Nigella sativa</i>
nTiO ₂	: Titanyum Dioksit Nanopartikül
OPS	: Osteoprotegerin
p53	: Tümör Baskılayıcı Protein
PAC	: Paklitaksel
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PBS	: Fosfat Tamponu
PG	: Prostaglandin
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2 α	: Prostaglandin F2 α

PGH2	: Prostaglandin H2
PGHS	: Prostaglandin G/H Sentaz
PGI2	: Prostaglandin I2
PIC	: Piceatannol
PLA2	: Fosfolipaz A2
PMSF	: Fenil Metil Sülfonil Florid
PR1P	: Prominin-1
PRPF4	: Pre-Mrna İşleme Faktörü-4
PSC	: Pluripotent Kök Hücre
RA	: Retinoik Asit
Rev-AuNP	: Resveratrol Kaplı Altın Nanopartikülleri
RG	: Retinal Ganglion
RGC	: Requcalcin
RNS	: Reaktif Azot Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RSVL	: Resveratrol
SA	: Salisilat
SAB	: Örnek Uygulama Tamponu
SC	: Kök Hücre
SCH	: Şizofillan
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SDS-PAGE	: Sodyum Dodesil Sülfat Ploiakrilamid Jel Elektrofrez
SFN	: Sülforafan
SH	: Sülfhidril
SLN	: Astraksantin Katı Lipid Nanopartikülü
Smac/Diablo	: İkinci Mitokondri Türevli Kaspaz Aktivatörü
STAT3	: Sinyal Dönüştürücü - Transkripsiyon Etkinleştirici-3
STZ	: Streptozotosin
SVF	: Adipoz Doku Kök Hücreler
TAM	: Tamoksifen
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TCA	: Trikloroasetik Asit
TCCP	: 1H-Pirol-3,4-Dikarboksilat
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-α
TPA	: 12-O-Tetradekanoilphorbol-13-Asetat
TÜBİTAK	: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TXA2	: Tromboksan A2
U73	: Beyin Tümör Hücresi
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WA	: Withaferin A
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WST-1	: 2-(4-Iodofenil)-3-(4-Nitrofenil)-5-(2,4-Disulfofenil)-2H-Tetrazolium
ZO	: Zingeron

1. GİRİŞ

Kanser, invazyon ve metastaz kapasitesi ile anormal bir hücre çoğalması olarak tanımlanmaktadır. Kontrolsüz hücre çoğalması ve büyümesi tüm kanser tiplerinin temel özellikleri arasındadır. Anormal hücre büyümesinin ana nedenlerinden biri, kanser hücrelerinin farklılaşmamış durumudur. Hücrelerin çoğalması ve büyümesi, büyüme teşvik sinyalleri olarak adlandırılan sinyallerin üretimi ve salgılanması ile kontrol edilmektedir. Hücre homeostazı ve bölünmesi, sağlıklı hücrelerdeki bu sinyallere bağlıdır. Birçok yönden görülebilen büyüme sinyallerindeki değişim, kontrolsüz hücre bölünmesinin ana nedenidir. Kanser hücreleri sadece otokrin sinyaller yoluyla gerekli büyüme sinyallerini elde etmekle kalmaz, aynı zamanda çevredeki dokulardan çeşitli büyüme faktörleri sağlamak için çevrelerini manipüle etme yeteneğine sahiptir (Hayal, 2019). Aynı zamanda, onkogenler veya tümör baskılayıcı genlerin mutasyonunun neden olduğu kompleks genetik bir hastalık olan kanser, sinyalleme yollarının değişmesine bağlı olarak gelişebilme özelliğine sahiptir (Hermawan ve Putri, 2018). Meme kanseri, kadınlarda akciğer ve bronş kanserinden sonra en sık görülen kanser çeşidi olarak bilinmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erken teşhis ve tedavilerde önemli ilerlemeler kaydedilse bile, meme kanseri halen kadınlarda ölüme neden olan kanserlerin en başında yer almaktadır. Meme kanseri özellikle kadın sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmakla birlikte hastalara ve topluma ağır bir yük getirmektedir. Meme kanseri, orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda daha fazla görülmektedir (Ju vd., 2018; Değer, 2018). Genellikle meme kanseri, ya süt üreten bezler olan lobül hücrelerinde ya da lobüllerden meme ucuna sütü boşaltan kanallarda başlamaktadır. Daha az yaygın olarak, meme kanseri, memenin yağlı ve lifli bağ dokularını içeren stromal dokularda başlamaktadır. Kanser hücreleri zamanla yakındaki sağlıklı meme dokusunu istila etmekte ve vücuttaki yabancı maddeleri filtreleyen küçük organlar olan koltuk altı lenf düğümlerine girmektedir. Lenf düğümlerine giren kanser hücreleri vücudun diğer kısımlarına yayılım göstermektedir (Tezcan, 2013). Meme kanseri iç ve dış olmak üzere birçok faktörlerden kaynaklanmaktadır. Örneğin; genetik mutasyonlar, hormonlar ve bağışıklık sistemi iç faktörler arasındayken, kimyasal ve radyasyon dış faktörler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, meme kanserinin yalnızca % 5-10'u kalıtsal bir anormallikten kaynaklanmaktadır. Kadınlarda meme kanserinin başlangıç yaşı ortalama 61 olsa da, meme kanseri tanısı konmuş 40 kadından yaklaşık 1'i çok gençtir ve bu genç kadınlarda hastalık tüm kanser ölümlerinin % 5-7'sini oluşturmaktadır (Martinez vd., 2018). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre 4.7 milyon kadının yıllık malign bir tümöre yakalandığı ve 6.2 milyonunun hastalıktan öleceği tahmin edilmektedir. Meme kanserinin oluşumda birçok kanserojen madde rol oynamaktadır (Hermawan ve Putri, 2018; WHO, 2015).

Bunlardan biri olan 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA), dişi sıçanlarda meme kanseri oluşturmak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kerdelhue vd., 2016). DMBA'nın özellikle meme karsinomu gelişimi, yüksek düzeyde tümörijenitesi ve oksidatif stres belirteçleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. DMBA ile indüklenen meme karsinomu taşıyan sıçanlarda, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve membran lipidleri peroksidasyonu nedeniyle tümörlerde önemli bir artış göstermiştir (Karnam vd., 2017). Kemik iliği lenfoid ve miyeloid hücre aktivitelerinin hızlı bir şekilde DMBA tarafından bozulduğu tespit edilmiştir (Njai vd., 2010). Fulleren C₆₀, 60 karbon atomundan oluşmuş aromatik ve küresel yapılu bir moleküldür ve DMBA'nın neden olduğu meme kanseri tedavisinde umut vaat etmektedir (Folkmann, 2009). Nanokarbon materyaller, kanser ilaçlarının farmakokinetiğinin geliştirilmesine ve terapötik etkinliğinin artmasına fayda sağlamaktadır. Güçlü antikanser potansiyele sahip olmakla birlikte proinflamatuvar aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra fulleren C₆₀ fagosit oksidatif metabolizmasını etkileyip, mitokondriyal membran potansiyelini değiştirerek makrofaj apoptozunu indükleyebilmektedir (Skivka vd., 2018). Nanoteknoloji alanında yeni bir molekül fulleren C₆₀ biyomedikal uygulamalar için yeni olanaklar sağlamaktadır. Nanobiyoteknolojideki son gelişmeler, fulleren C₆₀'ın benzersiz yapısı ve çok yönlü biyolojik aktiviteleri sayesinde kanser tedavisinde güçlü bir ilaç olabilme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir. Biyolojik sistemlerde oksidatif dengenin potansiyel düzenleyicisi olarak görev yapmanın yanı sıra immün yetmezlik, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve kansere karşı terapötik kullanımın alanında oldukça önemli ilerlemeler kaydetmiştir (Grebinyk vd., 2018; Lin ve Lu, 2012). Faraj vd. (2016), fulleren C₆₀'ın glioblastoma U-373 (beyin tümör hücresi) hücrelerinde hücre döngüsünün düzenlenmesi, otofaji yolu ve otofajiye bağlı apoptoz hücre ölümü üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Elde edilen veriler sonucunda fulleren C₆₀'ın, glioblastoma U373 hücrelerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir. C₆₀ uygulanan gruplarda, NF-κB protein ekspresyon düzeyinin anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Huang vd. (2016), suda çözünebilir indirgenmiş glutatyon fulleren türevini (C₆₀-GSH) sentezlemişlerdir. Sentezledikleri C₆₀-GSH türevinin, insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK 293T) hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynaklı oksidatif stres ve apoptoza karşı korunmadaki etkisini araştırmışlar ve C₆₀ uygulamasının gruplarda Bcl-2 protein ekspresyon düzeyini artırırken, kaspaz-3 protein ekspresyonunu anlamlı şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Lao vd. (2009), serebral mikrodamar endotel hücrelerinde (CMEC'ler) hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynaklı oksidatif strese karşı bir C₆₀ türevi olan C₆₀(C(COOH)₂)₂'nin koruyucu etkileri araştırılmış ve C₆₀(C(COOH)₂)₂'nin kaspaz-3 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Ye vd. (2014), akciğer kanser hücrelerinde hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynaklı hasara karşı fulleren C₆₀ türevi olan polihidroksillenmiş fullerenin (C₆₀(OH)₂₄) oksidatif strese bağlı apoptoza üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve C₆₀(OH)₂₄'nin apoptoza hafifleterek antioksidan bir koruma sağladığını tespit etmişlerdir.

Ye vd. (2015), mikroglia hücrelerinde nöroinflamasyona karşı fulleren C₆₀'ın türevi olan karboksilik asit fullerenin (C₆₀-COOH) nöroprotektif özelliklerini araştırmışlardır ve C₆₀-COOH'in mikroglia aracılı nöroinflamasyona karşı etkili bir koruma sağladığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca, C₆₀-COOH uygulamasının COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Yıldırım (2018b), fulleren C₆₀'ın insan A549 akciğer kanseri hücre hattında apoptoz ve otofaji yolu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Elde edilen bulgulara göre, kontrol grubuyla kıyaslandığında 100 nM fulleren C₆₀ verilen grupta p53 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığı ve 250 nM ile 500 nM fulleren C₆₀ verilen gruplarda ise etkisinin devam ettiğini fakat dozaj arttıkça bu etkinin azaldığını tespit etmiştir. Ayrıca, fulleren C₆₀'ın insan A549 akciğer kanseri hücre hattında apoptoz ve otofajiyi indükleyerek akciğer kanseri hücrelerinde koruyucu bir role sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

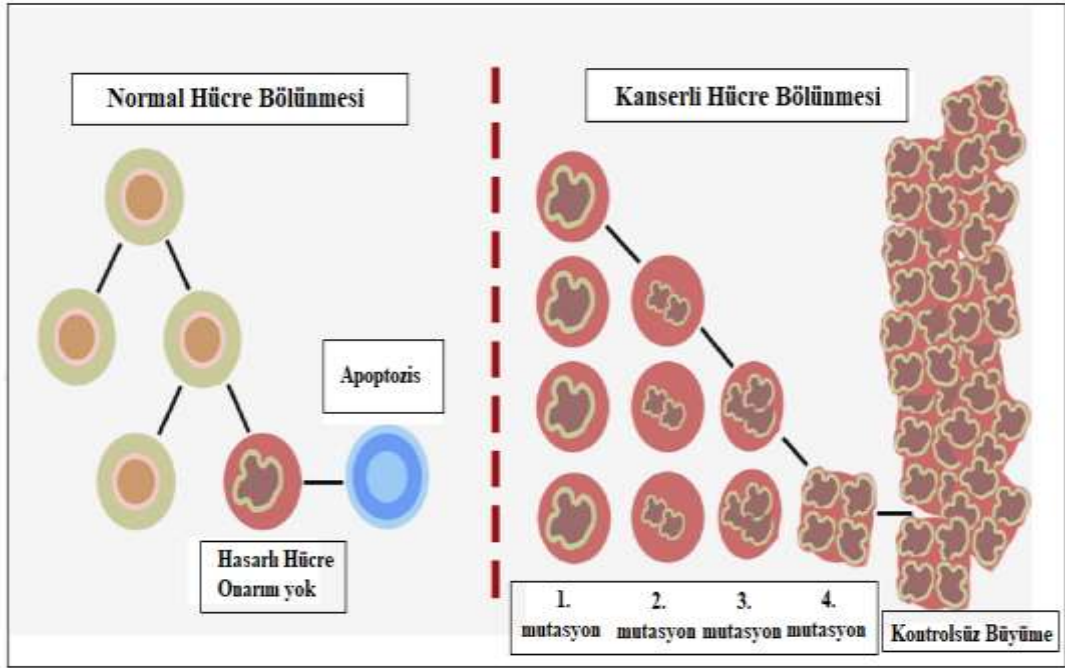
Literatürde meme kanserine ait çalışmaların hiçbirinde *in vivo* olarak kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α ve p38α (MAPK) sinyal yollarının çalışmadığı tespit edilmiştir. Ancak, C₆₀ uygulamasının bu sinyal yollarının başka hastalıkların tedavisinde nasıl etki ettiğine yönelik *in vitro* çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmaların bizim çalışmamızın konusu ve içeriği ile benzemediği görülmüştür. Buna ilave olarak, yapacağımız çalışma süresince başka kanser türlerinde kullanılan bu sinyal yollarının çalışma mekanizmaları bize sinyal yollarının o hastalıklardaki çalışma mekanizması hakkında fikir sağlamıştır. Çünkü, diğer kanser türlerindeki sinyal yollarının çalışma mekanizması daha önce meme kanserinde hiç çalışılmayan bu sinyal yollarının çalışma mekanizması ile karşılaştırılmış ve bu karşılaştırma bize fulleren C₆₀ uygulamasının meme kanseri tedavisinde sinyal yollarının etkinliği hakkında bir belirteç olmuştur. Diğer hastalıklardaki sinyal yollarının çalışma prensibi bize daha önce meme kanserinin tedavisinde hiç çalışılmayan bu sinyal yolları hakkında bilgi sağlamıştır. Yaptığımız literatür taramasında C₆₀ nanopartikülünün meme kanseri üzerine *in vivo* ve *in vitro* olarak kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α ve p38α protein sinyal yollarının nasıl gerçekleştiğine yönelik olarak literatürde bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu doktora tez çalışmasında, *in vivo* ve *in vitro* analizler uygulanmıştır. *In vivo* analizlerde; ratlara DMBA verilerek meme kanseri oluşturulmuş ve bir nanopartikül olan fulleren C₆₀'ın, normal ve meme kanserli dokularda kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α ve p38α proteinlerinin ekspresyonlarına, meme doku malondialdehit (MDA), kan doku plazma MDA seviyeleri, glutatyon (GSH) seviyesi katalaz (CAT) aktivitesi, total protein seviyeleri ve DNA hasarı üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca normal ve meme kanserli dokular histopatolojik açıdan değerlendirilmiştir. *In vitro* analizlerde, hücre canlılığı WST-1 (2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) testi ile oksidatif hasar ise reaktif oksijen türleri (ROS) analizi ile belirlenmiştir.

In silico analizlerde ise kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, VEGF ve Akt gibi transkripsiyon faktörleri ile fulleren C₆₀ nanopartikülünün kansere karşı aktivitesi doğrulanmıştır. Bu doktora tez çalışması kapsamında kullandığımız fulleren C₆₀'ın meme kanseri tedavisine karşı koruyucu ve tedavi edici etkileri belirlenmiştir. Bu araştırma, meme kanseri tedavisine yönelik olarak hem literatürde eksik olan ve meme kanserinin gelişiminin takip edilmesinde moleküler markör olarak kullanılan kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, p53, IL-6, IL-1 α ve p38 α protein sinyal yollarının *in vitro*, *in vivo* ve *in silico* analizlerde nasıl çalıştığı ile ilgili bilgilerin elde edilmesi hem de meme kanserine karşı muhtemel koruyucu ve tedavi edici etkilerinin açıklanmasında gerekli bilgi ve dokümanı sağlayarak, uygun önlemlerin alınması ve rehber bilgilerin elde edilmesine imkân sunacağı öngörülmektedir. Böylece, meme kanserinin tedavisinde fulleren C₆₀'a yönelik çalışmaların artmasıyla birlikte bu hastalığa yönelik bir tedavi bulunacağı ümit edilmektedir.

2. KANSER

Kanser, vücutta belirli bir doku tipinde büyüyen ve daha sonra vücudun diğer kısımlarına yayılan anormal hücrelerdir. Normal koşullarda, herhangi bir hücresel bozukluğu algılayan hücre kendini öldürmekte ve apoptoz mekanizmasını tetiklemektedir. Hücre, kanser olduğunda apoptoz mekanizmasını bloke etmekte ve ölüm sinyallerine cevap verememektedir. Hücre çoğalmayı durdurmak zorunda kalsa bile, hücre birikimine katkıda bulunmaktadır. Büyüyen hücreler tümörleri oluşturmakta ve bu tümör tüm vücudun homeostazisini etkilemektedir. Böylece kanser oluşumu meydana gelmektedir (Yıldırım, 2018a).

Kontrolsüz hücre çoğalması ve büyümesi, tüm kanser türlerinin temel özellikleridir. Hücrelerin çoğalması ve büyümesi, büyümeyi teşvik sinyalleri olarak adlandırılan sinyallerin üretimi ve salgılanması ile kontrol edilmektedir. Hücre homeostazı ve bölünmesi sağlıklı hücrelerdeki sinyallere bağlıdır. Birden fazla şekilde görülebilen büyüme sinyallerindeki değişim, kontrolsüz hücre bölünmesinin ana nedeni olarak bilinmektedir (Şekil 2.1). Kanser hücreleri sadece otokrin sinyalleri yoluyla gerekli büyüme sinyallerini elde etmekte ve çevreleyen dokudan çeşitli büyüme faktörleri sağlamak için çevresini manipüle etmektedir. Kanser, çeşitli özelliklere sahip karmaşık bir hastalıktır. Bu nedenle, her kanser tipinin moleküler ve hücresel mekanizmalar açısından bireysel özellikleri bulunmaktadır (Hayal, 2019).

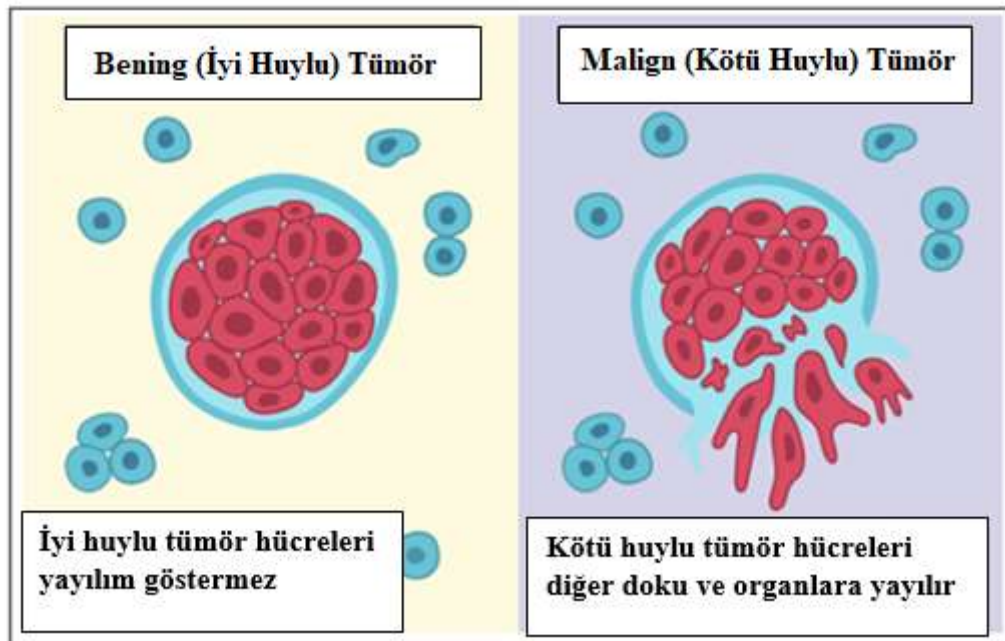


Şekil 2.1. Normal ve kanserli hücreler (Savaş, 2019)

Tüm kanserlerin ortak özellikleri kanserin ayırt edici özellikleri olarak tanımlanmıştır. Bu özellikleri şu şekilde sıralayabiliriz:

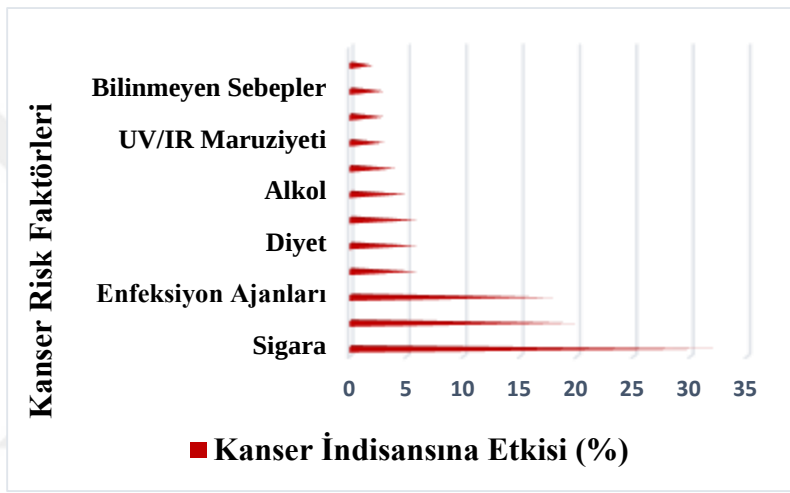
- ✓ Kanser hücrelerinin kendi büyüme sinyalleri ile otonom yapı kazanarak fizyolojik kurallara uymayan büyüme göstermesi,
- ✓ Hücre büyümesini denetleyen inhibitör sinyallere yanıt vermeme ve bağışıklık yanıtlarını manipüle etme yeteneğine sahip olması,
- ✓ Apoptoza karşı direnç sağlaması ve apoptoz yolağı genlerini değiştirebilmesi,
- ✓ Telomeraz aktivitesinin bozulması,
- ✓ Hücre döngüsünün bozulması ve sınırsız bölünebilme kabiliyeti,
- ✓ Kanser hücreleri normal hücrelerden daha fazla enerjiye ihtiyaç duyduklarından dolayı bu enerjiyi sağlamak için yeni damar oluşumu (anjiyogenez) göstermesi,
- ✓ Kan damarları (metastaz) yoluyla vücudun uzak bölgelerine göç ederek farklı dokuları istila edebilmesidir.

Kanser hücrelerinin “malign” olarak bilinen kötü huylu tümörleri vücudun yakın veya uzak bölgelerine metastaz yapma özelliği sayesinde yayılarak diğer dokulara ulaşabilmektedir. Ancak “benign” olarak bilinen iyi huylu tümörleri ise başlangıçta geliştikleri dokuda kalabilmekte ve vücudun diğer bölgelerine yayılmamaktadır (Şekil 2.2). Kanser hücrelerinin oluşumu birkaç DNA hasarı nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu tür hasarlar oluştuğunda, normal bir hücre onları birkaç mekanizma ile onarmakta veya öldürmektedir. Oysa, kanser hücrelerinde bozulmuş DNA onarılamamakta ve hücreler ölmemektedir (Hayal, 2019).



Şekil 2.2. Benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) tümör arasındaki fark (Savaş, 2019)

Kanser hücresi yeni kanser hücreleri yapmaya devam etmekte ve oluşan yeni kanser hücreleri, ilk kanser hücresi ile aynı anormal DNA'ya sahip yapıdadır. DNA'daki bu anormallikler kalıtsal olabilmektedir. Bu anormallikler normal hücrede meydana gelen mutasyon, sigara ve alkol kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, mesleki maruziyet, doğumsal etmenler, çevre kirliliği, ilaçlar, radyasyon ve ultraviyole (UV) ışını gibi birçok risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 2.3). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda, hem retroviruslerin hem de DNA virüslerinin kanser oluşumunda rol oynayan risk faktörleri arasında olduğunu belirtilmiştir (Hayal, 2019).



Şekil 2.3. Kanser risk faktörleri (Karataş, 2014)

2.1. Kanser ve Epigenetik

Genetik ve epigenetik mekanizmalarından kaynaklı hatalar kontrolsüz hücre bölünmesine yol açarak kanserli hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını sağlamaktadır. Hücre bölünmesinde birçok sinyal görev almakta ve bu işlem kontrol altında gerçekleşmektedir. Bu sinyal yollarında görev alan gen veya genlerden birkaçında meydana gelen mutasyonlar kanser oluşumuna neden olmaktadır. Başlıca kanser oluşum mekanizmaları şunlardır;

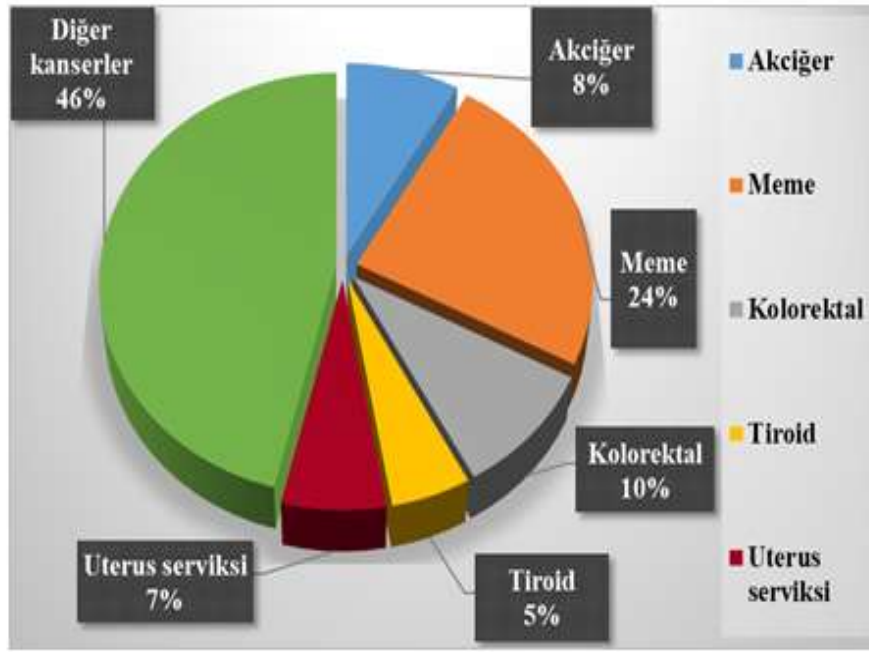
- ✓ DNA tamirini gerçekleştiren yollarla meydana gelen hatalar,
- ✓ Normal bir genin onkogene dönüşmesi,
- ✓ Tümör supresör genlerde hataların oluşmasıdır (Karataş, 2014).

Hücrede transkripsiyon olayının düzenlenmesinde görev alan genlerde, hücre döngüsünü ve apoptozunu düzenleyen genlerde, genomik açıdan sorumlu genlerde ve bu genlerin işleyişinde görülen sorunlar genetik ve epigenetik yolaklarda oluşan hataların başında gelmektedir (Karataş, 2014).

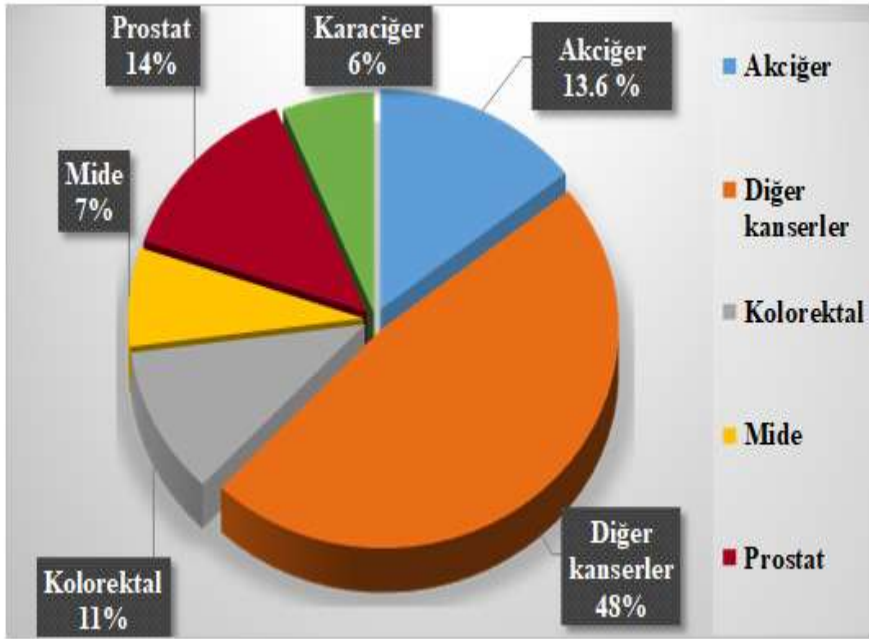
2.2. Kanser ve Epidemiyolojisi

Kanser, dünya çapında önde gelen ölümlerin başlıca nedenleri arasındadır. Dünyada ve ülkemizde gün geçtikçe bulaşıcı olmayan bu hastalıklar (dolaşım sistemi hastalıkları, diyabet, kronik hava yolu hastalıkları, kanser ve benzeri) çok sık görülen, öldüren ve engelliliğe neden olan hastalıklar haline gelmişlerdir (TÜİK, 2018). Bu nedenle, kanserden korunmanın yollarını bulmak ve kanser başlangıcı ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek için epidemiyolojik analiz şarttır. Çok sayıda faktör kanserin epidemiyolojisini etkileyebilmektedir. Çevresel faktörler, tümörün yayılımını etkileyen genetik faktörler, genetik eğitim ve yaş (prostat kanserinde olduğu gibi) olarak tümörjenik ajanlara maruz kalma, kanser prevalansını belirleyebilmektedir. Dünya çapında önemli bir hastalık olan kanser insidansı, günlük alışkanlıklara (alkol tüketimi, sigara, diyet vb.), ülkeye, nüfusa ve cinsiyete göre değişmektedir. Örneğin; akciğer kanseri en çok erkeklerde görülen kanser tipi olarak bilinirken, meme kanseri kadınlarda daha fazla görülmektedir. Mide, rahim, serviks, prostat ve kolorektal kanserleri Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde en çok gözlenen kanser türleri olarak bilinmektedir (Hayal, 2019). WHO'ya göre, 2018 yılında yayınlamış olduğu rapora göre dünyada 8.1 milyon insana kanser teşhisi konulurken, 9.6 milyon insan kanser vakası sebebiyle yaşamını yitirmiştir. Bu rapora göre, dünyada yaklaşık olarak altı kişiden birinin kanser nedeniyle yaşamını yitirdiğini belirtmiştir. Şekil 2.4 ve Şekil 2.5'te veriler doğrultusunda akciğer, meme ve bağırsak kanserlerinin en çok görülen kanserler arasında olduğu ve en çok ölüm oranının ise akciğer kanserinden kaynaklı olduğu belirtilmiştir. WHO'ya göre ekonomik imkânların kansere olan etkisinin oldukça fazla olduğunu ve kanserden ölümlerin yüzde 70'inin düşük gelirli ülkelerde yaşayan insanlarda ortaya çıktığı belirtmiştir. Kanserden ölümlerin % 50' sinin yüksek vücut kitle indeksi, düşük meyve ve sebze alımı, fiziksel aktivite eksikliği, tütün ve alkol kullanımı, UV ışınları gibi çevresel faktörlerden kaynaklı olduğu saptanmıştır. Tütün kullanımı kanser ölümlerinin yaklaşık % 22'sinden sorumlu olup en önemli risk faktörüdür. Düşük ve orta gelirli ülkelerde hepatit ve insan papilloma virüsü (HPV) kansere neden olan enfeksiyonlar, kanser vakalarının % 25'inden sorumludur. Bunun yanı sıra kanserlerin % 35'inin mutasyon kaynaklı ve % 15'inin ise genetik yatkınlıkla alakalı olduğu saptanmıştır. Gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde sağlık sistemlerinin güçlü olması kanserin görülme sıklığını ve iyileşme oranını etkilemektedir (WHO, 2018).

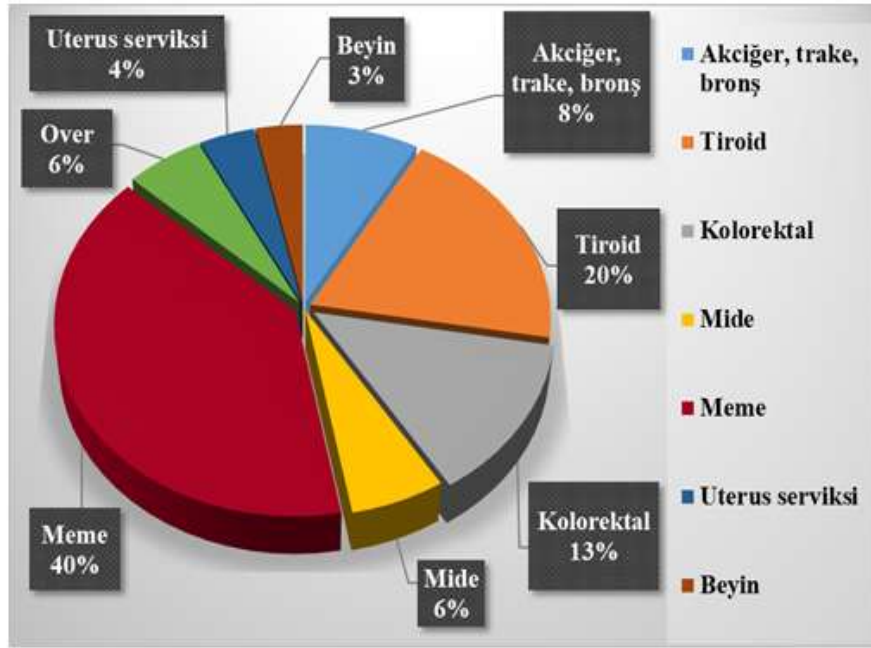
Düşük gelirli ülkelerde yaşayan kanser hastalarının sadece % 26'sı tedavi hizmeti alırken, bu oran yüksek gelire sahip kanser hastalarında % 90 civarındadır. Ayrıca, dünyada yaşlı nüfusunun artmasına bağlı kanser insidanslarında büyük artışlar olduğu saptanmıştır. Erken klinik değerlendirme, doğru kanser tanısı ve ileri düzeydeki tedavi olanakları sayesinde birçok kanserin iyileşme oranının arttığı saptanmıştır (WHO, 2018). Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2017 yılında açıklamış olduğu çalışma raporu neticesinde, kanserin dünyada her altı ölümden birine sebep olurken, ülkemizde her beş ölümden birine sebep olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde kanser, ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak bilinmektedir. Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde 97.830 erkeğin, 69.633 kadının kansere yakalandığı bilinmekte olup kanser hızı erkeklerde yüz binde 247.6 iken bu sayı kadınlarda yüz binde 177.5 civarındadır. Genel olarak, kanser insidansı ise yüz binde 212.6 civarındadır. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü (akciğer, meme, kolorektal, prostat ve mide) dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki oran ile benzerlik göstermektedir. Erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseridir (TÜİK, 2017; TÜİK, 2018). Erkeklerde tütün ve tütün ürünlerinin kullanım sıklığı akciğer kanser vaka sayılarının artmasının önemli nedenlerindendir. Kadınlarda ise en sık görülen kanser türü meme kanseri olup, her 4 kadın kanserinden birisi olmaya devam etmektedir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda kolorektal kanserler üçüncü sırada gelmektedir (Şekil 2.6; Şekil 2.7). Ülkemizde obezitenin etken olduğu kanserler daha çok kadınlarda görülürken, çocukluk çağı kanserlerinde ise lösemi en sık görülen kanser türüdür. 15-24 yaş grubu gençlerin erkeklerinde testis kanseri, kadınlarda ise tiroit kanseri ilk sırada yer almaktadır. TÜİK'in son 5 yıla ait verileri değerlendirildiğinde; erkeklerde istatistiksel olarak kanser sıklığında azalma görülürken, kadınlarda herhangi bir artma ya da azalma olmadığı görülmektedir (TÜİK, 2017; TÜİK, 2018).



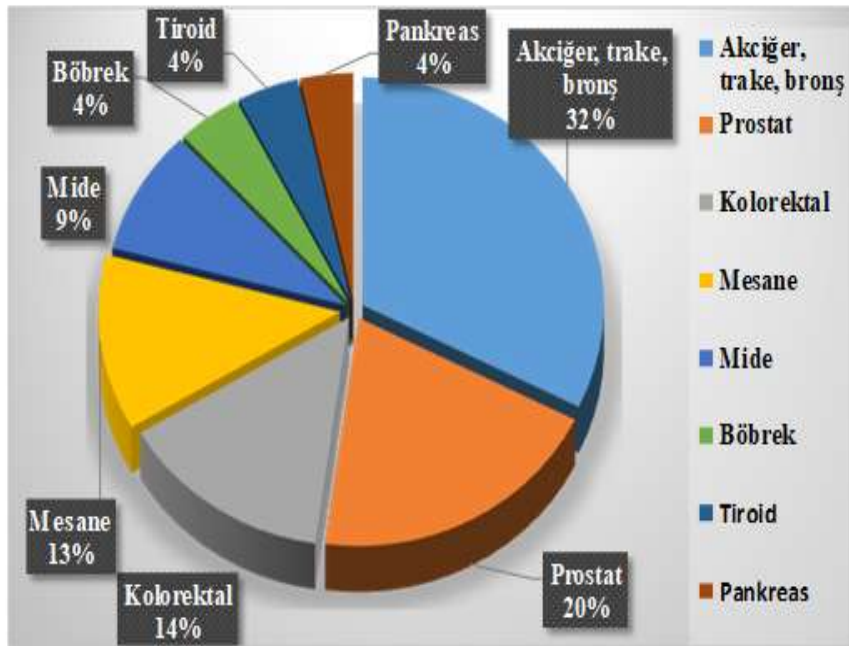
Şekil 2.4. Dünya’da tüm kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları (GLOBOCAN, 2020)



Şekil 2.5. Dünya’da erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları (GLOBOCAN, 2020)



Şekil 2.6. Türkiye’de kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları (TÜİK, 2018)



Şekil 2.7. Türkiye’de erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin yüzde dağılımları (TÜİK, 2018)

2.3. Kanser Teşhisi

Tüm Dünya’da kanser teşhisi hasta için çok önemlidir. Uygun tedaviyi bulmak için, bir tümörün doğru aşamada ve zamanda tanımlanması gerekmektedir. Kanser hücreleri sağlıklı hücrelerden farklı olsa da, metabolik aktiviteler, genetik kodlar, fenotipik perspektif veya biyolojik içerik gibi birçok alanda farklılık göstermektedirler. Kanser epigenetik ve genomik değişikliklerin yanı sıra biyobelirteçler ve seçici manyetik sistemler ile tanımlanması tedaviyi geliştirmek için oldukça önemlidir. Kanser belirlenmesi için en eski teknikler mikroskopik gözlemlere dayanmaktaydı. Ancak, mikroskopik analizler güvenilir olmasa da, kanserin aşamalarını tahmin etmek için oldukça önem arz etmiştir. DNA mutasyonlarına, hipermetilasyonuna veya viral DNA’nın saptanmasına dayanan DNA bazlı markörler, çeşitli enzimatik aktivite analizi ve mikrodiziler, antikor bazlı yöntemler de kanser tanımlaması için kullanılmaktadır. Çok sayıda kanser tipinin teşhisi için, serum belirteçleri ve DNA mikrodizileri oldukça spesifik olarak kullanılmaktadır. DNA mikrodizileri, kanser hastalarında farklı gen ekspresyon düzeylerine ve DNA mutasyonlarına sahip olduğundan hastaya dayalı tedaviyi geliştirmek için kullanılmaktadır (Hayal, 2019).

2.4. Kanser Tedavisi

Hastaya kanser tanısı konulduktan sonra hastalığın yaygınlığını belirlemek için bazı tedavi yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Hastanın hastalık derecesine göre bu tedavi yöntemlerinde bir veya birkaçı seçilebilmektedir. Bu tedavi yöntemi sırasıyla şunlardır:

2.4.1. Cerrahi tedavi

Bu tedavi yönteminde kanser tanısı konulabilmesi için hastalarının kanserli dokularından örnek alınır. Kanser cinsine ve yaygınlığına göre kanser hücrelerinin bulunduğu bölgeden ya biyopsi alınır ya da kanserli dokunun tamamı çıkarılmaktadır. Ayrıca, kanserli dokunun yayılma olasılığının yüksek olduğu komşu bölgelerin çıkarılması ile de gerçekleştirilmektedir. Tanısı erken konulmuş ve vücuda yayılım göstermeyen kanser hastalarında etkili olmaktadır.

2.4.2. Radyoterapi (Işın Tedavisi)

Kanser hastalarına X-ışınları, gamma ışınları, elektronlar gibi iyonize ışınların kullanılması ile kanserli hücrelerin tahribatı gerçekleştirilmektedir (Yetiz, 2017; Güzel, 2018).

Tanısı erken konulmuş ve vücuda yayılım göstermeyen kanser hastalarında etkili olmakla birlikte bazı kanser türlerinin direnç göstermesine karşılık olumlu sonuçlar sağlamamaktadır (Yıldırım, 2015; Yetiz, 2017; Güzel, 2018).

2.4.3. Lokal Tedavi

Radyoterapi ve cerrahi yöntemlerle birlikte kullanılan bu tedavide tümörün farklı dokulara ulaşmasını engelleyerek bulunduğu yerden çıkarılmasını sağlamaktır (Yıldırım, 2015; Yetiz, 2017; Güzel, 2018).

2.4.4. Hormonoterapi (Hormonal Tedavi)

Bu tedavi yönteminde meme kanseri hastalarına hormonal tedavi amaçlı seçici östrojen reseptörü olan tamoksifen kullanılmaktadır. Meme tümörlerinin % 60-70 civarında östrojen reseptörü ihtiva etmesi tamoksifenin endokrin tedavi için oldukça güçlü bir ilaç olduğunu kanıtlamaktadır (Yıldırım, 2018a).

2.4.5. Kemoterapi (İlaç Tedavisi)

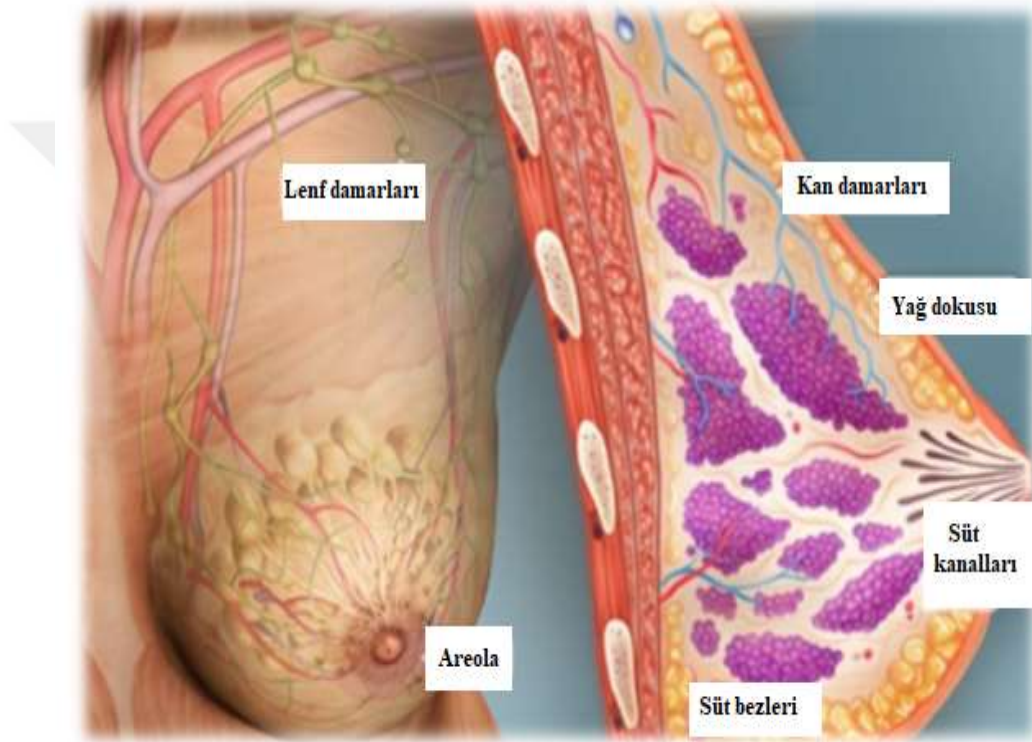
Kemoterapi, kanserli hastaların ilaçla tedavi yöntemi olup sadece kanserin başlangıç bölgesine uygulanmakla kalmaz daha uzak bölgeye yayılmış olan ve varlığı saptanamayan tüm hücrelere uygulanmaktadır. Tanısı erken konulmayan ve vücuda yayılım gösteren kanser hastalarında etkili olmaktadır (Yıldırım, 2015).

2.5. Meme Kanseri

2.5.1. Memenin Anatomik Yapısı

Memenin şekli ve yapısı kadınlarda adet dönemi, beslenme şekli, yağ dokusu miktarı, hamilelik ve emzirme dönemindeki durumuna bağlı olarak farklılık göstermektedir (Sadıç, 2019). Meme deri, yağ dokusu, süt bezleri, süt kanalları, kan ve lenf damarlarından oluşmakta olup göğüsün ön yüzey kısmında yer almaktadır (Şekil 2.8). Her iki memeninde iç kısmında 15-20 lob, her lob içinde 20-40 arasında lobüller ve her lobülde 10-100 arasında alveol yer almaktadır. Lobüllerin sayısı ve büyüklüğü fizyolojik koşullar ve yaşa bağlı değişiklik göstermektedir. Memeyi oluşturan bu loblar arasında bol miktarda yağ doku mevcut olup bu loblar birbirlerine fibröz dokularla bağlanmıştır. Meme dokusunda yer alan yağ ve fibröz dokular loblar arasında koruma ve destekleme işlevi görmektedir (Güzel, 2018; Yetiz, 2017).

Loblar süt kanalları (duktus) ile başlamakta, süt kanalları ile devam ederek, meme başı etrafında koyu renkli “areola” olarak bilinen meme ucunda sonlanmaktadır. Areola kısmında bol miktarda yağ, ter ve sinir uçları mevcuttur. Memenin ağırlığı normalde 150-400 gram arasında iken bu oran süt salgılama döneminde artarak 500 gram veya daha üzerine çıkabilmektedir. Meme yaklaşık 10-12 cm çapında bir organdır. Östrojen, progesteron, adrenal kortikoidler, prolaktin, insülin, tiroksin ve büyüme hormonu gibi birçok hormon meme gelişimde görev almaktadır. Meme dokusu yoğun miktarda lenf içeriğine sahip olduğu için malign (kötü huylu) tümörlerin yayılımı bu kısımda oldukça fazladır (Güzel, 2018; Yetiz, 2017).



Şekil 2.8. Memenin anatomik yapısı (Acar, 2017)

2.5.2. Meme Kanserinin Oluşumu

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en yaygın görülen kanser türü olmakla birlikte önde gelen başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Meme kanseri, normal hücrelerin genetik değişiklikler ve mutasyonların etkisiyle hücresel büyümeye neden olduğu çok aşamalı bir süreçtir. Meme dokusundaki tümörler, meme hücreleri anormal şekilde bölünmeye başladığında ortaya çıkmaktadır. Anormal hücreler vücudun diğer bölgelerinde metastaz yaparak kanser oluşumuna sebep olmaktadır. Meme kanseri, sütü meme uçlarına taşıyan kanallarda ve sütü üreten bezlerde başlamaktadır. Genellikle meme kanserlerinin çoğunun kanallardan kaynaklandığı bilinmektedir (Köseer, 2018).

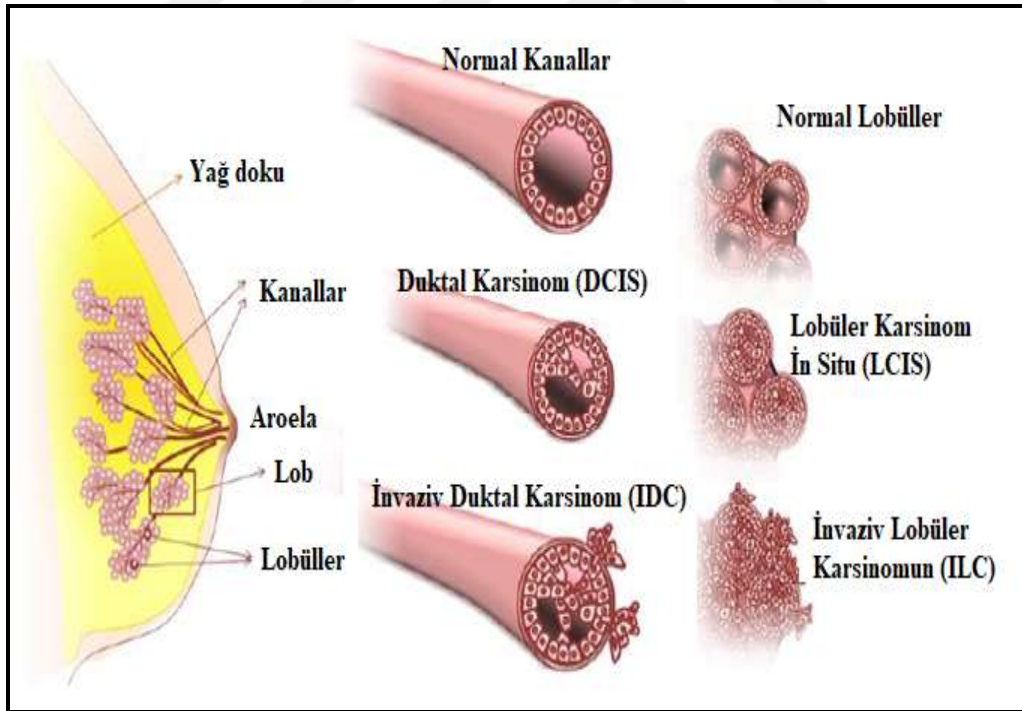
En sık görülen meme kanseri tipleri ve oluşumları şu şekildedir (Şekil 2.9).

1) Duktal Karsinom İn Situ (DCIS): En sık gözlenen meme kanseri tipidir. Süt kanallarında anormal hücre proliferasyonu ile başlamaktadır.

2) Lobüler Karsinom İn Situ (LCIS): Süt bezlerinde anormal hücresel proliferasyonu ile başlamaktadır ve süt bezi duvarlarının ötesine yayılmayan bir kanser tipidir.

3) İnvaziv Duktal Karsinom (IDC): En fazla yayılma özelliğine sahip meme kanser tipidir. Meme kanseri vakalarının yaklaşık % 80'nini oluşturmaktadır. Çoğunlukla yaşlı kadınları etkileyen kanser tipidir. Süt kanallarında anormal bir şekilde hücresel çoğalma başlamaktadır. Bu hücresel çoğalma öncelikle memenin yağ dokusuna daha sonra lenf düğümlerine kadar sızmaktadır.

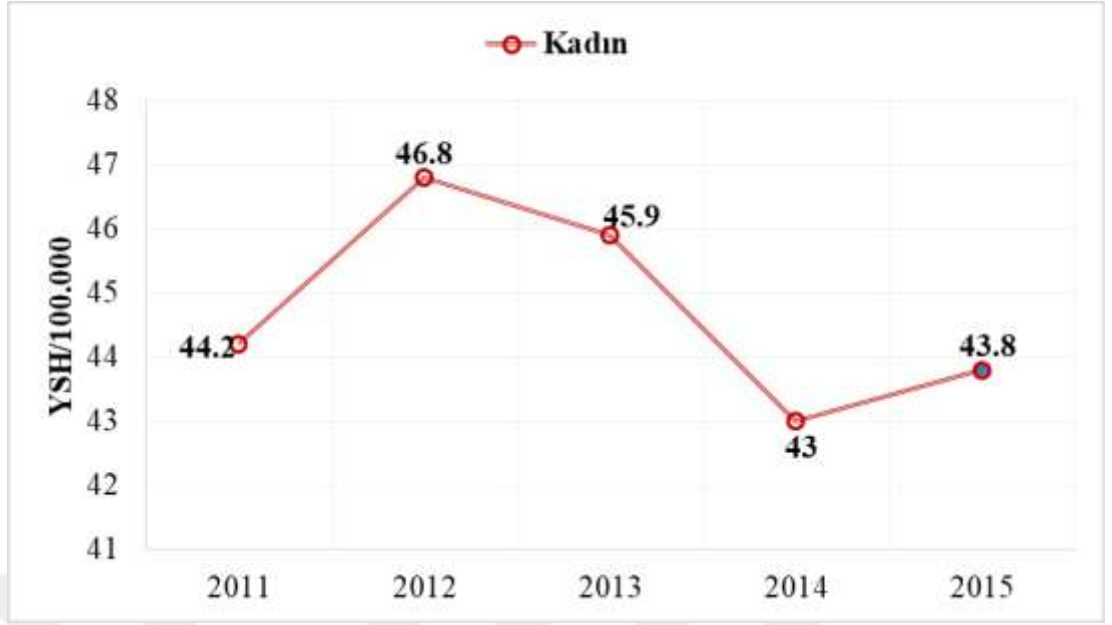
4) İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC): İnvaziv duktal karsinomdan sonra yayılma hızı yüksek olan bir kanser tipidir. Meme kanseri vakalarının % 10'unu oluşturmaktadır. Kanser, süt bezleri ve süt bezlerinin duvarlarını işgal ettikten sonra meme dokusuna yayılmasıyla başlamaktadır. Daha sonraki aşamalarda ise lenf düğümleri ve vücudun diğer bölgelerini istila etmektedir (Değer, 2018).



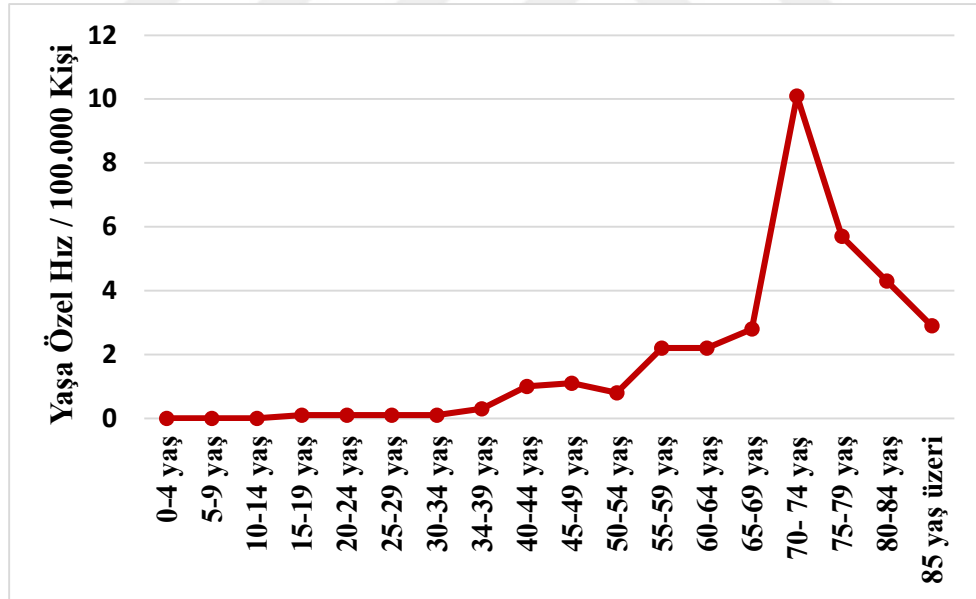
Şekil 2.9. En sık görülen meme kanseri tipleri (Değer, 2018)

2.5.3. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Günümüzde bulaşıcı olmayan hastalıklar (dolaşım sistemi hastalıkları, diyabet, kronik hava yolu hastalıkları, kanser ve benzeri) dünyada çok sık görülen, öldüren ve engelliliğe neden olan hastalıklar haline gelmiştir (TÜİK, 2018). WHO'nun 2018 yılında yayınlamış olduğu rapora göre, dünyada akciğer ve meme kanseri teşhis sayısı açısından önde gelen kanser türleri olarak bilinmektedir. Ancak kadınlar arasında en sık görülen kanser türünün meme kanseri olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda meme kanseri çok sık görülmekle birlikte, dünya çapında yüksek mortalite oranına sahip olduğu bilinmektedir. WHO'ya göre, 2018 yılında yaklaşık 2.1 milyon kanser tanısı konulmuş ve teşhis edilen tüm vakaların % 11.6'sını teşkil etmektedir. Meme kanserinin ölüm oranı, teşhis edilen tüm vakaların yaklaşık % 6.6'sıdır. Meme kanserinden ötürü yaşamını kaybeden kadın sayısı 2015 yılında 570.000 iken, 2018 yılında bu sayı 626.679'a yükselmiştir. Meme kanseri indisansında meydana gelen artış dünya üzerindeki ülkelerin gelir seviyesine göre farklılık göstermektedir. Meme kanser riski, yüksek gelirli ailelere kıyasla düşük gelirli ailelerde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun en büyük nedeninin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki yaşam tarzı değişikliklerinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Genç yaşta doğum, menapoz ve emziren kadınlarda meme kanser riskinin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Çok sınırlı sağlık sistemi kapasitesi ve erken teşhis programlarının bulunmadığı kısıtlı ortamlarda, meme kanseri teşhisi geç olmaktadır. Bu hastaların genel olarak beş yıllık sağkalım oranı % 10-40 civarında olup oldukça düşüktür. Öte yandan, erken teşhis ve temel tedavinin mevcut olduğu ortamlarda meme kanseri için beş yıllık sağkalım oranı % 80'i aşmaktadır ve oran oldukça yüksektir (WHO, 2018). TÜİK'in 2017 yılında açıklamış olduğu çalışma rapora göre, kadınlarda en sık görülen kanser türünün meme kanseri olduğu belirlenmiş ve tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'inin meme kanseri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.10). Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların % 44.5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40.6 sının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir (Şekil 2.11). Ayrıca bir yıl içinde toplam 17.183 kadına meme kanseri teşhisi konulmuş ve tanı alma ortanca yaşının ise 53 olduğu belirtilmiştir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların %11.5'i uzak evrede olduğu tespit edilmiştir. Meme kanserinde; genetik, çevresel, hormonal ve sosyo-biyolojik gibi faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak meme kanseri oluşumu için birçok risk faktörün sayılmasına rağmen meme kanseri oluşan kadınların % 75'inde hiçbir risk faktörü tanımlanamamaktadır. Özellikle meme kanseri oluşumunda genetik faktörler oldukça önemli etkene sahiptir. Yaşlanmanın yanı sıra genetik yapıda meydana gelen çeşitli oluşumlar kansere yol açmaktadır. Fakat meme kanserlerinin % 7-9'luk bir kısmı ailesel geçişli olup erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Meme, uterus korpusu ve over gibi kadın kanserlerinde en önemli risk faktörlerinden birisi de obezitedir. Bu nedenle obezite ile ilişkili kanserlerin örüntüsü incelendiğinde kadınlardaki hızın erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (TÜİK 2018).



Şekil 2.10. Türkiye’deki kadınlarda meme kanseri insidans hızlarının yıllara göre dağılımı (TÜİK, 2018)



Şekil 2.11. Kadınlarda meme kanserinin yaşa bağlı hızları (TÜİK, 2018)

2.5.4. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri alanında yapılan araştırmalar incelendiğinde, meme kanseri oluşumunda birçok etkenin kanser için risk faktörü olduğu görülmektedir. Bu risk faktörleri arasında; yaş, aile öyküsü, doğum sayısı, ilk doğum yaşı, hormon tedavisi, menopoz, alkol kullanımı vs. yer almaktadır (Hayal, 2019). Bu gibi risk faktörlerinin meme kanser oluşumunu arttırdığı, bazı etkenlerin ise meme kanseri oluşum riskini azalttığı görülmüştür. Bu kanser riskini azaltan faktörlerin fiziksel aktivite, erken yaşta doğum, emzirme ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç kullanımı olduğu bilinmektedir (Baloğlu, 2013).

1) Cinsiyet

Dünya üzerinde meme kanserlerinin % 99' unun kadınlarda, % 1'inin ise erkeklerde görüldüğü bilinmektedir.

2) Yaş

Meme kanserine yakalanma riski yaşa bağlı olarak artmaktadır. Meme kanserinden kaynaklanan ölümlerin % 80'inin 50 yaş üzerindeki kadınlarda olduğu görülmektedir.

3) Irk

Beyaz ırktaki kadınlarda meme kanseri riski siyah ırktaki kadınlara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir.

4) Menstrüal Öykü

Menarş ve menopoz arasındaki sürenin uzaması meme kanseri riskini yükseltirken, bu sürenin kısalması meme kanseri riski azaltmaktadır.

5) Doğum Öyküsü

Özellikle, 30-35 yaşından önce tamamlanan ilk gebeliğin meme kanseri riskini azalttığı, 30-35 yaşından sonra ilk gebeliğin ise meme kanseri riskini arttırdığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca, doğum yapmayan kadınlarda meme kanseri görülme riski oldukça yüksektir (Acar, 2017).

6) Emzirme

Son yıllarda yapılan çalışmalarla her yıl emzirme döneminde meme kanseri riskinin % 4.3 oranında azaldığı belirlenmiştir (Yenigün, 2011).

7) Aile Öyküsü

Meme kanseri oluşumunda kalıtsal faktörlerin ve mutasyonların önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Kalıtsal meme kanseri, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık % 5 ile 10 arasındadır. Bu kanser vakalarının % 20-30'unun transkripsiyonel düzenleme ve DNA onarım mekanizmalarından sorumlu BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir (Baloğlu, 2013).

8) Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol ve sigara tüketimi vücutta kansere neden olabilecek toksik maddelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Buna ilaveten, alkol kullanımının meme dokusundaki hücrelerin geçirgenliğini olumsuz etkilemektedir (Hayal, 2019).

9) Obezite

Hormonların vücuttaki seviyesinin artması meme kanseri oluşum riskini arttırmaktadır. Özellikle, yüksek yağlı besinler obeziteye ve insülin hormonunun aşırı salgılanmasına neden olmaktadır. Aşırı beslenme sonucunda yağ dokunun artmasına bağlı olarak salgılanan östrojen hormonu burada birikmekte ve meme dokusuna zarar vererek tümör oluşumuna neden olmaktadır.

10) Radyasyon

Meme gelişimin en önemli olduğu dönem ergenlik dönemi olup bu gelişim evresinde radyasyona maruz kalmak meme kanser riskini arttırmaktadır (Acar, 2017).

11) Egzersiz

Menopoz öncesi dönemde yapılan egzersiz hareketlerindeki devamlılık ve artış meme kanseri riskini egzersiz yapmayan kadınlara kıyasla % 60 oranında azaltmaktadır.

12) Sosyoekonomik Düzey

Meme kanser riski, yüksek gelirli ailelere kıyasla düşük gelirli ailelerde daha fazla olduğu ve bunun gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki yaşam tarzı değişikliklerinden kaynaklandığı belirtilmektedir (Güzel, 2018).

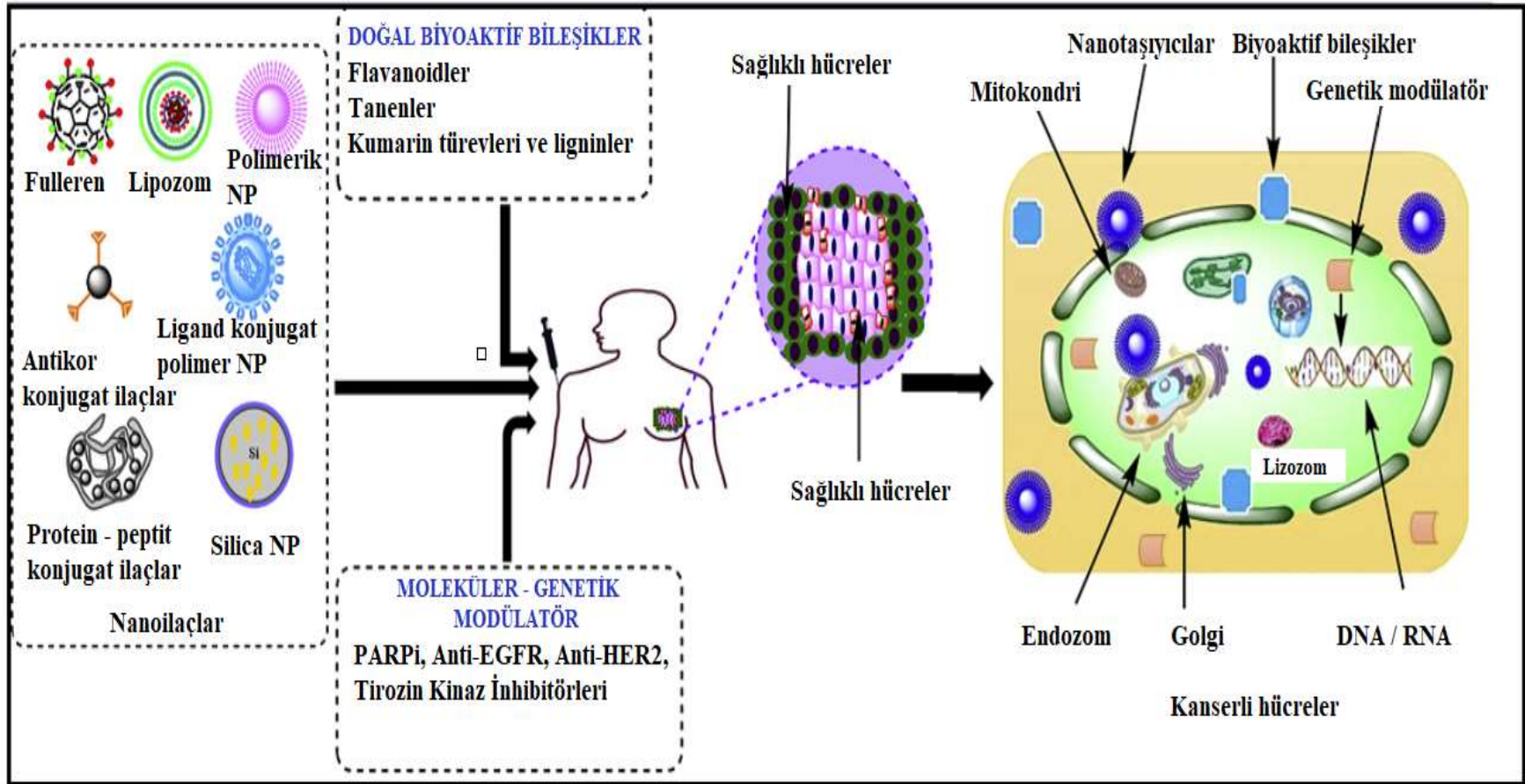
2.5.5. Meme Kanseri ve Epigenetik

Kanser, onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde anormal fonksiyona neden olan gen ekspresyonu değişiklikleri elde ederek normal hücrelerde meydana gelen çok aşamalı bir süreçtir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, hücre döngüsü, DNA onarımı, apoptoz, inflamasyon ve istila gibi çeşitli hücresel sinyal ağlarında temel rollerde yer almaktadır (Köseer, 2018).

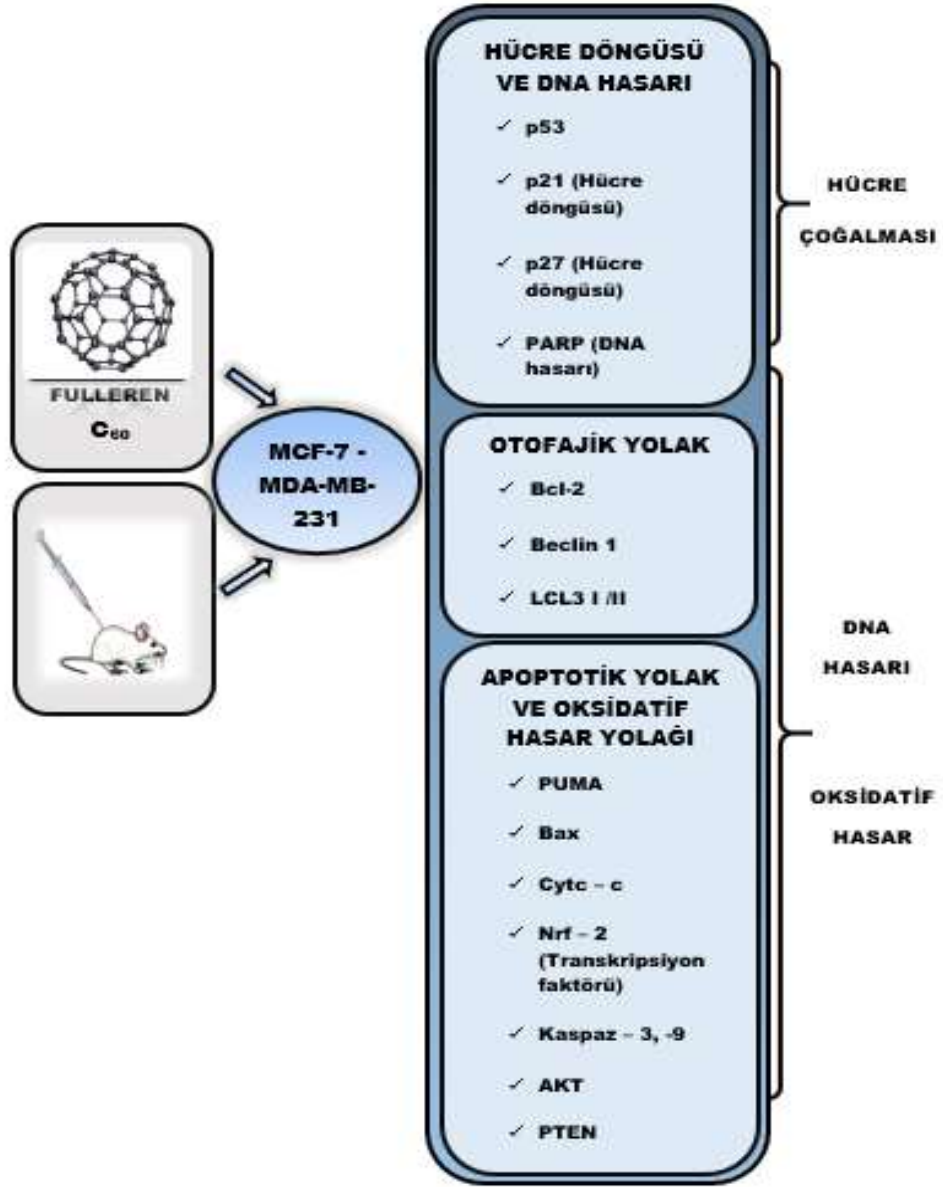
Epigenetik; genom, RNA veya proteinin kovalent bir modifikasyondur. Epigenetik, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, miRNA'lar, ubikuitinasyon ve fosforilasyon gibi epigenetik mekanizmalarla ana molekülleri değiştirmeden bu moleküllerin regülasyonunu ve aktivasyonunu değiştirmektedir. Epigenetik değişiklikler tümörle ilişkili gen bölgelerinde meydana gelmekte ve bu genlerin fonksiyonunu, orijinal sekansını değiştirmeden başlama, gelişme ve ilerleme dâhil olmak üzere malign transformasyona neden olarak değiştirmektedir. Epigenetik değişiklikler genetik değişikliklerden farklılık göstermektedir. Çünkü epigenetik değişiklikler daha sık bulunmakta ve terapötik etkiye sahip ilaçlarla tedaviyi takiben geri dönüşümü sağlamaktadır (Köseer, 2018).

2.5.6. Meme Kanserinin Moleküler Genetiği

Moleküler genetik ve gen analizi çalışmaları meme karsinogenezinin hücresel yollar, gen fonksiyonlarındaki değişiklikler, hücre büyümesi ve gelişmesi gibi birçok genetiksel değişim mekanizmaları sonucu oluştuğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.12). Kanserin başlaması, gelişmesi ve ilerlemesinden sorumlu olan bazı genler bulunmaktadır. Bu genler; onkogenler, protoonkogenler, tümör süpresör genler, genom stabilite ve DNA tamir genleri olarak bilinmektedir. Protoonkogenler; genlerde meydana gelen nokta mutasyon, kromozomal translokasyon, retroviral transdüksiyon ve gen amplifikasyonları sonucu kanserleşmeye neden olmaktadır. Normal hücre yaşamının devamlılığını, büyümesini ve bölünmesini sağlarken aynı zamanda apoptozu baskılamakla görevi proteinleri de oluşturmaktadır (Şekil 2.12). Sinyal iletilicileri, transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri ve reseptörleri protoonkogenlerin bir ürünü olmakla beraber moleküler olaylarda rol almaktadırlar (Gürses, 2015; Güzel, 2018). Onkogenler; kanser oluşumunda etkili bir gen grubu olup protoonkogenlerin mutasyona uğramış hali olarak bilinmektedir. Her-2, neu, cerbB2, c-myc, c-myb, c-jun, Bcl-1, H-ras ve ER meme kanserinde görevli onkogenlerdir. Tümör süpresör genler; hücre büyümesini ve bölünmesini baskılayarak hücre ölümünü arttırmaktadır. Mutasyona uğramaları sonucunda etkinliklerini kaybettiklerinde kanserleşmeyi arttırmaktadırlar. BRCA1, BRCA2, p16, p53, PTEN, FHIT meme kanserinde görev alan tümör süpresör genler olarak bilinmektedir (Kaya, 2017). Genom stabilite genleri, genomik yapıyı koruyarak hücrede meydana gelebilecek tümör oluşumunu engellemektedir (Şekil 2.13). DNA tamir genleri ise DNA sentezi esnasında meydana gelebilecek hasarların onarımını sağlamaktadır (Dumanlı, 2015; Gürses, 2015).



Şekil 2.12. Meme kanseri moleküler mekanizması (Jain vd., 2020)



Şekil 2.13. Meme kanseri sinyal yolları (Yıldırım, 2018b)

2.5.7. Meme Kanserinde Tanı ve Tedavi

Kanser hücreleri bulundukları doku ve organlardan kan ve lenf sistemleri yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılabilmektedir. Bu yayılım esnasında diğer dokularında zarar görmesi ile kişilerde bazı hastalık belirtileri görülmektedir. Bazen bu durumun aksine hastada hiçbir belirti ve bulguya rastlanmamaktadır. Kanser vakalarında erken tanı oldukça büyük bir öneme sahiptir. Çünkü erken tanı ve teşhis durumunda hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilmekte veya durdurulabilmektedir (Sadıç, 2019).

Meme kanserin hastalarında genellikle belirtiler ilk evrede görülmektedir. Hastalık belirtileri kişinin biyolojik özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Meme kanseri hastalarında genellikle şu gibi belirtiler görülmektedir:

- ✓ Meme dokusunda sertlik ve şişlik,
- ✓ Memenin aşırı büyümesine bağlı olarak gelişen şekil bozukluğu,
- ✓ Meme dokusunda şiddetli ağrı, çukurlaşma ve çökme,
- ✓ Memenin uç kısmında akıntının olması,
- ✓ Kolun üst kısmında ve koltuk altına yakın bölgelerde beliren ağrılar şeklinde görülmektedir (Sadıç, 2019).

Meme kanserinin tedavisinde uygulanan yöntemler şunlardır:

- ✓ Cerrahi Tedavi
- ✓ Hedefe Yönelik Tedavi
- ✓ Radyoterapi (Işın Tedavisi)
- ✓ Hormonoterapi (Hormonal Tedavi)
- ✓ Kemoterapi (İlaç Tedavisi)
- ✓ İmmünoterapi
- ✓ Hücresel Tedavi

1) Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin tedavisinde kullanılan ilk yöntem olarak bilinmektedir. Ameliyat ile meme dokusunda bulunan tümörün o bölgeden çıkarılması ile gerçekleşmektedir. Bu yöntemde, memenin korunarak tümörlü bölgenin çıkarılması esastır. Ancak kanserin ilerleyen evrelerine uygulanamamakta ve tüm kanserli hücrelerin çıkarılması mümkün olmamaktadır (Tezcan, 2013).

2) Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavilerde, çeşitli ilaçlar kullanılarak kanser hücrelerinin büyümesi ve bölünmesinin spesifik gelişimi engellenmektedir. Bu tedavide genellikle kanser hücreleri üzerinde olumlu etkileri olan Avastin, Herceptin, Iressa ve Tykerb gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Tezcan, 2013).

3) Radyoterapi (Işın Tedavisi)

Bu tedavinin temel amacı, X ışınlarının kullanılarak meme kanser hücrelerinin oluşumunu ve çoğalmasını önlemektir. Bu yöntem cerrahi tedavi sonrasında meme dokusunda ve koltuk altı lenf bölgesinde kalan kanserli hücrelerin ışın tedavisiyle yok edilmesini sağlamaktadır. Radyoterapinin olumlu etkisinin yanı sıra olumsuz etkileri de olabilmektedir. Çünkü radyoterapi genellikle DNA'yı veya DNA üzerinde etkisi olan molekülleri etkilemektedir. Bu tür değişiklikler hücre bölünmesini ve düzenlenmesini olumsuz etkileyebilmekte ve her hastada tedaviye cevap vermemektedir.

4) Hormonoterapi (Hormonal Tedavi)

Hormonal tedavide kullanılan ilaçlar, taşıdıkları hormon reseptörleri vasıtasıyla östrojen hormonun miktarını azaltarak veya vücuttaki meme kanseri hücreleri üzerindeki östrojenin etkisini engelleyerek tedavi imkânı sağlamaktadır. HER-2 pozitif gibi bazı meme kanseri hücreleri taşıdıkları hormon reseptörleri sebebiyle östrojen hormonuna karşı duyarlı bir yapıya sahiptirler. Bu tedavi yönteminde, steroid olmayan ve östrojen antagonisti olan tamoksifen isimli hormonal bir ilaç kullanılmaktadır. Tamoksifen östrojenin bağlanacağı reseptörlere bağlanarak östrojenin fazla salgılanmasını engellemektedir. Çünkü östrojen hormonun fazla salgılanması kanserli hücrelerin çoğalmasını ve büyümesini sağlamaktadır.

5) Kemoterapi (İlaç Tedavisi)

Kemoterapi, hızlı çoğalan meme kanseri hücrelerini hedeflemek ve ortadan kaldırmak için çeşitli ilaçlarla tedavi yöntemidir. Meme kanseri tedavisinde oral veya damar yoluyla verilen bu ilaçlar hedefe yönelik olmayıp diğer sağlıklı hücrelere de zarar verebilmektedir. Tedavi edici olmasının yanı sıra hastada olumsuz birçok yan etki göstermektedir. Doksorubisin paklitaksel, siklofosfamid meme kanserinin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlardan bazılarıdır (Tezcan, 2013).

6) İmmünoterapi

İmmünoterapide antikorlar, sitokinler ve hücreler görev almaktadır. Bu işlem, vücudun kendi bağışıklık sistemi tarafından ürettiği monoklonal antikorlar sayesinde bağışıklık sisteminin uyarılması ve kanserli hücrelerin öldürülmesiyle gerçekleşmektedir. Ayrıca, bağışıklık sistemi tarafından üretilen bu antikorların kemoterapi ilaçlarını kanserli hücrelere taşımakla görevli olduğu bilinmektedir.

7) Hücresel Tedavi (Kanser Aşıları)

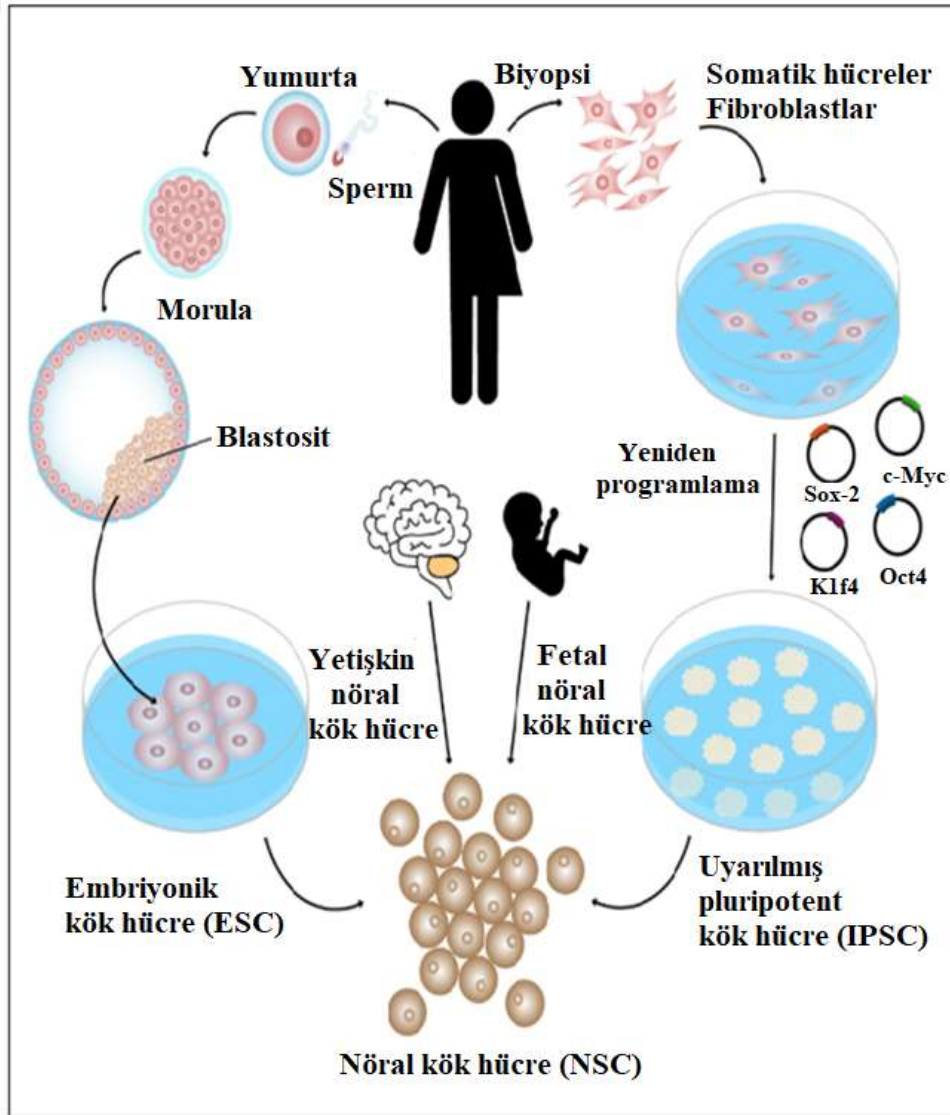
Hücresel tedavi bağışıklık sistemi zayıflatılmış moleküllerin kanserli hücrelere uygulanarak bu hücrelerin öldürülmesi sağlanmaktadır (Disis ve Stanton, 2018).

Normal aşılar patojenlere etki ederken kanser aşılarında hedef kanserli hücrelerdir. Kanser aşılarının diğer bir amacı ise B ve T hücrelerinin uyarılmasını sağlamaktır (Disis ve Stanton, 2018).

2.6. Kök Hücre

Kök hücreler (SC'), kendini yenileme kapasitesi ve çeşitli fonksiyonel hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline sahip farklılaşmamış hücrelerdir. Kök hücreler, asimetrik bölünerek iki farklı hücreye dönüşmektedir. Bunlardan biri ana hücre ile aynı özellikleri taşımakta, diğeri ise özel fonksiyona sahip progenitör (öncül) hücreler olarak görev yapmaktadır. Kök hücreler, çevresindeki mikro ortamdan uygun sinyalleri aldıktan sonra spesifik hücre soylarına dönüşebilmekte ve vücuttaki hasarlı organların veya dokuların rejenerasyonuna izin vermektedir. Farklılaşma kapasitelerine göre, kök hücreler üç ana gruba ayrılmaktadır. Morula evresinden elde edilen totipotent kök hücreler bütün bir organizmayı (tüm dokular ve plasenta) üretebilmektedir. Blastosistin iç hücre kütesinde bulunan pluripotent kök hücreler (PSC), embriyonik kök hücreler (ESC) olarak adlandırılmaktadır. Uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPSC) yaklaşık 200 farklı hücre tipine farklılaşabilmektedir. Multipotent kök hücreler veya yetişkin kök hücreler (ASC) yetişkin dokularından elde edilmekte ve sınırlı sayıda hücre soyuna dönüşebilmektedir. Embriyonun erken evresinden türetilen ESC'ler ve iPSC'ler, somatik hücreleri spesifik transkripsiyon faktörleri ile transdüksiyonla yeniden programlayarak vücuttaki ektoderm, mezoderm ve endoderm türevli hücrelere farklılaşabilmektedir. Bu eşsiz özelliklerinden dolayı, gelecekteki rejeneratif tıp için alternatif hücre kaynakları olarak kullanılması planlanmaktadır. Embriyonik gelişimden sonra, ASC'ler vücudun farklı bölgelerinde bulunmakta, hastalık ve yaralanma gibi durumlarda doku bütünlüğünü korumak için hücreleri değiştirerek doku homeostazında rol oynamaktadır. ASC'ler; hematopoietik kök hücreler (HSC), mezenkimal kök hücreler (MSC) ve adipoz doku kök hücreler (SVF) olmak üzere üç alt sınıftan oluşmaktadır. HSC'ler tüm kan hücrelerini üretmenin yanı sıra nörojenik benzeri hücrelere de farklılaşabilme özelliğine sahiptir. Diğer yandan; MSC'ler ve SVF'ler kemik iliği stroma, kemik, kas, kıkırdak, tendon ve yağ dokusundan farklılaşma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir. Son on yılda, iskelet kası, yağ dokusu, amniyotik sıvı, plasenta, göbek kordon kanı ve diş folikülü dâhil olmak üzere vücudun hemen hemen her yerinden çeşitli MSC tipleri izole edilmiştir. Bu hücreler adipojenik, osteojenik, kondrojenik ve nörojenik hücre soylarına da dönüşebilmektedir. Bu özelliklerin yanı sıra, kemik iliği (BMMSC) ve yağ kaynaklı kök hücrelerin (ADSC) yetişkin kök hücrelerine kıyasla daha proliferatif ve daha fazla farklılaşma özelliğine sahip olduğu bilinmektedir (Yenigün, 2011; Apdik, 2018).

Çeşitli vücut kısımlarından izole edilen ASC'lerin sınırlı farklılaşma kapasitesi olmasına rağmen, kan homeostazı, doku ve cilt korumasında önemli rollere sahiptir. Ayrıca, kas ve tendon hücreleri gibi diğer mezodermal türevli dokular, uygun farklılaşma yöntemleri kullanılarak MSC'lerden elde edilmektedir. MSC'ler hücre döngüsünü yöneterek doku onarımını ve rejenerasyonunu indüklemektedir. Ayrıca, hasarlı dokuların onarımını sağlayan bağışıklık sistemini düzenlemektedir. Dokunun onarımı kök hücreler ya doğrudan gerekli hücre tiplerine ayrılır ya da onarım sürecini düzenleyen hayati faktörleri serbest bırakarak bu işlemi gerçekleştirmektedirler (Şekil 2.14). Mezodermal soylara ek olarak, bu hücrelerin hepatositler, retinal pigment epitelium, nöral hücreler ve hepatositler, akciğer hücreleri dâhil olmak üzere ektodermal ve endodermal kaynaklı hücreler üretebildiği de yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Yenigün, 2011; Apdik, 2018).



Şekil 2.14. Farklı kök hücre kaynakları (Henriques vd., 2019)

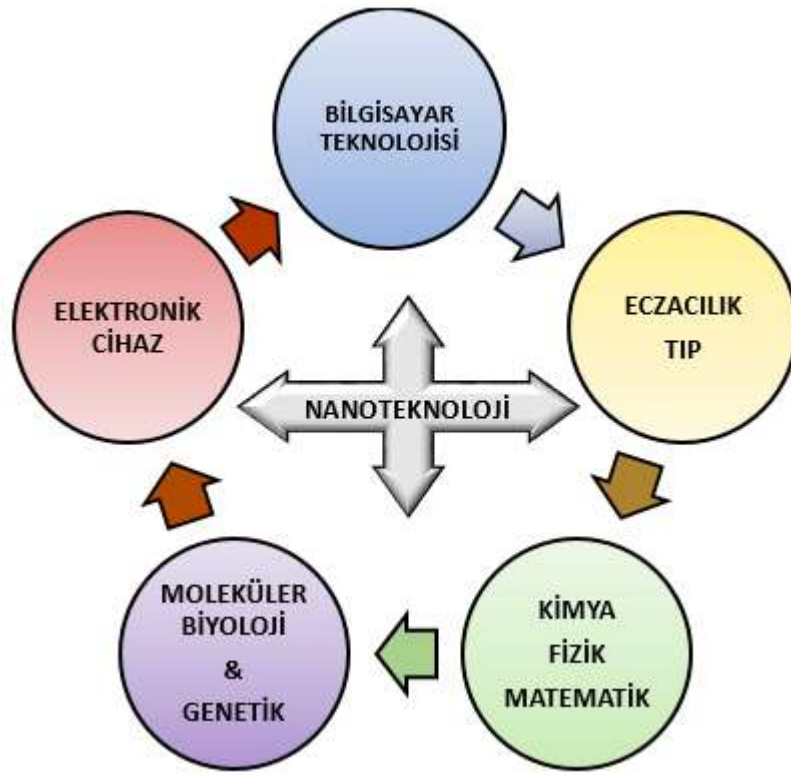
2.6.1. Meme Kanseri Kök Hücreleri

Kanser kök hücreleri, normal kök hücrelerine benzer özellik göstermelerinin yanı sıra belirli bir kanser örneğinde bulunan tüm hücre tiplerine yol açma yeteneğine de sahip hücrelerdir. Kanser kök hücreleri kendini yenileme ve çoklu hücre tiplerine farklılaşma yönüyle tümör oluşturma özelliğine sahiptir. Ayrıca, kanser kök hücrelerinde artan mutasyonlar hücrede fonksiyon bozukluğuna ve anormal farklılaşmaya yol açarak tümör oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle, tümörejenite özelliği kanser kök hücrelerini normal kök hücrelerden ayıran en büyük özellik olarak bilinmektedir. Kanser kök hücreleri ilk olarak meme tümöründe, daha sonra ise kan, deri, baş, boyun, beyin, tiroid, serviks, akciğer, retina, gastrointestinal ve üreme sistemi organlarında görülmektedir. Özellikle, kök hücrelerin memenin biyolojisinde önemli bir rol oynadığını bilinmektedir. Çünkü, insan yaşamı boyunca meme dokusu yapısal olarak birçok değişikliğe uğramaktadır. İnsanlarda, doğumdan önce meme yağ dokusu, dallanan kanal ağı tarafından işgal edilmiş durumdadır. Bu kanallar esas olarak miyoepitelial hücrelerden ve epitelial hücrelerin özel luminal tabakasından oluşmaktadır. Ergenlik döneminde, hormonal değişim ile duktal yan dallanma meydana gelmektedir. Süt salgılayan alveolar hücreler içeren lobuloasiner yapıların oluşumu ile hamilelik ve emzirme döneminde yaygın proliferasyon ve farklılaşma meydana gelmektedir. Süt salgısının (laktasyonun) kesilmesinden sonra apoptoz ve doku yenilenmesi meme bezini gebelik öncesi duruma dönüştürmesini sağlamaktadır. Bu tür büyük bir plastisite elde etmek için meme bezinin farklılaşma ve çoğalma yeteneğine sahip kök hücreler içermesi gerekmektedir. Meme kanserinde kanser kök hücreleri hipotezi, kanser kök hücrelerinin belirli tipte anormal ve sınırlı bir farklılaşmaya sahip hücreler üretmesinin yanı sıra epigenetik değişiklikler ve onkojenik olayların tümör farklılaşmasını etkilediği varsayılmaktadır (Mumcuoğlu, 2009; Yenigün, 2011; Henriques vd., 2019).

2.7. Nanopartiküller

Nano kelimesi Yunancada “çok küçük” anlamına gelen “nannos” kelimesinden türetilmiştir. Nano malzeme moleküler ve mikroskopik boyut arasında olup bilimsel birimlerde, temel birimin milyarda birini (metre, saniye, vb.) ifade etmek için kullanılır. Nanoteknoloji, nano büyüklükteki parçacıklarla uğraşan moleküler yapı düzeyinde fonksiyonel malzeme, cihaz ve sistemlerin geliştirilmesine katkı sağlayan bir bilim dalıdır. Nanoteknolojik uygulamalar 20. yüzyılın sonlarında ivme kazanmasına rağmen, aslında kullanımı çok eski zamanlara dayanmaktadır. M.Ö. 2600 yıllarında tekstil uygulamalarında ve Ortaçağ'da kilise camlarını renklendirmek amacıyla kullanılmıştır. 12. ve 18. yüzyılda Orta Doğu'da üretilen çelik yapısında karbon nanotüplerin olması bu duruma bir örnektir (Abeşka, 2019; Erdokur, 2019).

Nanomalzemelerin kullanımı geleneksel Çin tıbbında ve Ortaçağ İtalyan resimlerinde de kullanılmıştır. 1857'de Michael Faraday, "altın ve diğer metallerin deneysel ilişkisi" başlıklı makalesinde nanopartiküllerin önemli özelliklerini ele almıştır. 1910'da ise lastikleri güçlendirmek için karbon siyahı kullanılmıştır. Daha sonra nanoteknoloji kelimesi ilk kez 1974 yılında Profesör Norio Taniguchi tarafından kullanılmış ve orijinal gelişimini 1981 yılında IBM araştırmacıları Gerd Binnig ve Heinrich Rohrer tarafından taramalı tünel mikroskopisinin keşfiyle göstermiştir. Nanoteknoloji, 1-100 nm büyüklüğünde nano ölçekli parçacıkların karakterizasyonu, üretimi ve uygulaması için kullanılan bilimsel bir alandır. Nanopartiküller geniş yüzey alanları ve küçük boyutları nedeniyle mekanik, elektrik, manyetik ve kimyasal özelliklere sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Nanopartiküller, farklı kimyasal özelliklere sahip birçok malzeme kullanılarak sentezlenebilmektedir. Bununla birlikte, metaller, metal oksitler, biyomoleküller, silikatlar, polimerler, karbon ve organik moleküller nanopartikülleri sentezlemek için yaygın olarak kullanılan malzemelerdir (Abeşka, 2019; Erdokur, 2019). Nanomalzemeler kompozisyonlarına, morfolojilerine, kökenlerine ve boyutlarına göre ve farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Nanomalzemeler doğal ve sentetik nanomalzemeler (mühendislik) olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Doğal nanomalzemeler doğada kendiliğinden bulunurken, sentetik nanomalzemeler fiziksel, biyolojik ve kimyasal yöntemlerle sentezlenebilmektedir. Nanoteknoloji ürünü olan nanopartiküller günümüzde birçok alanda oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Nanopartiküller, ilaç toksisitesini ve kontrollü ilaç salınımını azaltmanın yanı sıra tanı ve tedavide yeni imkânlar sunan umut verici taşıyıcılardır. Nanopartiküllerin başlıca kullanım alanları şunlardır: Antimikrobiyal katkı maddeleri, UV koruması, LCD teknolojisi, floresan biyolojik etiketler, kontrollü ilaç ve hedefleme sistemleri, gen susturma, biyosensörler, patojenlerin biyolojik tespiti, proteinlerin tespiti, DNA yapısının araştırılması, doku mühendisliği, biyolojik moleküllerin ayrılması ve saflaştırılması, tıp biyogörüntüleme cihazları, havacılık ve uzay, savunma sanayi, otomotiv, kozmetik, elektronik, enerji, gıda ve gıda ambalajı, tekstil, kaplama, boya vb. (Şekil 2.15) (Abeşka, 2019; Savaş, 2019).



Şekil 2.15. Nanoteknolojinin başlıca kullanım alanları (Yıldırım, 2018b)

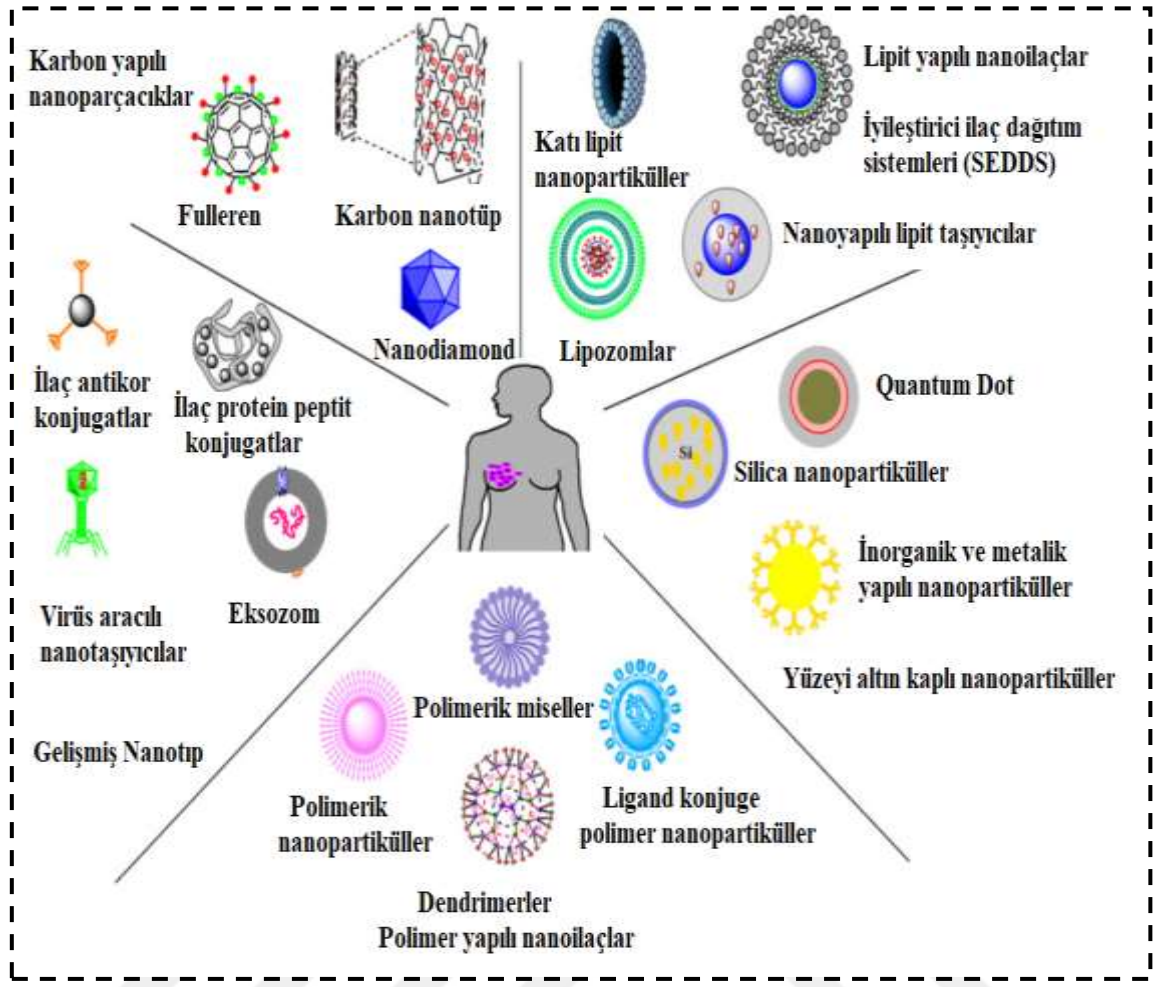
2.7.1. Nanopartiküllerin İlaç Taşıyıcı Olarak Kullanımı

Son zamanlarda nanoteknolojinin hızla gelişmesiyle, daha az toksisiteye ve biyo-uyumluluğa sahip nanopartiküller etkin ilaç dağıtımında taşıyıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu modern teknolojinin tıp ve biyoloji alanlarına uygulanması tıbbi teşhisleri ve üretimi geliştirerek yeni hastalık tespiti ve müdahale sistemleriyle daha da büyük potansiyel sergilemiştir. Nanoteknolojinin ilaç tanılama ve imalatında başarılı olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Araştırmacılar, tıbbi nanoparçacıkların mekanizmaları ve özellikleri hakkında daha fazla bilgi edindikçe bu moleküllerin ilaç sentezini ve taşıyıcılarını iyileştirmenin yanı sıra toksisiteyi azaltma konusunda güçlü bir potansiyele sahip olduğunu savunmuşlardır. Nanoteknoloji, hedefli ilaç tedavisine başlangıçta büyük parçacıkların (yani büyüme faktörlerinin) kullanılmasıyla başlamıştır. Ancak, yakın zamanda nano-yapılandırılmış malzemelere daha küçük parçacıkları dâhil etmiştir. Nanopartiküller, fiziksel ve nano ölçekli özellikleri sayesinde hücre büyümesine ve doku yenilenmesine izin verdiği için insan vücudu içinde etkili bir şekilde çalışabilmektedir (Garimella ve Eltorra, 2017).

Buna ilave olarak, nanopartiküllerin hücresel ortamı taklit etme kabiliyeti ve hücrelerin replikasyon mekanizmalarında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla nanopartiküllerin, kanser biyolojisinde, diyabet hastalarında, göz ameliyatlarında, kalp rahatsızlıklarında ve ortopedik cerrahide kullanılan implantların geliştirilmesinde önemli katkılar sağladığı belirlenmiştir (Şekil 2.16).

Nanopartiküllerin ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmasının başlıca faydaları;

- ✓ Nanopartiküllerin immünolojik savunma mekanizmaları ile yıkımdan kaçınmak için tasarlandığından, ilaç dağıtımını iyileştirmek için kullanılmaktadır. Çünkü hücreler bu nanopartikülleri boyutlarından dolayı içeri almakta ve daha büyük parçacıkları vücuttan çıkarmaktadır.
- ✓ Nanopartiküller, odaklanmış bir manyetik alan vasıtasıyla belirli hedef bölgelere iletilmek istenen ilaçların aktarımını sağlamaktadır. Malign tümörlerin termal yıkımında manyetik nanopartiküllerin kullanılması gibi.
- ✓ Nanopartiküller, hedeflenen organa gönderilmesi amaçlanan ilaçların dağıtımını ve o yüzeyde uzun süre kalmasını sağlamaktadır.
- ✓ Nanopartiküller, ilaçların kimyasal reaksiyonlara maruz kalmadan ilaç dağıtımında hassasiyeti arttırmakta ve enfeksiyon riskini azaltmada hayati bir amaca hizmet etmektedir (Garimella ve Eltoria, 2017).
- ✓ Nanopartiküller, fagositik ve fagositik olmayan mekanizmalar yoluyla hücrelere girebilmektedir. Her iki durumda da otofaji ve lizozomların disfonksiyonuna neden olması nanoteknolojideki önemini vurgulamaktadır (Stern vd., 2012).
- ✓ Nanopartiküllerin ilaç salınımında kullanılması, tümör bölgesinde kemoterapötik ilaçlar, nükleik asit, protein, peptitlerin birikmesini ve sistemik toksisiteyi azaltmada etkili olduğu belirlenmiştir (Shi vd., 2016).
- ✓ Nanopartiküllerin ilaç verme stratejileri hücre hedefli dağıtımının geliştirilmesi için terapötik uygulamalar oluşturmaktadır (Ashcroft vd., 2006).

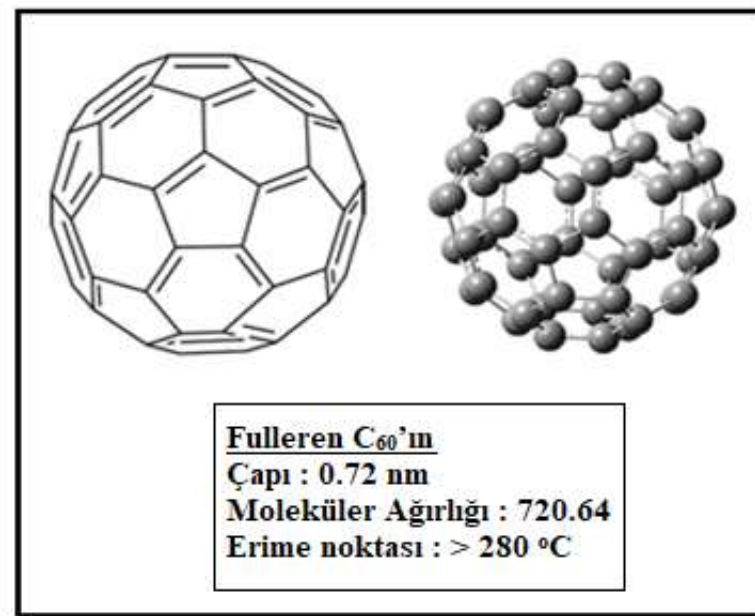


Şekil 2.16. Fulleren C_{60} 'ın moleküler yapısı (Jain vd., 2020)

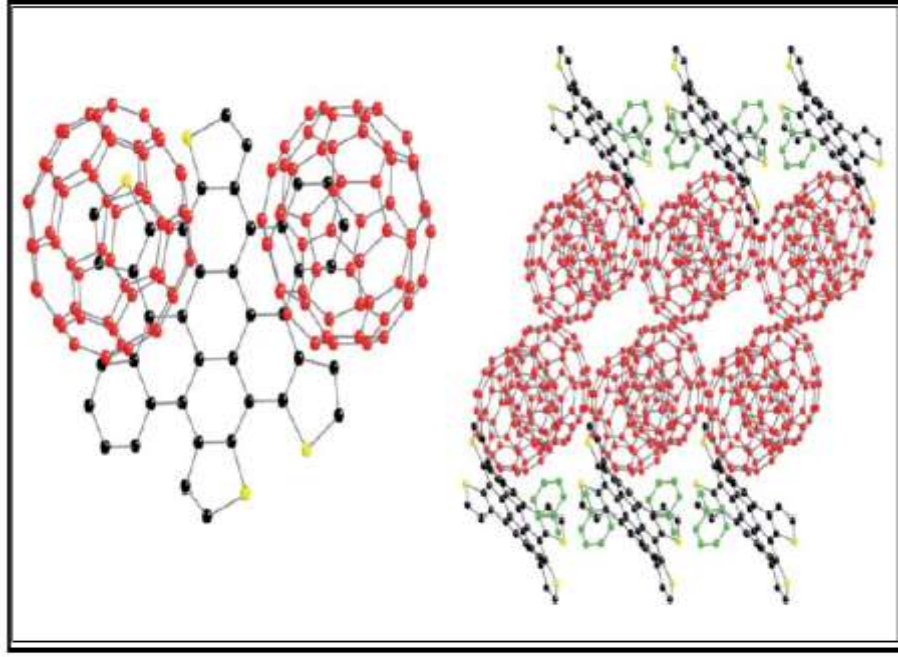
2.8. Fulleren C_{60}

Son on yılda, hem farmasötik araştırmalarda hem de klinik ortamlarda nanopartikül uygulamaları nanobiyoteknoloji alanında büyük ilgi görmüştür. Elmas ve grafitten sonra karbonun üçüncü doğal allotropik varyasyonu olan fulleren C_{60} , eşsiz fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitelere sahip olması nedeniyle biyomedikal dâhil birçok alanda değerli bir model olarak kabul edilmektedir (Shi vd., 2016). Kroto, Curl ve Smalley tarafından 1996 yılında karbon buharlaştırma yöntemi kullanılarak keşfedilen fulleren C_{60} molekülü, bu araştırmacılara Nobel kimya ödülünü almayı hak kazandırmıştır. Keşfedildikten sonra grafit buharlaştırma yoluyla dirençli ısı ile makroskopik miktarlarda üretilmeye başlanmıştır. Kimyasal ve fiziksel özellikleri ile çeşitli alanlarda uygulamalara başlanarak, bu özelliklere daha farklı özellikler eklenerek yeni türevleri sentezlenmiştir. Erken araştırmada sadece fiziksel özellikler incelenmiştir. Ancak daha sonra sentetik kimyagerler halojenasyon, hidrojenasyon, epoksidasyon ve alkilasyon gibi fonksiyonelleştirmeleri ile ilgilenmeye başlamıştır (Teimouri vd., 2016). Fulleren C_{60} , karbon molekülleri sınıfına ait olup 60 karbon atomundan oluşmuş aromatik ve küresel yapılı bir moleküldür (Folkman, 2009).

Fulleren C_{60} , 0.72 nm çapında lipofilik, sferoidal şekilli ve simetrik bir yapıda olduğu bilinmektedir (Grebinyk vd., 2018). Fulleren C_{60} , 30 karbondan oluşmuş olup çift bağ içeren nanokarbon yapısındaki küresel bir moleküldür (Şekil 2.17; Şekil 2.18) (Franskevych, 2015). Fulleren C_{60} , hücre zarlarının hidrofobik bölgelerine ve sitoplazmaya nüfuz etme yeteneği sayesinde biyolojik moleküller ile uyumluluk göstermektedir (Franskevych, 2015). Suda eriyebilme ve farklı hücrelerin plazma membranlarından geçebilme özelliği sayesinde biyolojik sistemlerde meydana gelen oksidatif stresin azaltılmasında oldukça etkilidirler. Fulleren C_{60} 'ı önemli kılan antioksidan, nöro-koruyucu, antikanser, anti-inflamatuar, antioksidatif özelliğe sahip olmasıdır. (Andrievsky, 2009; Elshater vd., 2018). Fulleren C_{60} ve türevleri çeşitli alanlarda önemli potansiyeller sergilemektedir. Spesifik DNA bölünmesi başta olmak üzere biyoloji, tıp, UV ve radyo koruyucu, antiviral, antioksidan, antikanser, alerjik yanıt ve anjiyogenez inhibisyonları, immün uyarıcı ve antitümör etkileri, gen doğumu ve nörodejeneratif rahatsızlıklar üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (Baati vd., 2012). Fulleren C_{60} 'ın kanser hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) konsantrasyonunu azaltarak proto-onkogenlerin ve anjiyogenezin aktivasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (Kepinska vd., 2018). Ayrıca, tümör taşıyan dokuların doğal bağışıklığını arttırmakta ve tümörün büyümesini önlemektedir (Zhu vd., 2008).



Şekil 2.17. Fulleren C_{60} 'ın moleküler yapısı (Raza vd., 2015; Hazrati ve Hadipour, 2016)

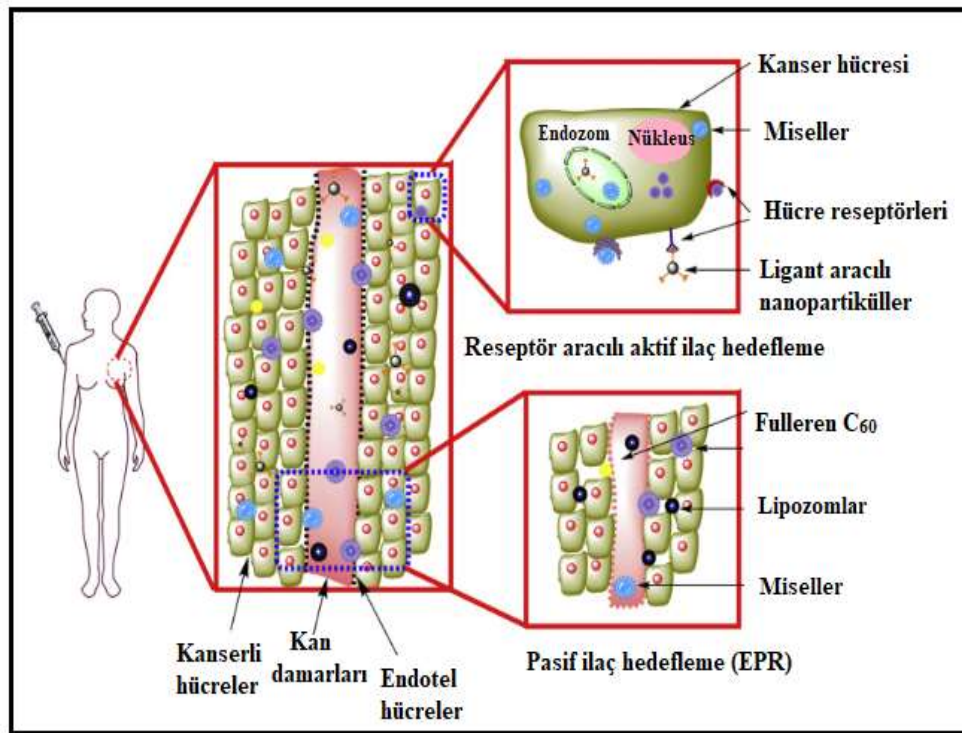


Şekil 2.18. Fulleren C_{60} molekülünün farklı bağlarla bağlanması (Chiu vd., 2011)

2.9. Fulleren C_{60} ve Kanser

Hücre, kanserli hale gelebilmesi için birçok moleküler değişiklik geçirmek zorundadır. Başka bir deyişle, kendini yeniden programlaması gerekmektedir. Kanser, hücre büyümesini kontrol eden ve hücre yayılmasını önleyen mekanizmayı durdurarak sinyaller olmadan bölünmeye devam edebilmektedir. Böylece, birçok yapısal ve moleküler değişikliğe uğrayarak daha dirençli hale gelip kendisini koruyabilmekte ve diğer dokuları istila edebilmektedir. Bu amansız hastalığın üstesinden gelebilmek adına bilim ve tıp dünyasında birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir (Yıldırım, 2018a). Özellikle nanoteknoloji alanında yapılan yeni çalışmalar kanserin tedavi sürecinde büyük bir çıkış aşmıştır. Nanoteknolojinin onkoloji alanındaki en büyük etkisi, kanser tedavisinde ve ilaç-gen dağıtım alanına olumlu katkılar sağlaması ile olmuştur. Son yıllarda, nanokarbon materyaller antikanser tedavileri de dâhil olmak üzere ilaç geliştirme için bir platform olarak gün geçtikçe daha çok dikkat çekmektedir. Fulleren-biyomolekülleri kanser ilaçlarının farmakokinetiğinin geliştirilmesine ve terapötik etkinliğinin artmasına katkı sağlamaktadır (Şekil 2.19). Fulleren C_{60} 'ın, son zamanlarda yapılan çalışmalarla potansiyel bir antikanser aktivitesinin yanı sıra güçlü immünomodülatör proinflatuar aktiviteler gösterdiğini ortaya koymuştur. Fagosit oksidatif metabolizmasını etkileyip, mitokondriyal membran potansiyelini değiştirerek makrofaj apoptozunu indükleyebilmektedirler (Asada vd., 2014; Skivka vd., 2018).

Yıldırım, (2018b), suda çözünebilir C_{60} türevlerinin serviks, larinks, akciğer ve kolon karsinomu gibi farklı kanserli hücre kültürlerine karşı etkili fotodinamik aktivite gösterdikleri belirtmişlerdir. Prylutska vd. (2014), fulleren C_{60} tedavisinin akciğer, karaciğer ve kalp gibi organlarda antitümör ve antioksidan etkiye sahip olmasının yanı sıra antikanser tedavisinde ümit verici bir madde olarak kullanıldığını tespit etmişlerdir. Wei vd. (2010), fullerene C_{60} nanopartikülünün otofaji indüklediğini ve kanser hücrelerini kemoterapötik yolla öldürdüğünü bildirmişlerdir. Grebinyk vd. (2018), benzersiz ve çok yönlü bir yapıya sahip olan fullerene C_{60} 'ın kanser tedavisinde ve biyolojik sistemlerde oksidatif dengenin potansiyel düzenleyici olarak güçlü bir etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

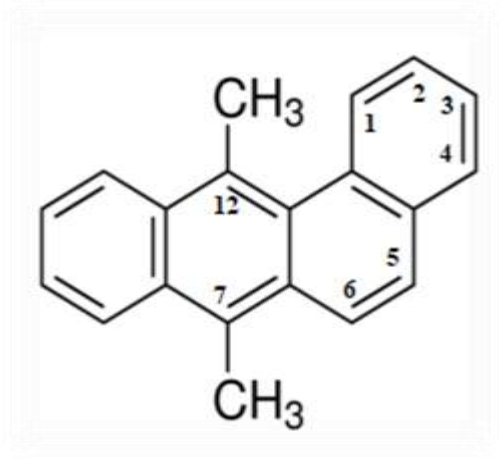


Şekil 2.19. Fulleren C_{60} 'ın meme kanserindeki ilaç hedefleme mekanizması (Jain vd., 2020)

2.10. 7,12-Dimetilbenz [a] Antrasen (DMBA) ve Etki Mekanizması

Polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) terimi, çeşitli yapılara ve toksisiteye sahip, yüzlerce kimyasal ile ilişkili çevresel olarak kalıcı organik bileşiklerden oluşan her yerde bulunan bir gruba ifade etmektedir. PAH'lar çevreye çeşitli yollarla girmekte ve genellikle bu bileşiklerin iki veya daha fazlasını içeren bir karışım olarak ortamda bulunmaktadır. Bunların çoğu odun, fosil yakıtlar, petrol ürünleri ve kömür gibi organik maddelerin eksik yanmasının sonucu oluşan, karasal ve sucul ekosistemlere yaygın olarak dağılmış ortak kirletici maddelerdir (Rengarajan vd., 2015).

Havada bulunan PAH oranı trafiğin yoğun olduğu ve sigara tüketiminin fazla olduğu şehirlerde en yüksek düzeydedir. Bunun yanı sıra, su kontaminasyonu, denizde petrol nakliyesi sırasında endüstriyel atıklar, kömür, odun veya başka bir ateş türü üzerinde et veya mangal yapmakta PAH oluşumunun başlıca nedenleri arasındadır. PAH terimi, sadece karbon ve hidrojen atomlarından oluşan bileşikler belirtmektedir. Genellikle bir çift karbon atomuna, iki veya daha fazla sayıda aromatik halkaya sahiptirler. Yüksek erime ve kaynama noktalarına sahip olması nedeniyle katı haldedirler. Buhar basınçlarının oldukça düşük olduğu bilinmektedir. PAH'lar yüksek oranda lipofildir. Bu nedenle organik çözücülerde çok daha kolay çözünmektedirler (Rengarajan vd., 2015). PAH'lar ayrıca ışık hassasiyeti, ısı direnci, iletkenlik, yayılabilirlik ve korozyon direnci gibi çeşitli fizyolojik özelliklere de sahiptirler. Ayrıca, organizmaları çeşitli toksik eylemlerle etkilemektedirler. Toksikite mekanizmaları aracılığıyla, hücre zarlarının normal fonksiyonuna ve membran ile ilişkili enzim sistemlerine müdahale etmektedirler. Bunların güçlü karsinogenik, mutajenik, immünsüpresif ve endokrin bozucu etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Rengarajan vd., 2015). PAH'lar tarafından kirlenen hava, su ve yiyecekler insan vücuduna alınarak DNA'da mutasyona neden olmaktadır. PAH'lar ve PAH'ların 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA) gibi türevleri, insan ve hayvanlarda toksik ve kanserojenik etki oluşturan ilk atmosferik kirleticilerden birisidir. DMBA, 20 karbon ve 16 hidrojen atomuna sahip olup molar kitlesinin 256.34, erime sıcaklığının ise 122-123 °C olduğu bilinmektedir (Şekil 2.20) (Kerdelhue vd., 2016). PAH ailesinin çok sayıda bileşiği, insanlarda ve deney hayvanlarında tümörlerin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan biri olan DMBA, serbest radikalleri oluşumuna yol açarak meme karsinogenezde rol oynadığı belirlenmiştir. Lipid peroksidasyonu yoluyla hücrel oksidatif hasarı meydana getiren peroksitler, hidroksi ve süperoksit anyon radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve DNA bağlarının kırılmasıyla hasar oluşumuna neden olmaktadır. DMBA'nın mutajen metabolizmadan kaynaklı ürünleri enzim, protein, lipid ve DNA hasarı gibi oluşumlarla hayati hücrel fonksiyonların yerine getirilmesini engel olmaktadır (Rengarajan vd., 2015; Ağca, 2009). DMBA, dişi sıçanlarda meme kanseri oluşumunun moleküler mekanizmalarını incelemek için yaygın bir şekilde uygun ajan olarak kullanılmaktadır. Melatoninin meme kanseri üzerindeki koruyucu ve iyileştirici etkilerinin DMBA tarafından azaltıldığı ortaya konulmuştur (Kerdelhue vd., 2016). Hem toksikolojik hem de epidemiyolojik veriler çeşitli kanser formları (akciğer, deri, meme, özofagus ve mesane), kardiyovasküler hastalıklar, astım, immünolojik etkiler, nörolojik etkiler, üreme ve gelişimsel etkilerin PAH'lara maruz kalmasıyla bağlantılı olduğu belirtilmiştir. DMBA, kemik iliği ve periferik kan lökosit popülasyonları üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarla, kemik iliği lenfoid ve miyeloid progenitör hücre aktivitelerinin DMBA tarafından bozulduğu tespit edilmiştir (Njai vd., 2010).



7,12-Dimetilbenz [a] Antrasen (DMBA)

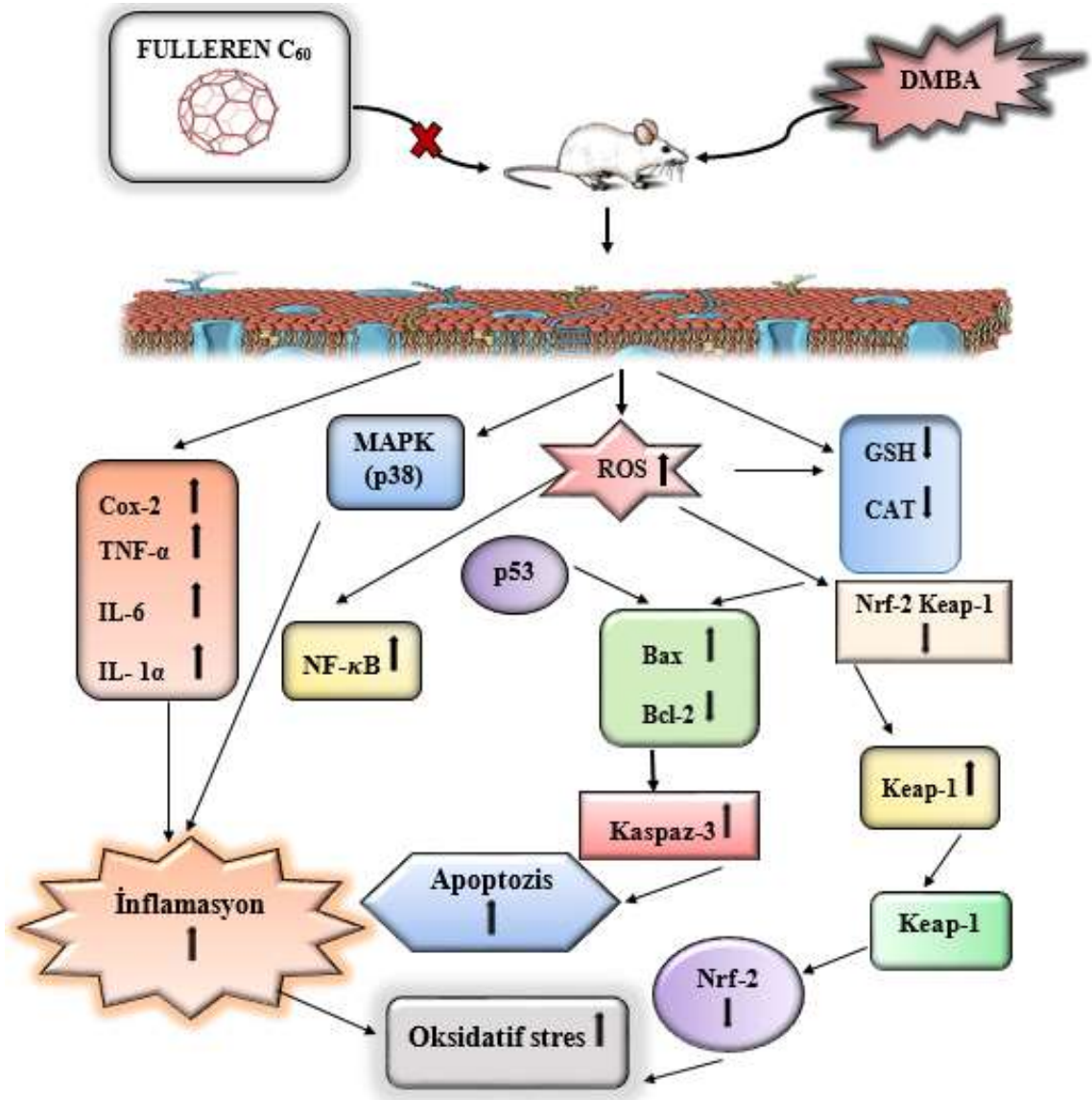
Molekül formülü: C₂₀H₁₆

Molar kitlesi: 256.34

Erime sıcaklığı: 122-123 °C

Şekil 2.20. 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA)'in moleküler yapısı (Gül, 2018)

Sheokand vd. (2019), DMBA ile indüklenen sıçanlarda meme kanserini önlemek amacıyla heserkinin nanokristalinin katı dispersiyonları kullanmışlardır. Nanokristal tedavisinin tümör oluşumunu geciktirdiği gibi tümör yükünü de azalttığını tespit etmişlerdir. Grossi vd. (2014), DMBA'nın DNA lezyonları arasında oksidatif hasara yol açtığı ve genotoksin olarak işlev gördüğü ortaya koymuşlardır. Karnam vd. (2017), DMBA ile indüklenen sıçanlarda berberi tedavisinin tümör gelişimini inhibe ettiğini ve meme dokusunu oksidatif hasara karşı koruyabildiğini tespit etmişlerdir. Roy vd. (2018a), gamma linolenik asidin (GLA) mitokondriyal aracılı ölüm apoptozisi ve kolinerjik anti-inflamatuar yol üzerindeki etkisini araştırmış ve GLA'nın antitümör aktivitesinin yanı sıra antioksidan özelliğe sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. GLA tedavisinin, DMBA'nın anjiyogenik ve proliferatif etkilerini, mitokondri aracılı ölüm apoptoz yolunu aktive ederek azalttığı belirtmişlerdir. Kabel ve Elkhoely (2016), DMBA'nın tümör progresyonunu artırmak ve metastaza neden olmakla kalmayıp DNA hasarına yol açıp meme kanserinin ilerlemesinde rol oynadığını belirtmişlerdir. DMBA'nın özellikle meme karsinomunun gelişimi, yüksek düzeyde tümörjenisite ve oksidatif stres belirteçleri ile ilgili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir (Şekil 2.21). Ayrıca, DMBA ile indüklenen ve meme karsinomu taşıyan sıçanlarda, reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin yanı sıra membran lipidlerinde peroksidasyon oluşumu nedeniyle tümörlerde önemli artış gözlemlenmiştir (Karnam vd., 2017; Sheokand vd., 2019).



Şekil 2.21. DMBA uygulamasının sinyal yolları üzerindeki etki mekanizması

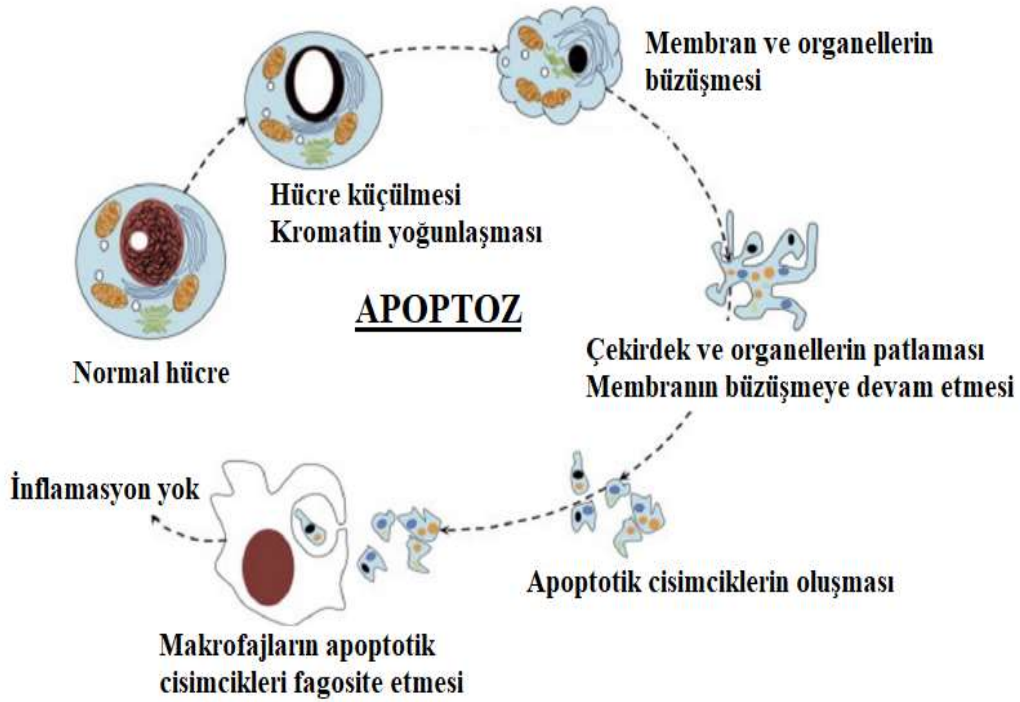
2.11. Hücre Ölüm Mekanizmaları

Hücre ölümü, istenmeyen veya potansiyel olarak zararlı hücrelerin ortadan kaldırılarak çok hücreli organizmaların hayatta kalması ve homeostazı için gerekli olan temel bir süreçtir. Hücre ölümünde moleküler ve morfolojik yönden birbirinden oldukça farklılık gösteren çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Hücre ölümünün programlanması apoptozis, nekrozis ve otofaji gibi genetik mekanizmalarla düzenlenmiş bir süreçte gerçekleşmektedir (Faraj, 2017).

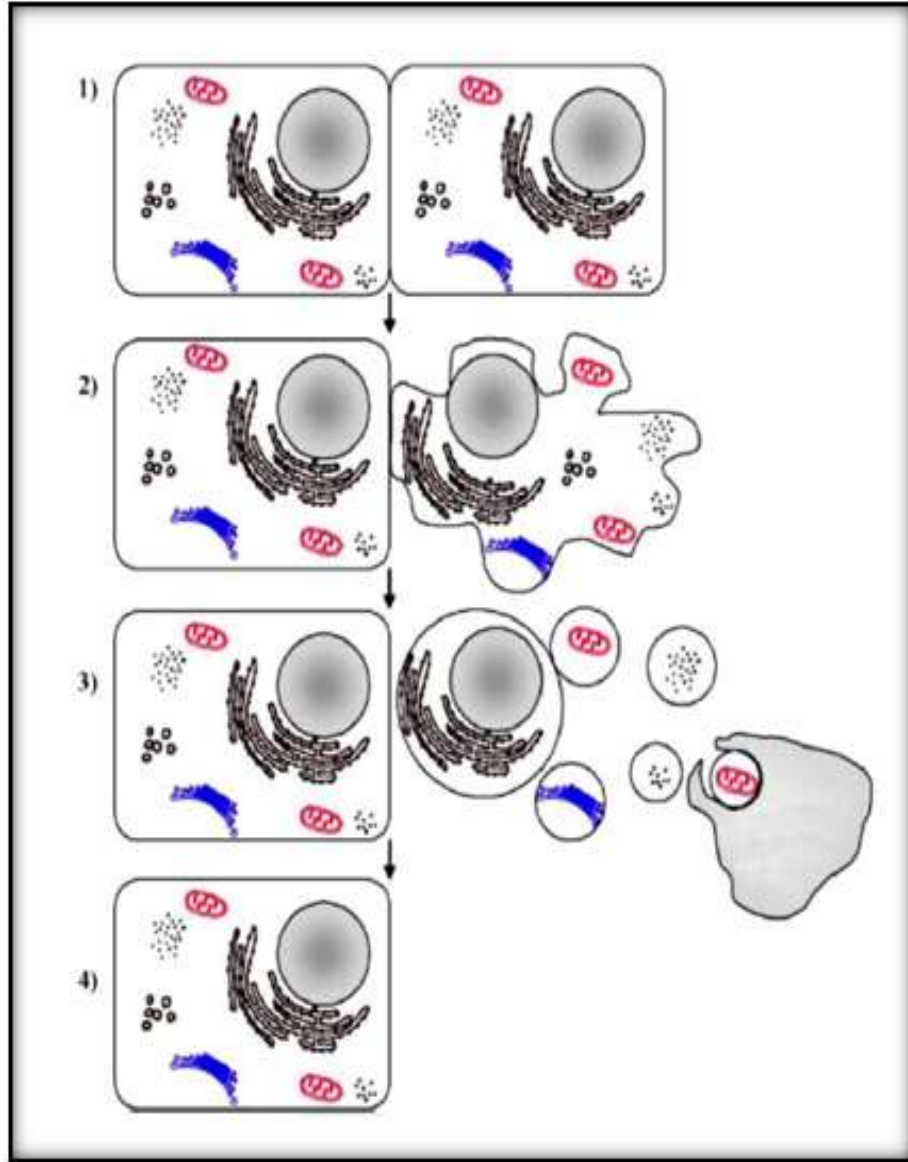
2.11.1. Apoptozis (Programlı Hücre Ölümü)

Programlanmış hücre ölümü veya hücrel intihar olarak adlandırılan apoptoz süreci genellikle farklı morfolojik özellikler ve enerjiye bağlı biyokimyasal mekanizmalar ile karakterizedir. Programlanmış hücre ölümü malign hücrelerin hayatta kalmasını ve dağıtmasını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, kanser hücreleri programlanmış hücre ölümünden kaçınmak için genetik ve epigenetik gibi çeşitli stratejiler kullanmaktadır (Faraj, 2017). Çok hücreli organizmalarda, mitoz yoluyla üretilen yeni hücre sayısı ile vücuttan çıkarılan hasarlı veya gereksinimsiz hücre sayısı arasında homeostatik bir denge sağlamak için sürekli bir çaba bulunmaktadır. Mitozun düzenlenmesi ve hücrel anormalliklerin tespit edilmesi apoptoz olarak bilinen programlı hücre ölümü yönteminin başlattığı mekanizmalar ve çok sayıdaki düzenleyici gen sistemlerle gerçekleşmektedir. Bu düzenleyici genlerin bazıları mitozu uyarırken, diğerleri mitozu inhibe ederek apoptozu veya otofaji gibi diğer programlanmış hücre ölümlerini başlatmaktadır. Kontrolsüz hücrel proliferasyonu, organizmanın ölümüne yol açabilecek kanser gibi hastalıkların gelişmesine neden olurken aşırı düzeyde hücre ölümü, AIDS, arteriosklerozis, otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açmaktadır. (Şirin, 2018; Darcy, 2019). Apoptoz, normal hücre döngüsü, bağışıklık sisteminin düzgün gelişimi ve işleyişi, hormona bağlı atrofi, embriyonik gelişim ve kimyasal kaynaklı hücre ölümü gibi çeşitli süreçlerin hayati bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Normalde gelişme ve yaşlanma sırasında dokulardaki hücre popülasyonlarını korumak için homeostatik bir mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır (Elmore, 2007; Faraj, 2017). Apoptozun başlaması, kaspaz olarak bilinen bir dizi sistein aspartik proteazın aktivasyonuna bağlıdır. Kaspazlar, başlatıcı kaspazlar ve uygulayıcı kaspazlar olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Hücre hasarı tespit edildikten sonra, başlatıcı kaspazlar (kaspazlar 8 ve 9) aktif olmayan prokaspazlardan aktive edilmekte ve uygulayıcı kaspazları (kaspazlar 3, 6 ve 7) aktive etmektedirler. Kaspazların aktivasyonu; endonükleazların aktivasyonu, nükleer proteinlerin ve hücre iskeletinin yok edilmesi, proteinlerin çapraz bağlanması, fagositik hücreler için ligandların ekspresyonu, apoptotik cisimlerin oluşumu ve DNA parçalanması sonucunda birçok olaylar dizisini başlatmaktadır (Darcy, 2019). Apoptoz, göstermiş olduğu morfolojik değişikliklere göre otofaji ve nekroz gibi diğer hücre ölüm mekanizmalarından farklılık göstermektedir. Apoptoza giren hücre yuvarlak bir şekil almakta ve çevresinde bulunan hücrelerle bağlantıları kaybolmaktadır. Hücre hacimindeki azalmadan kaynaklı büzülme meydana gelmektedir. Sitoplazma ve kromatin yoğunluğu artmaktadır. Tomurcuklanmayla apoptotik cisimlerin oluşması sonucu hücre parçalara ayrılmaktadır ve oluşan bu yeni parçalar komşu hücreler tarafından fagosite edilerek yok edilmektedir (Şekil 2.22; Şekil 2.23) (Şirin, 2018).

Apoptoz embriyonel gelişim esnasında organ ve dokularda birçok farklılaşmayı sağlamaktadır. İnsanlarda embriyonel döneminde el ve ayak parmakları arasındaki perdelerin kalkmasının yanı sıra memelilerin merkezi sinir sisteminde fazla üretilen nöronların büyük bir kısmı apoptotik mekanizma ile gerçekleşmektedir. Geriye kalan sağlam nöronlar büyüme faktörlerinin salımını başlatarak nöronal hücre ölüm programını engelleyerek kendi hedef hücreleri ile doğru bağlantı yapılmasını sağlamaktadırlar. Aynı zamanda, bağırsak ve merkezi lenfoid organlarda (kemik iliği ve timus) bulunan gereksiz hücreler inflamasyona uğramadan apoptoz mekanizması ile ortadan kaldırılmaktadır. Kadınlarda doğum sonrasında uterusun, emzirme sonrası ise meme bezlerinin küçülmesi apoptozun diğer örnekleri arasındadır. Oksidatif stresten dolayı mitokondriyal DNA'da birikmiş serbest radikal hasarı, yaşa bağlı apoptozun patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bu sebeple, organizmalar yaşlandıkça bazı hücreler daha hızlı bir şekilde bozulmaya başlamakta ve apoptoz ile elimine edilmektedir. Metamorfоз olayı esnasında kurbağaların kuyruklarının kaybolarak erişkin hale gelmesi apoptoz mekanizması ile gerçekleşmektedir (Elmore, 2007; Solakoğlu, 2009; Ecevit, 2018).



Şekil 2.22. Apoptozise uğrayan hücrelerde meydana gelen morfolojik değişiklikler (Şirin, 2018)



Şekil 2.23. Apoptozis olayının hücresel aşamaları (Arslan, 2019)

2.11.2. Apoptozis Mekanizmaları

Apoptozis mekanizması hücre içi ve hücre dışı birçok sinyal vasıtasıyla gerçekleşmektedir. Hücrenin kendisi tarafından hasara yanıt olarak başlatılan intrinsik (mitokondriyal) yolak ve bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından uyarılan ölüm reseptörleri yoluyla başlatılan ekstrinsik (ölüm reseptör yolu) yolak olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Gelmez, 2018).

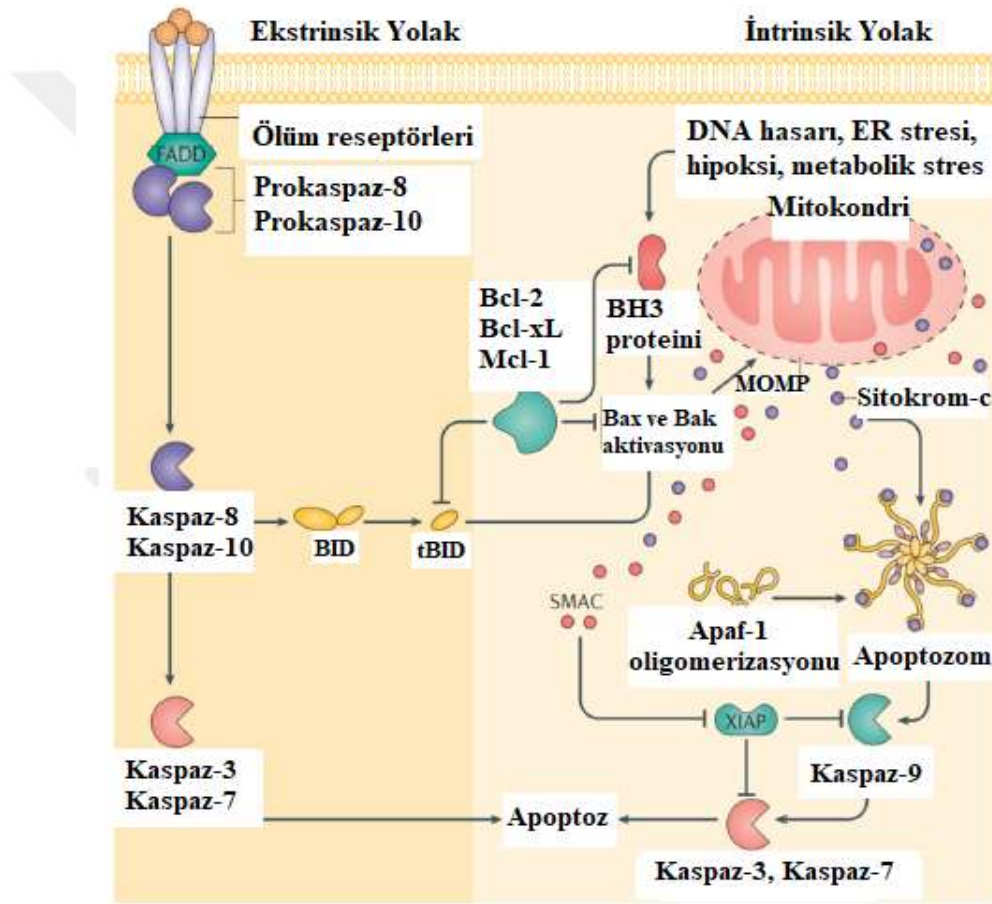
1) İnterinsik (Mitokondriyal - İçsel) Yolak

Apoptozun mitokondriyal yolu olarak da bilinen intrinsik yolak, hücre içindeki birden fazla hedef üzerinde etkili olan çeşitli uyaranları içermektedir. Apoptozun bu formu, mitokondriden salınan faktörlere bağlı olarak pozitif veya negatif sinyallerle başlatılmaktadır. Negatif sinyaller, hücrenin yakın çevresinde sitokinlerin, hormonların ve büyüme faktörlerinin yokluğundan kaynaklanmaktadır. Bu sağkalım yanlısı sinyaller olmadan, normalde inhibe edilen Puma, Noxa ve Bax gibi hücre içindeki proapoptotik moleküller aktif hale gelmekte ve apoptozu başlatmaktadır. Apoptozu başlatan diğer faktörler pozitif sinyaller olup hipoksiye, toksinlere, radyasyona, reaktif oksijen türlerine (ROS), virüslere ve çeşitli toksik ajanlara maruz kalmayı içermektedir. Ancak, nötrofiller gibi bazı hücreler hipoksiye uğrayan hücrelerin hayatta kalmasını teşvik etmektedir (Darcy, 2019). Apoptozun içsel yolunu kontrol eden ve başlatıcı kaspazlardan biri olan kaspaz-9, kaspaz alım bölgesi (CARD alanı) maruziyetinden sonra adaptör protein olan apoptotik proteaz aktivasyon faktörü 1'e (Apaf-1) bağlanmaktadır. Apoptoz, pozitif veya negatif sinyallerle indüklendiğinde, mitokondriyal zar da bazı değişiklikler meydana gelmekte ve mitokondriyal geçirgenlik geçişi (MPT) gözenağı açılmaktadır. MPT gözenağı açıldıktan sonra proapoptotik proteinler (sitokrom-c, Smac/Diablo, HtrA2/Omi) mitokondriden sitoplazmaya sızarak apoptozu aktive edebilmektedir. Sitokrom-c, Apaf-1 monomerlerinin WD alanına bağlanarak apoptozu indüklemektedir. Bu durum, Apaf-1'de deoksi ATP'yi (dATP) bağlayabilen bir nükleotit bağlanmasını ve oligomerizasyon alanını açığa çıkaran konformasyonel bir değişikliğe yol açmaktadır. Bu bağlanma Apaf-1'de hem CARD'ı hem de oligomerizasyon alanlarını açığa çıkararak ek bir konformasyonel değişikliği indüklemektedir. Böylece, Apaf-1 apoptozom olarak bilinen bir kompleks ile birleşmektedir. Apoptozom normalde inaktif halde bulunan kaspaz 9'u keserek aktiveleştirirken, kaspaz-9 ise inaktif olan prokaspaz-3'ü aktif kaspaz-3 haline dönüştürmektedir. Aktif hale gelen kaspaz-3 inaktif kaspaz aktive edici DNaz (ICAD)'ı inaktifleştirerek kaspaz aktive edici DNaz (CAD)'ı serbest hale getirmektedir. Serbest hale gelen CAD, çekirdekte kromatinin yoğunlaşmasına ve DNA'nın nükleozomal alt birimler halinde parçalanmasına neden olmaktadır. İkinci mitokondri türevli kaspaz aktivatörü (Smac/Diablo) ve yüksek sıcaklık gereksinimi proteini A2 (HtrA2/Omi) apoptoz proteinlerinin inhibitörlerini (IAP) inhibe ederek apoptozun başlatılmasına yardımcı olmaktadır (Şekil 2.22) (Yılmaz, 2017; Gelmez, 2018).

2) Ekstrinsik (Ölüm Reseptör Yolu – Dışsal) Yolak

Apoptozun ölüm reseptör yolu olarak da bilinen dışsal yolağı, Fas-Ligand ve TNF gibi ölüm aktivatörlerinin hedef hücre zarında bulunan ölüm reseptörlerine bağlanmasıyla doğal öldürücü hücrelerin veya makrofajların üretilmesiyle aktive olmaktadır (Şirin, 2018).

Kaspaz 8'i aktive etmek için ölüm ligandının bir ölüm reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Bu da prokaspaz-8'in, ölüm indüklemeye alanı (DED) yoluyla ligand bağlı sitoplazmik alan üzerinde bulunan bir ölüm indüklemeye sinyal kompleksine (DISC) alınmasıyla gerçekleşmektedir. Kaspaz-8 aktive olduktan hemen sonra prokaspaz-3'ü aktifleştirerek kaspaz kaskadının oluşumunu sağlamaktadır. Mitokondri lümeninde yer alan apoptoz indükleyici faktör (AIF) ise bu yolda bulunan diğer bir faktör olarak bilinmektedir. AIF hücre ölüm sinyalleri tarafından uyarılarak serbest hale geldikten sonra çekirdeğe geçmektedir. Burada DNA'ya bağlanarak, DNA'nın yıkılmasına ve hücrelerin parçalanmasına neden olmaktadır (Şirin, 2018; Darcy, 2019).



Şekil 2.24. Apoptozun ekstrinsik ve intrinsik yolları tarafından aktivasyonu (Şirin, 2018)

2.11.3. Nekrozis

Apoptozdan farklı olarak, nekrozis, hipoksi veya iltihaplanma gibi durumların neden olduğu alternatif kontrolsüz bir hücre ölüm şeklidir. Nekroz, patolojik bir süreç olup hücrede aşırı hasar ve travma sonucu oluşmaktadır (Elmore, 2007).

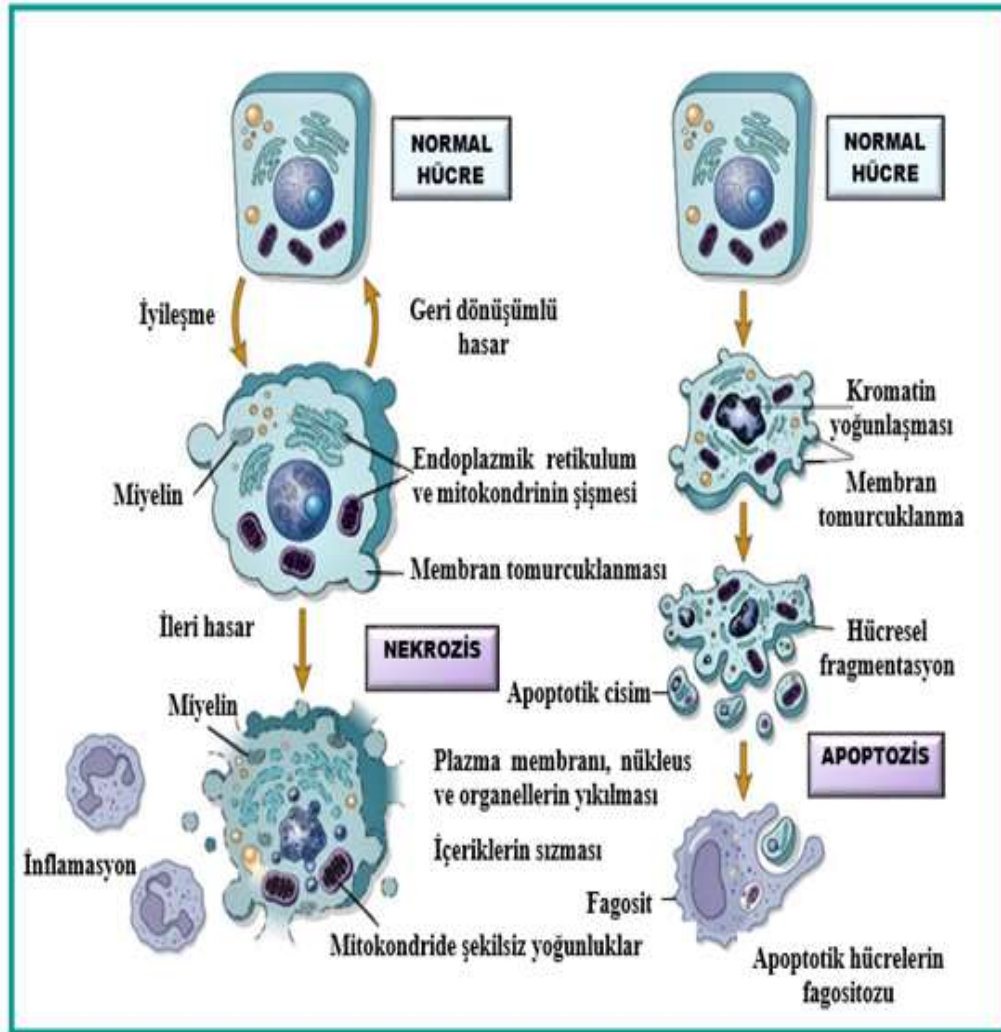
Apoptozun aksine nekroz, radyasyon, ısı, kimyasallar, hipoksi gibi hücre dışından gelen çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler sonucunda enerjiden bağımsız bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu durum ise hücre zarının yırtılmasına ve hücre içeriğinin dışarıya çıkmasına yol açarak iltihaplanma ve doku hasarına neden olmaktadır. Nekroz ile ortaya çıkan bazı önemli morfolojik değişiklikler arasında hücre şişmesi, sitoplazmik vakuol oluşumu, şişmiş endoplazmik retikulum, sitoplazmik kabarcıkların oluşumu, yoğunlaşmış veya yırtılmış mitokondri, ribozomların ayrıştırılması, yırtılmış lizozomlar, bozulmuş organeller ve sonunda hücre zarının bozulması yer almaktadır. Hücre zarı bütünlüğünün kaybolması sitoplazmik içeriğin çevre dokuya salınmasına neden olmaktadır (Elmore, 2007). Hücre bütünlüğü bozulduğu için çevresi ile homeostazi koruyamadığından dolayı onkoz olarak bilinen bir şişlik süreci ile yanıt vermektedir. Böylece, oluşan şişlik hücre zarının yapısını bozduğu için sitokin salınımı ve enflamasyonun başlamasını sağlayacaktır (Muniroğlu, 2015; Yılmaz, 2017; Darcy, 2019).

2.11.4. Apoptozis ve Nekrozis Arasındaki Farklar

Hücre ölüm mekanizmaları olarak bilinen apoptozis ve nekrozis farklı birçok özellik yönüyle birbirinden ayrılmaktadır. Bu özelliklerin hücrenin ölümüne yol açan etkenler, biyokimyasal ve morfolojik özellikler olduğu bilinmektedir. Bu iki mekanizmanın farklılıkları şunlardır (Şekil 2.25):

- ✓ Apoptoz; büyüme faktör eksikliği, kanser ilaçları, hücre yaşlanması, hafif oksidatif stres ve radyasyon sonucu meydana gelmektedir. Nekrozis ise hipoksi, iskemi, hipertemi, litik viral enfeksiyon, toksik maddeler ve şiddetli oksidatif stres sonucu gerçekleşmektedir.
- ✓ Apoptoziste morfolojik olarak, hücre küçülmesinin yanı sıra kromatin yoğunlaşması ve membran tomurcuklanması meydana gelmektedir. Hücresel fragmentasyon sonucunda apoptotik cisimler oluşmaktadır. Nekroziste plazma membranı, nükleus ve organellerin yıkılması sonucunda hücre membran bütünlüğü bozulmaktadır. Ayrıca, endoplazmik retikulum ve mitokondride şekilsiz yoğunluklar oluşarak hücrede şişme meydana gelmektedir.
- ✓ Apoptozis, bazı aktivasyon olaylarını gerçekleştirmek için ATP'ye gereksinim duyarken nekrozis ATP'ye gereksinim duymamaktadır.
- ✓ Apoptozis, DNA internükleozomal alanlarda 180 kb çiftinin katları olacak şekilde kırılırken, nekroziste DNA rastgele parçalanmaktadır (Solakoğlu, 2009; Muniroğlu, 2015; Yılmaz, 2017).

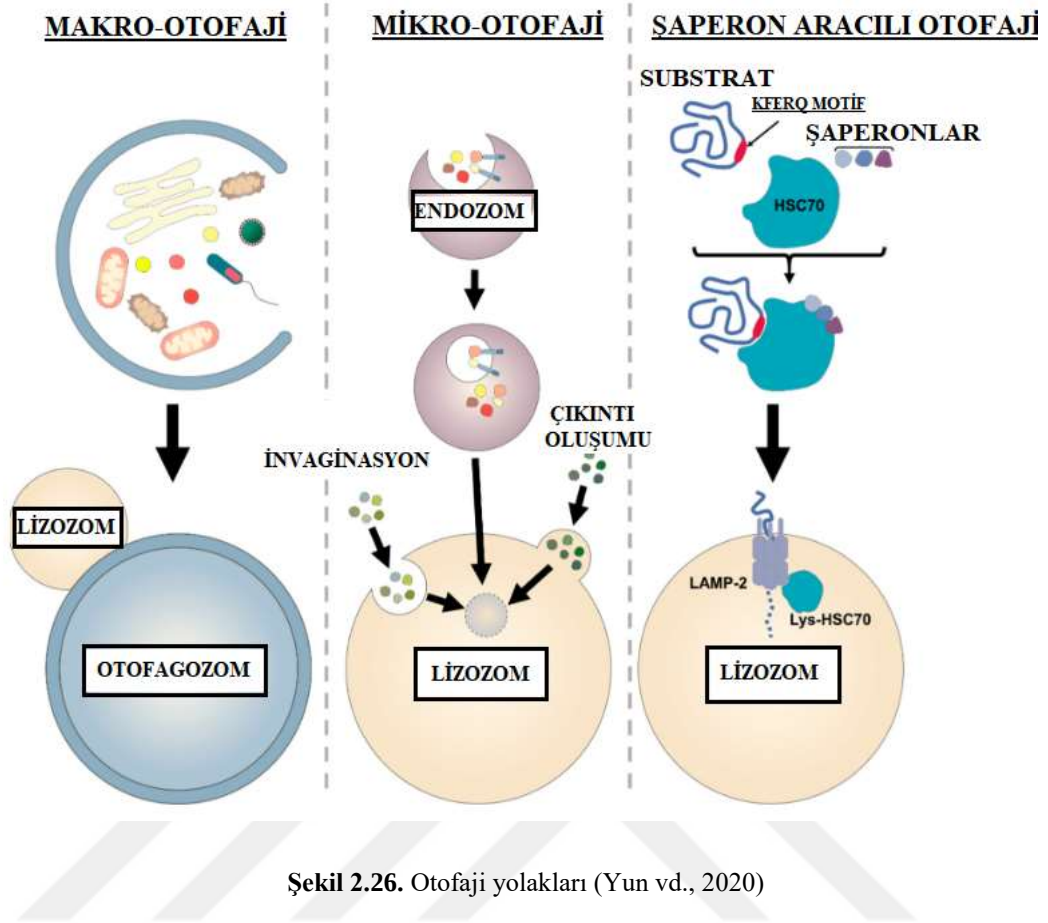
- ✓ Apoptoziste hücreler tek tek veya birkaçı birlikte ölmektedir. Oysa nekroziste hücreler gruplar halinde ölmektedir.
- ✓ Apoptozis, fizyolojik şartlar altında gerçekleşirken, nekrozis patolojik bir süreçte gerçekleşmektedir.
- ✓ Apoptozis, +4 °C’de gerçekleşmezken, nekrozis +4 °C’de gerçekleşmektedir.
- ✓ Apoptoziste makrofajlar ve komşu hücreler tarafından apoptotik hücreler fagosit edilmektedir. Ancak nekroziste lizozomal enzimlerin salınması sonucu hücre ölümü gerçekleşmektedir.
- ✓ Apoptozise uğrayan hücrede inflamasyon oluşmazken, nekroziste hücre içi maddelerin dağılması sonucunda inflamasyon meydana gelmektedir (Solakoğlu, 2009; Muniroğlu, 2015; Yılmaz, 2017).



Şekil 2.25. Apoptozis, nekroz ve otofaji mekanizmaları arasındaki morfolojik farklılıklar (Tunçe, 2017)

2.11.5. Otofaji

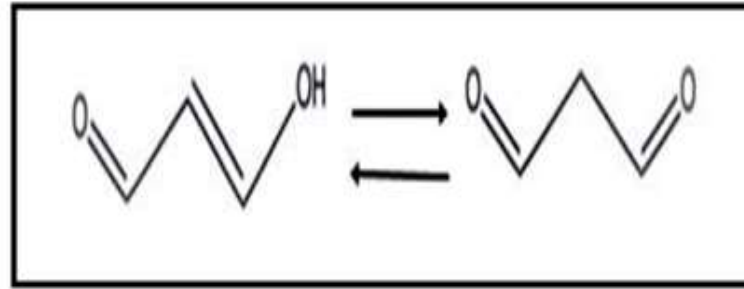
Otofaji, protein agregatları ve hasarlı organeller gibi hücrel moleküllerin lizozomal sindirim yoluyla uzaklaştırılması ile gerçekleşen ve hücrel homeostaz için gerekli olan katabolik bir süreçtir. Gelişme ve farklılaşma sırasında hücrel şekillenmeye dâhil olan organel biyogenezi, protein sentezi ve hücrelerin temizlenmesi arasındaki dengeyi düzenlemektedir (Faraj, 2017; Yun vd., 2020). Otofaji, glikoz veya aminoasit yoksunluğu, oksidatif stres, hipoksi ve ksenobiyotiklere maruz kalma koşullarında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, otofaji, hücrel farklılaşma ve embriyogenez sırasında hasarlı organellerin yüzeyinde bulunan sinyallerden kaynaklanmaktadır. Patolojik yanıtların kritik bir aracısı olarak ortaya çıkmıştır. Hem hücrel sinyalleşme hem de hasarda reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkili olarak görev yapmaktadır. Otofaji, diyabet, kanser, kardiyovasküler, nörodejenerasyon, bağışıklık hastalıkları ve yaşlanmanın ilerlemesinde de rol oynamaktadır. Üç ana otofaji türü bulunmaktadır. Bunlar makro-otofaji, mikro-otofaji ve şaperon aracılı otofaji (CMA)'dır. Tüm otofaji türleri, hücredeki hasarlı veya fonksiyonel olarak süresi dolmuş proteinlerin ve organellerin bozulmasını desteklemekle görevlidir. En iyi bilinen otofaji türü makro-otofajidir (Faraj, 2017; Yun vd., 2020). Makro-otofaji, seçici bir yolla hücrel fonksiyonları korumak için hasarlı olan hücrel içeriklerin (uzun ömürlü proteinler, toplanmış proteinler, hasarlı organeller ve hücre içi patojenler) kalitesini kontrol etmektedir. Makro-otofajik yol, materyalleri ayırmak ve otofagozom denilen bir vezikül oluşturmak için uzatılmış olan çift membranlı fagoforun (izolasyon membranları) çekirdeklenmesiyle başlatılmaktadır. Otofagozom, asidik ortamdaki içeriği bozmak için lizozom ile kaynaştırıldıktan sonra, bozulmuş olan moleküller yeni hücrel bileşenlerin oluşması için geri dönüştürülmektedir. Mikro-otofaji, sitoplazmik maddelerin, endozomal zarın invaginasyonu, vezikül oluşumu ve vezikül parçalanması için doğrudan lizozomlara alındığı işlemdir. Şaperon aracılı otofaji (CMA) ise çeşitli ökaryotik hücre ve doku tiplerinde bulunan ancak mayalarda olmayan bir otofaji türüdür. CMA yanlış katlanmış sitosolik proteinlerin bir kısmının indirgenmesinde görev almaktadır. Şaperonlar proteinlerin tanınmasını sağlayarak lizozomlara yönlendirmektedir (Şekil 2.26). Bu otofaji yolunda proteinlerin lizozomlarda seçici bir şekilde parçalanmasını sağlamaktadır (Liman ve Suna, 2017; Yun vd., 2020).



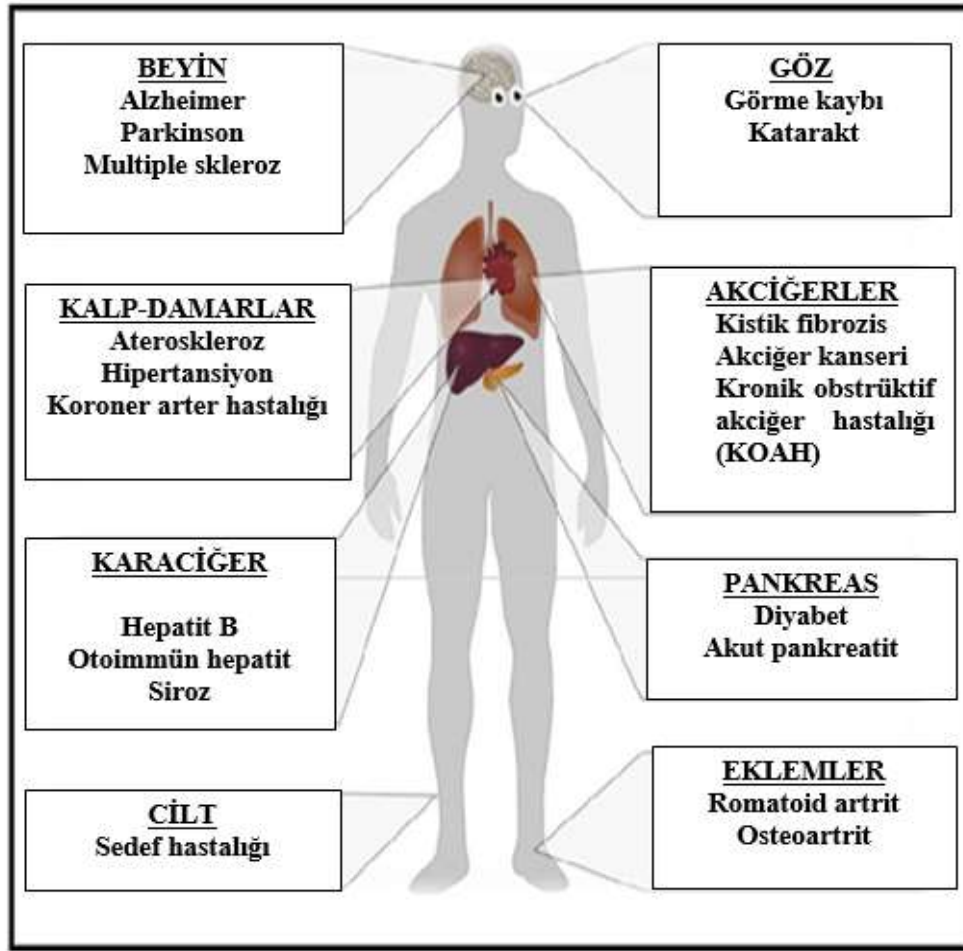
2.12. Lipid Peroksidasyonu (MDA)

Oksidatif stres, serbest radikallerden ve oksidanlardan kaynaklanan tehlikeli bir olaydır. Serbest radikaller, hücre zarları, deoksiribonükleik asit (DNA), lipidler, lipoproteinler ve proteinler gibi diğer yapıların değiştirilmesi üzerinde çalışmaktadır. Oksidatif stres, vücuttaki antioksidanlar ve prooksidanlar arasındaki sistemin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Hücresel stres, yaşlanma ve hücre ölümü gibi birçok olayın oksidatif stres ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğu bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu, hücrelere zarar veren ve patolojik durumlarda farklılıklara neden olan tehlikeli koşullardan biri olarak kabul edilmektedir. Dokularda meydana gelen hasar, sadece birkaç lipid molekülünün oksidasyonuna neden olan lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonundan kaynaklanmaktadır. Bu zincir reaksiyonunda peroksil radikalleri ile yağlar reaksiyona girerek hidroperoksitlerinin üretimini ve dehidrojenasyonunu sağlamaktadır. Bu durum, serbest radikallerin çoğalmasına yol açmaktadır. Hidroperoksitler ise hücreler üzerine etki ederek hücre ölümlerine neden olmaktadır. Ayrıca, vücutta demir veya bakır gibi önemli geçiş metalleri ile etkileşerek, hücre zarlarına zarar verecek malondialdehidler gibi aldehitlerin oluşumunu sağlamaktadır (Hamam, 2019).

Lipid peroksit ürünü olan malondialdehit (MDA), malonik aldehid ve 1,3-propanedial yapısında olup $C_3H_4O_2$ kimyasal formüle sahip bir aldehittir (Şekil 2.27). Fizyolojik pH'da esas olarak enol formunda bulunmaktadır. MDA'nın mol kütlesi 72.06 g/mol, yoğunluğu 0.991 g/ml, erime noktası 72 °C ve kaynama noktası 108 °C'dir (Papac-Milicevic vd., 2016). MDA; iyon transportu, enzim aktiviteleri, lipidler, proteinler, DNA gibi biyolojik makromoleküllerde yapısal hasarı ve hücre membranının bozulması gibi değişimlere neden olmaktadır. Bu sebeple, hücresel hasarın düzeyini saptamada rol almaktadır (Barrera vd., 2018; Bozukluhan vd., 2017). MDA, doku hasarı ve oksidatif stres üzerine üretilmekte olup inflamatuvar özelliklere sahiptirler. Bu nedenle çok çeşitli hastalıklardan muzdarip hastaların plazma ve doku homojenatlarında tespit edilmektedir. Vücutta artan lipid peroksidasyonu, kardiyovasküler, pulmoner, hepatik, diyabet, kronik yorgunluk, ateroskleroz, sıtma, astım, Alzheimer ve Parkinson gibi birçok nörodejeneratif bozukluklara neden olduğu bilinmektedir (Busch ve Binder, 2017; Hamam, 2019). Dahası, MDA nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, kanserler ve ayrıca bulaşıcı hastalıklar dâhil olmak üzere çoklu organları etkileyen birçok patolojik ortamda bulunabilmektedir (Şekil 2.28) (Papac-Milicevic vd., 2016).



Şekil 2.27. Malondialdehit (MDA)'in kimyasal yapısı (Papac-Milicevic vd., 2016)

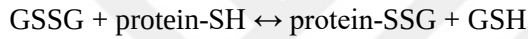
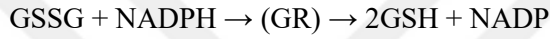


Şekil 2.28. Malondialdehit'in (MDA) yol açtığı bazı hastalıklar (Papac-Milicevic vd., 2016)

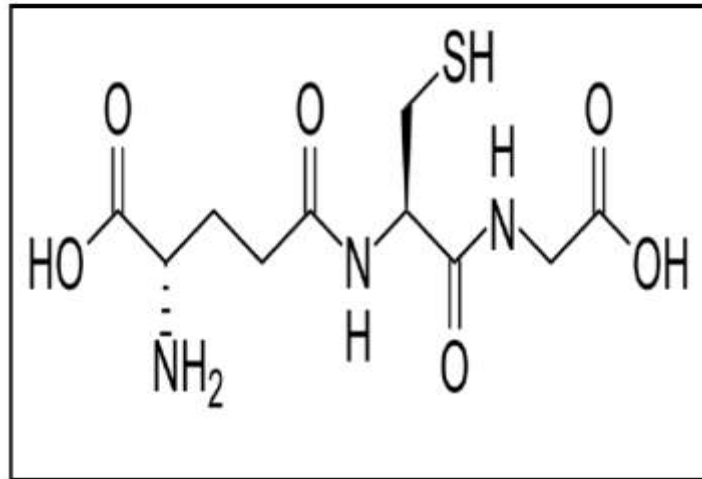
2.13. Glutasyon (GSH) Enzimi

Hücrelerde en bol bulunan suda kolay çözünebilen ve düşük moleküler ağırlıklı bir tiyol olan glutasyon (GSH) birçok hücrel fonksiyonda, özellikle de canlı hücrelerin redoks durumunun yönetilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Genellikle memeli dokusunda bulunan üç aminoasitten (glisin, sistein ve glutamik asit) oluşan tripeptittir. GSH ağırlıklı olarak sitosol, mitokondri, çekirdek ve endoplazmik retikulum (ER) gibi organellerde bulunmaktadır. GSH, redoks homeostazındaki oksidatif stresin kontrolünde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. GSH, hücrel redoks durumunu sürdürmedeki temel rolüne göre yüksek konsantrasyona sahip antioksidanlardan biridir. Serbest radikalleri yakalayarak hücreleri korumak için antioksidan görevi görmektedir. GSH, hücrelerde aminoasitler tarafından sentezlenmektedir. Sistein aminoasitindeki sülfhidril (SH) grubu, reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türleri (ROS / RNS) ile etkileşime girerek GSH'ın güçlü bir antioksidan özellik kazanmasını sağlamaktadır. GSH'ın diğer önemli özelliği, GPx enzimi için önemli olan lökotrienlerin oluşumunu ve aminoasitlerin alımını sağlamasıdır (Lee vd., 2018; Hamam, 2019).

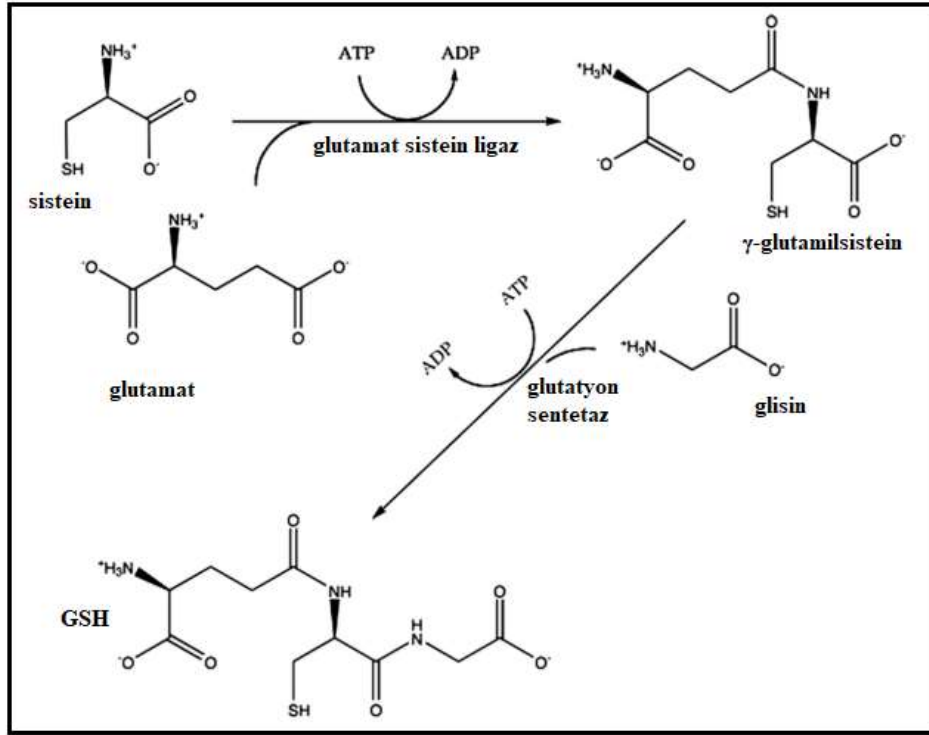
Hücrelerde bulunan glutatyon redüktaz enzimi, GSH üzerinde indirgenmiş formda tutulmaktadır. Böylece, glutatyon peroksidazlar, doğrudan oksidanlarla reaksiyona girerek glutaredoksinler gibi diğer metabolitleri ve enzim sistemlerini azaltmaktadırlar. GSH sisteminde, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G-6-PD) ve glutatyon redüktaz (GR) reaktif oksijen türleri (ROS) üzerindeki etkiyi doğrudan etkilememektedir. GPx enzimi bu işlevi yerine getirmektedir. Glutatyon S-transferaz substratı, zararsız ve inaktif ürünler oluşturmak için epoksitler, serbest radikaller ve halojenürler gibi bir grup zararlı kimyasal ile reaksiyona girmektedir. GSH, normal oksidatif stresin etkisi altında kolayca oksitlenmektedir. İki oksitlenmiş GSH molekülünün birbiriyle reaksiyona girmesiyle glutatyon disülfür (GSSG) ve disülfür bağları oluşmaktadır. İki GSH molekülü oluşturmak için GSSG'nin nikotinamid adenozin difosfat (NADPH) ile indirgenip glutatyon GR ile uyarılması gerekmektedir.



Çünkü, disülfür bağları indirgenme ile parçalanmakta ve yüksek konsantrasyona sahip GSSG oksidatif enzimlere zarar vermektedir. GSSG'nin disülfidleri yeniden üretebilmesi için protein sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girmesi gerekmektedir (Şekil 2.29; Şekil 2.30) (Lee vd., 2018; Hamam, 2019).



Şekil 2.29. Glutatyon (GSH) enziminin yapısı (Hamam, 2019)



Şekil 2.30. Glutasyon (GSH) sentezi (Forman vd., 2009)

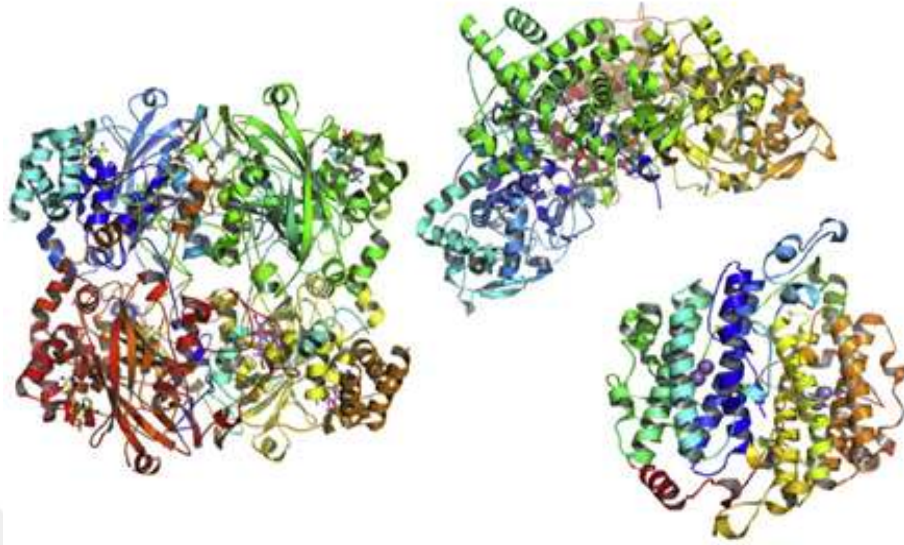
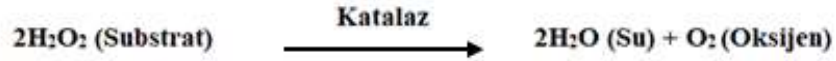
GSH'ın diğer fonksiyonları şunlardır:

- ✓ Antioksidan savunmanın sürdürülmesi,
- ✓ Hücrel redoks durumu,
- ✓ Ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu,
- ✓ Sistein depolanması,
- ✓ Demir-kükürt küme proteinlerinin olgunlaşması,
- ✓ Nitrik oksit (NO) depolanması ve taşınması,
- ✓ Sitokin seviyelerinin korunması,
- ✓ DNA sentezi ve onarımında yer alan sülfidril protein gruplarının redoks durumunun korunması,
- ✓ İç mitokondriyal membranın oksidatif hasardan korunması,
- ✓ Gen ekspresyonunu doğrudan aktive etmek için bir sinyal molekülü görevi görmesinin yanı sıra apoptoz, nekroptoz, ferroptoz ve otofaji dâhil olmak üzere birçok programlı hücre ölümü formunda önemli rol oynamaktadır (Dwivedi vd., 2020).

Yüksek oksijen tüketiminden dolayı insan beyni, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna son derece duyarlıdır. GSH, redoks homeostazını koruyarak beyin antioksidan savunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Beyin GSH'ın tükenmesinin yaşlanma ve çeşitli nörolojik bozukluklara neden olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Dwivedi vd., 2020). Anormal GSH seviyesinin birçok hastalığın belirtisi olduğu düşünülmektedir. Anormal GSH seviyeleri, AIDS, kanser, Parkinson, karaciğer ve akciğer hasarı gibi birçok hastalığa yol açmaktadır (Lee vd., 2018). GSH'ın, vücudun güneşe maruz kalan bölgelerinin çoğunda antimelanojenik etki ile melanom hücrelerine karşı koruyucu bir role sahiptir. Ayrıca, GSH'ın bazı anatomik bölgelerde güneşe maruz kalma sonucunda oluşan cilt kırışıklıklarını azaltmada da etkili olduğu bilinmektedir (Sitohang ve Ninditya, 2020). Kanser hücreleri, gelişmiş metabolizma ve kısır proliferasyondan dolayı normal hücrelerden daha yüksek ROS seviyesine ihtiyaç duymaktadırlar. GSH antioksidan savunma sisteminin artan aktivitesi ile yüksek ROS seviyesi ve oksidan durumu önlenmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, GSH'ın antikanser tedavisinde oldukça etkili direnç sağlayarak terapötik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. GSH'ın eksikliği, kanser hücrelerinin çeşitli programlanmış hücre ölümlerine ve kemoterapilere duyarlılığını arttırmaktadır (Lv vd., 2019).

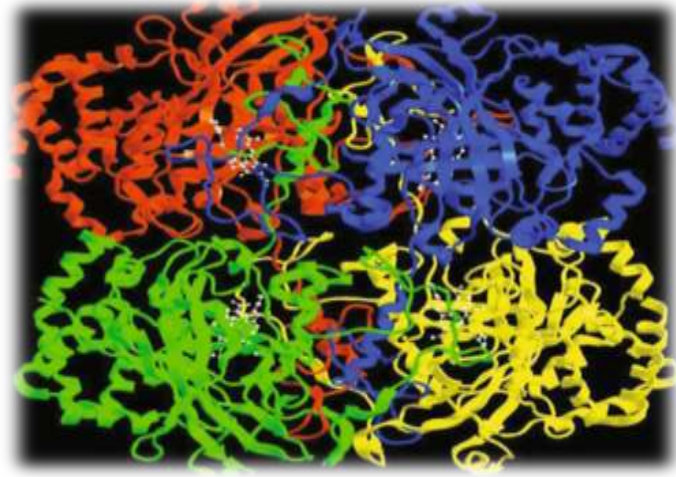
2.14. Katalaz Enzimi

Katalaz, her biri 500 aminoasit uzunluğunda dört polipeptit zincirinin bir tetrameridir. Enzimin hidrojen peroksit (H_2O_2) ile reaksiyona girmesini sağlayan dört porfirin hem (demir) grubunu içerdiği bilinmektedir. Katalaz, 4-11 optimum pH aralığında olup oldukça geniş bir çalışma aralığına sahiptir (Kaushal vd., 2018). Katalaz, bitki, hayvan ve aerobik (oksijen gerektiren) bakterilerin hücrelerinde bulunan bir enzimdir. Katalaz genellikle peroksizom adı verilen organelde bulunmaktadır. Peroksizomlarda bulunan katalaz enziminin moleküler kütlesi yaklaşık 220-240 kDa kadardır. Bu enzim, hidrojen peroksidin suya ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlamaktadır. Katalaz, tüm enzimler içerisinde en yüksek devir hızına sahip bir oksidoredüktaz enzimidir. Katalaz molekülü dakikada yaklaşık 6 milyon hidrojen peroksit molekülünü suya ve oksijene dönüştürebilmektedir. Dolayısıyla, katalaz hücrenin antioksidan savunma sisteminin ana enzimlerden biridir. Hidrojen peroksidi, su ve oksijen gibi zararsız ürünlere ayırdığı için oksidatif stresle ilgili birçok hastalığa karşı terapötik bir madde olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.31) (Hamam, 2019).



Şekil 2.31. Katalaz enziminin yapısı (Grigoras, 2017)

Bilinen tüm hayvanlar hemen hemen her organında katalazı kullanmaktadır. Ancak, katalaz aktivitesinin en yüksek konsantrasyonu karaciğerde gerçekleşmektedir. Memeli hücrelerinin mitokondrilerinde katalaz enzimi bulunmaz. Tek istisna, sıçanların kalbinde bulunan mitokondrilerdir (Hamam, 2019). Karaciğer ve diğer organlarda etanol metabolizmasında, alkol dehidrojenaz en önemli enzim olmasına rağmen eritrositlerde etanol katalaz bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Katalaz, dehidrojenaz sistemleri içermeyen eritrositlerde hem katatık hem de peroksitatik olayları kolaylaştırabilen spesifik bir role sahiptir (Nicholls, 2012). Dizilerinde ve yapılarındaki farklılıklara bağlı olarak üç farklı katalaz türü bilinmektedir. Monofonksiyonel hem-içeren enzim en yaygın olanıdır ve tüm aerobik organizmalarda bulunmaktadır (Şekil 2.32). Bifonksiyonel katalaz peroksidaz, doğada nispeten daha az miktarda bulunan ikinci sınıfa ait olup ayrıca bir hem grubu içermektedir. Yapısal ve sekans benzerliklerine sahip bitki peroksidazları ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Üçüncü sınıf ise hem grubundan yoksun olan mangan içeren katalaz grubuna aittir. Katalaz eksikliğinin diyabet, vitiligo, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, anemi, bazı dermatolojik bozukluklar, Alzheimer, Parkinson, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Nandi vd., 2019). Katalaz aktivitesi, obezite gibi metabolik rahatsızlıklarda hücrelerde H_2O_2 konsantrasyonunun ve lipid seviyesini korumaktadır. Böylece, katalaz enziminin bulunduğu peroksizom organelleri lipidlerin geri dönüşümünü sağlayarak hücreleri oksidatif stres ve hasara karşı koruyup hücresel homeostazın korunmasına yardımcı olmaktadır (Nitta vd., 2020).

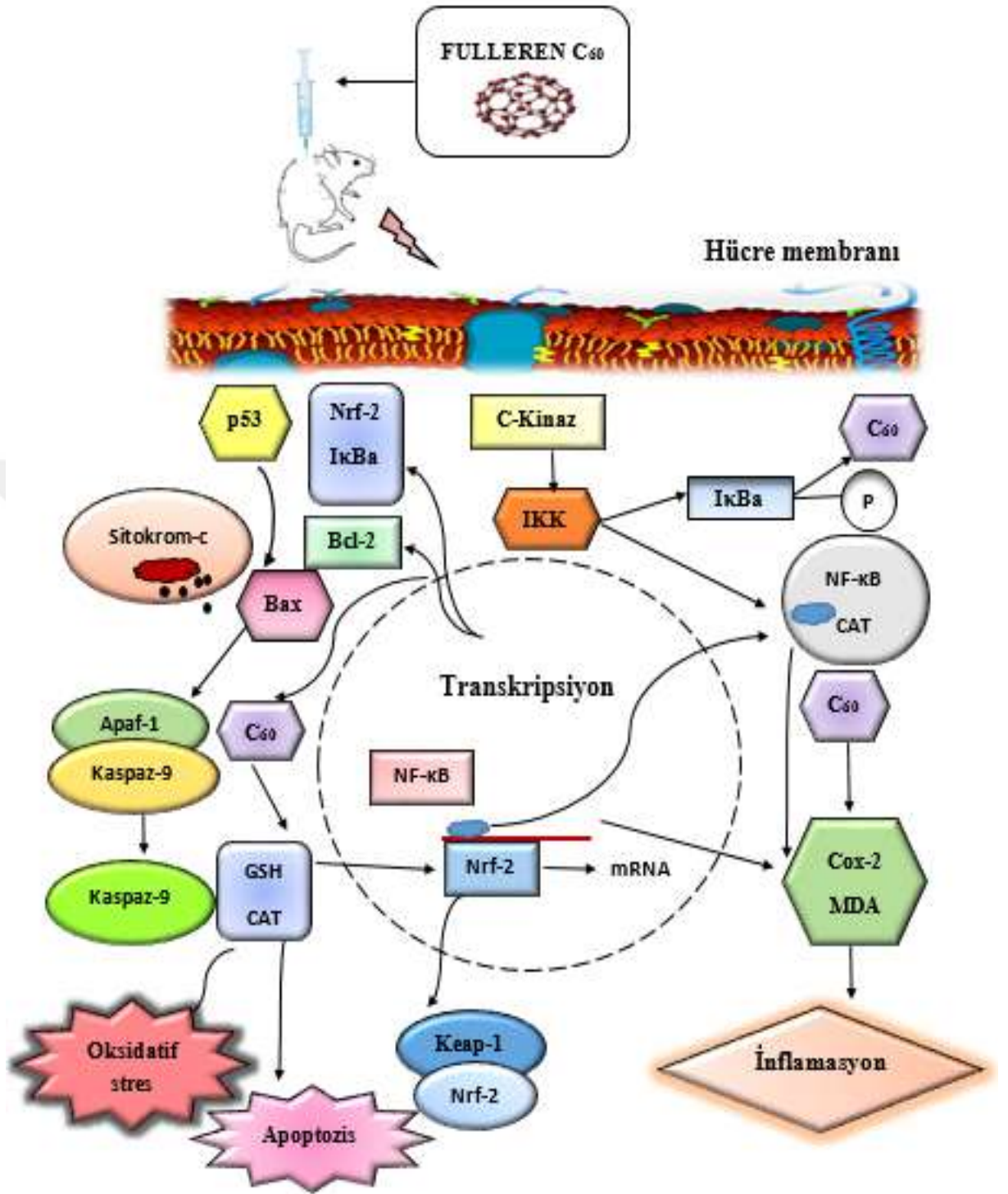


Şekil 2.32. İnsan eritrositlerinde katalazın kristal yapısı (Nandi vd., 2019)

Antioksidatif bir enzim olan katalaz, bitkilerde redoks metabolizmasını ve büyüme hızını düzenleyerek oksidatif stresin azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca, bitkilerde fotorespirasyon olayı için katalazın gerekli olduğu belirlenmiştir (Mhamdi vd., 2012). Katalaz, son zamanlarda enzim endüstrisinin genişlemesinin bir sonucu olarak, gıda endüstrisinde çeşitli enzimlerin uygulanması, süt kalitesinin belirlenmesi, gıda endüstrisinde kullanılan glukoz oksidaz enzimlerinin üretiminde ve gıda ürünlerinin ambalajlanması gibi alanlarda da kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca katalaz enzimi peynir ve süt üretiminde soğuk pastörizasyondan sonra süttten hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinden kurtulmak için kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra ham petrolle kirlenmiş toprağın ve tekstil endüstrilerinden atıkların biyolojik olarak iyileştirilmesinde önemli etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Kaushal vd., 2018).

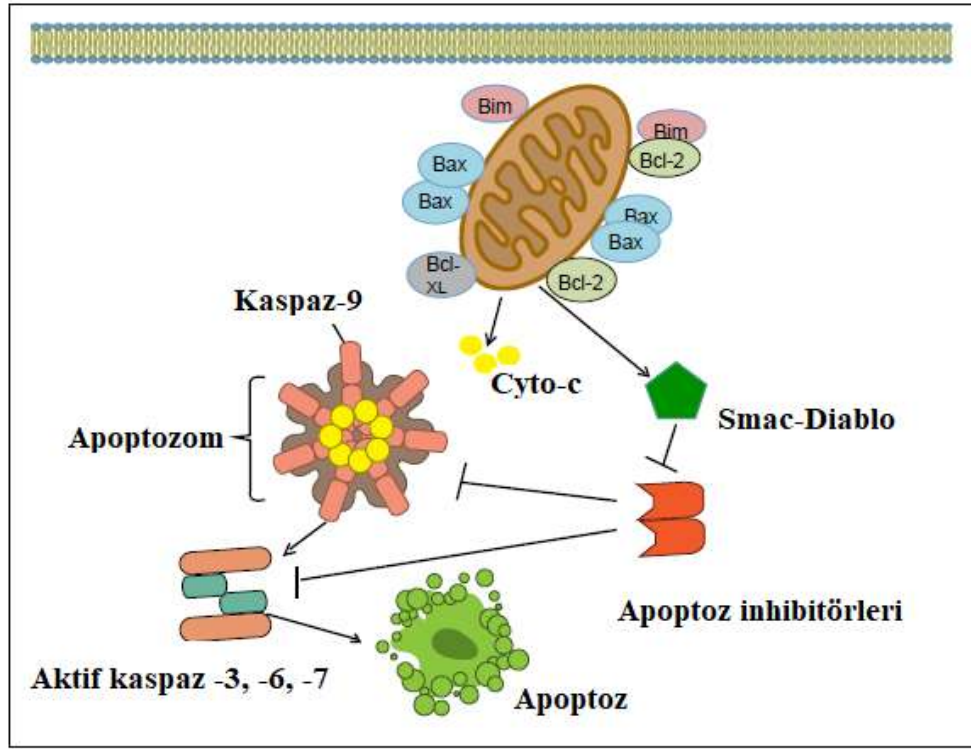
2.15. Meme Kanseri İle İlişkili Bazı Proteinler ve Sinyal Yolakları (Kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, p53, IL-6, IL-1 α ve p38 α (MAPK) Proteinleri)

Dünya genelinde meme kanseri kadın popülasyonunda en yaygın görülen ve en yüksek mortalite oranına sahip kanser türlerinden biridir. Kadınlardaki tüm malignitelerinin %30'unu oluşturmakta birlikte kanserle ilişkili ölümlerin %16'sından sorumludur. Son yıllarda bu hastalığın insidansında bir düşüş olmadığı gibi kadın popülasyonlarında morbidite ve mortalitelerin ana sebebi olarak bilinmektedir. Bu ölüm oranlarını azaltmak için meme kanseri tedavisinde çeşitli sinyal yolakları çalışmaktadır. Elde edilen bulguların meme kanseri tedavisinde bir biyobelirteç olmanın yanı sıra yeni tedaviler için stratejiler oluşturularak bu hastalıkların tedavisine imkânlar sunacaktır (Şekil 2.33) (Cooper, 2012; Basaranlar vd., 2019).



Şekil 2.33. Meme kanserindeki sinyal yollarının mekanizması

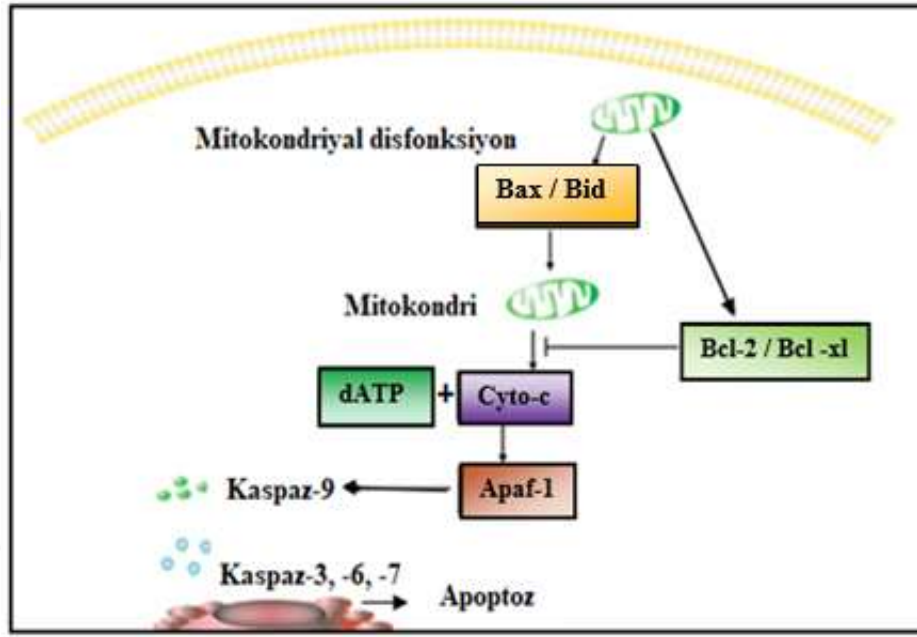
Apoptoz tipik olarak anti-onkojenik bir işlem olarak kabul edilmektedir. Kaspaz 3, apoptozis sırasında en sık görülen ve etkili olanıdır. Esas olarak apoptotik hücrelerde morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere neden olan çeşitli substratları parçalayan ana efektör veya yürütücü kaspaz olarak işlev görmektedir. Çünkü kaspaz aktivasyonu genetik olarak kararsız veya hasar görmüş hücrelerin ortadan kaldırılmasını teşvik etmektedir. Kaspazlar, apoptozda hasar görmüş veya istenmeyen hücrelerin intihar etmek için kendi altyapılarını sistematik olarak tahrip ettiği önemli enzimlerdir. Kaspaz-3 aktivasyonu, hayatta kalan hücrelerde kalıcı DNA iplik kopmasına neden olmaktadır. Ayrıca, kaspazlar arasında kaspaz-3'ün aktivasyonu, nöronal apoptozda çok önemli bir rol oynamakta ve hücre ölümünden önceki son olay olarak kabul edilmektedir (Cooper, 2012; Basaranlar vd., 2019). Kaspaz-3, programlanmış hücre ölümünün içsel ve dışsal yollarının yanı sıra hücre çoğalmasında hayati bir rol oynamaktadır. Bazı kanserlerin ve apoptozla ilgili hastalıkların erken teşhisi, kemoterapi ve radyoterapide kullanılan ilaçların etkinliğini izlemek için önemli bir araçtır. Kaspaz-3, embriyonik gelişim, nöronların farklılaşması, sinapsların işlevsizliği, beyin hastalıkları (Alzheimer ve Parkinson), eski hücrelerin yenilenmesi, kalp yetmezliği ve otoimmün olarak bazı rahatsızlıklar gibi insan vücudunun hayati sürecine katılmaktadır (Khalilzadeh vd., 2018). Kaspaz-3, meme kanseri, ağız kanseri, kolorektal kanser ve hepatoselüler karsinom gibi insan malignitelerinde yer alan süreçlerde hücre ölümünü ve apoptozu düzenlemektedir (Huang vd., 2018). Omurgalılarda, apoptotik yolda etkili olan proteinler kaspaz (caspase) olarak adlandırılmaktadır. Kaspazların katalitik bölgelerinde önemli görev yapan bir sistein (cysteine) rezidü taşıdıkları, seçici olarak hedef proteinleri C- uçlarında bulunan bir aspartat grubundan kestikleri ve enzim görevi yaptıkları için “-ase” eki getirilerek “caspase” olarak adlandırılmaktadırlar. Kaspazlar, prokaspazlar olarak sentezlendikten sonra belirli bir kısımları kesilip uzaklaştırılarak aktif kaspaz halini almaktadırlar. Bu apoptoz yolağında, bir protein tarafından uyarılan kaspaz-9, etkili kaspaz olan kaspaz-3 ün belirli kısımlarını keserek aktifleşmesini sağlamaktadır. Böylece aktifleşen kaspaz-3, sitozolde bulunan inaktif kaspaz aktive edici DNaz (ICAD)’ı inaktifleştirmekte ve inaktifleşen ICAD normal haldeyken bağlı olduğu kaspaz aktive edici DNaz (CAD)’dan ayrılmaktadır. Serbest kalan CAD nukleusa girerek kromatin yoğunlaşması ve DNA kırıklarının oluşmasına böylece hücrenin apoptoza gitmesine yol açmaktadır (Şekil 2.34) (Kaya vd., 2012).



Şekil 2.34. Mitokondriye bağlı kaspaz-3 aktivasyonu (Cooper, 2012)

Bcl-2 terimi, B hücreli lenfoma/lösemi-2 genlerinin kısaltmasıdır ve apoptozun birincil düzenleyicisidir. Bcl-2 çoğu programlanmış hücre ölümü tipini inhibe etmekte ve çeşitli hücre tiplerine hayatta kalma avantajı sağlamaktadır (Arya vd., 2016). Mitokondriyal iç membranında görev alan anti-apoptotik veya antiotofajik proteinlerden biridir. Proapoptotik veya anti-apoptotik olarak işlev görmektedir (Akyol vd., 2016). Bazı Bcl-2 ailesi üyeleri, mitokondrilerin bütünlüğünü korurken bazı üyeleri bozmaktadır. Bu şekilde sitokrom-c gibi bazı mitokondriyal proteinlerin sitozole geçişini kontrol etmektedirler. Sağlıklı hücrelerde sitokrom-c mitokondrinin zarlar arası alanında bulunmaktadır. Sitokrom-c'nin bu kısımdan sitozole geçmesi apoptozu başlatmaktadır. Ayrıca anti-apoptotik düzenleyici olan Bcl-2, sitokrom-c'nin sitozole geçişini engellerken, pro-apoptotik düzenleyici olan Bax, sitokrom-c'nin sitozole geçişini sağlamaktadır. Apoptozun uyarıldığı yolakta, hücrenin çeşitli görevleri yapmasını sağlayan faktörlerin ortamda bulunmaması durumunda hücre içinde radikallerin birikmesi, stres gibi çeşitli etkenler sonucu çözünebilir karakterde pro-apoptik bir protein olan Bad, mitokondri dış zarında yer alan ve anti-apoptik düzenleyiciler olan Bcl-2/Bcl-xl'ye bağlanmaktadır. Bad'ın bağlanması anti-apoptik bir düzenleyici olan Bcl-2/Bcl-xl kompleksinin pro-apoptik protein olan Bax ile ilişki kurmasını engellemektedirler. Böylece mitokondri dış zarında bir kanal oluşturan Bax homodimeri veya Bcl-2/Bax heterodimeri çeşitli iyonların mitokondriyal zarları geçerek mitokondriye girişine izin vermektedir (Kaya vd., 2012).

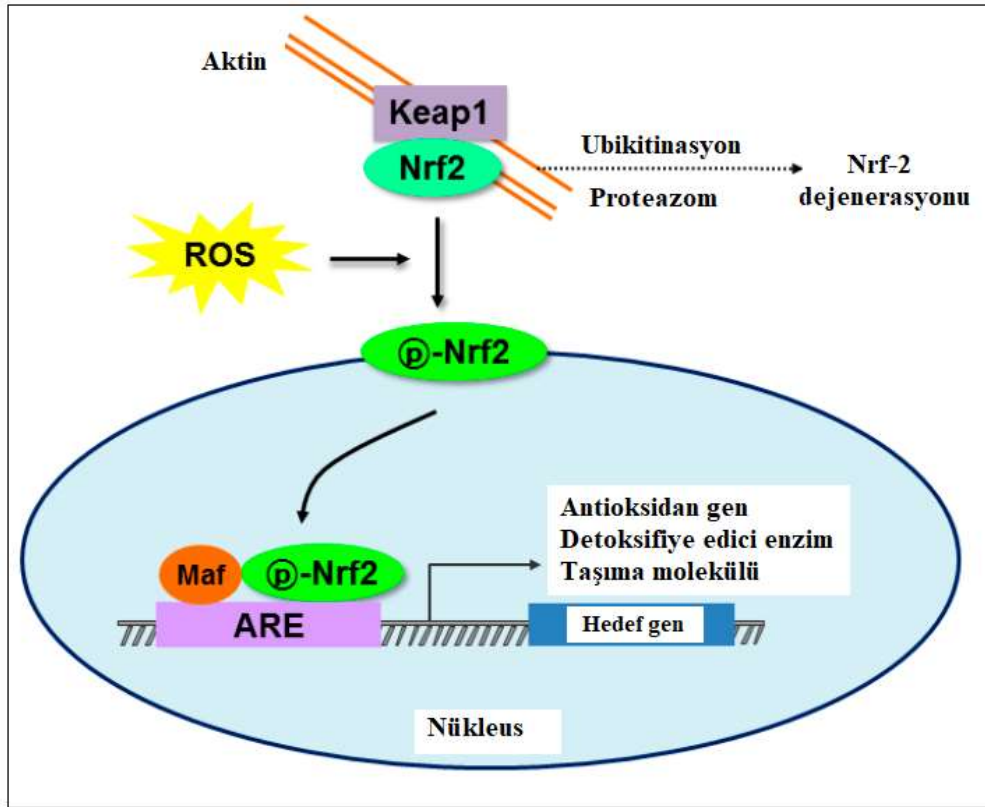
Bu durum mitokondri bütünlüğünü etkilemekte ve sonuçta sitokrom-c sitozole bırakılmaktadır. Sitozolda, sitokrom-c aracılı protein olan Apaf-1 (apoptotik proteaz aktivasyon faktör-1)'e bağlanmaktadır. Apaf-1 de hücreyi apoptoza götürecektir olan kaspaz yolağını faaliyete geçirmekte ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşmektedir (Şekil 2.35) (Kaya vd., 2012). Bcl-2'nin anti-apoptotik proteinleri, hücrelerin apoptoza bağlılığını belirlemekte ve kemoresistant kanser türlerinde hücre ölümünü geri kazanmak için terapötik bir potansiyele sahip olduğu bilinmektedir (Maji vd., 2018; Distelhorst, 2018; Wu vd., 2018).



Şekil 2.35. Bcl-2 sinyal yolağı (Musumeci, 2015)

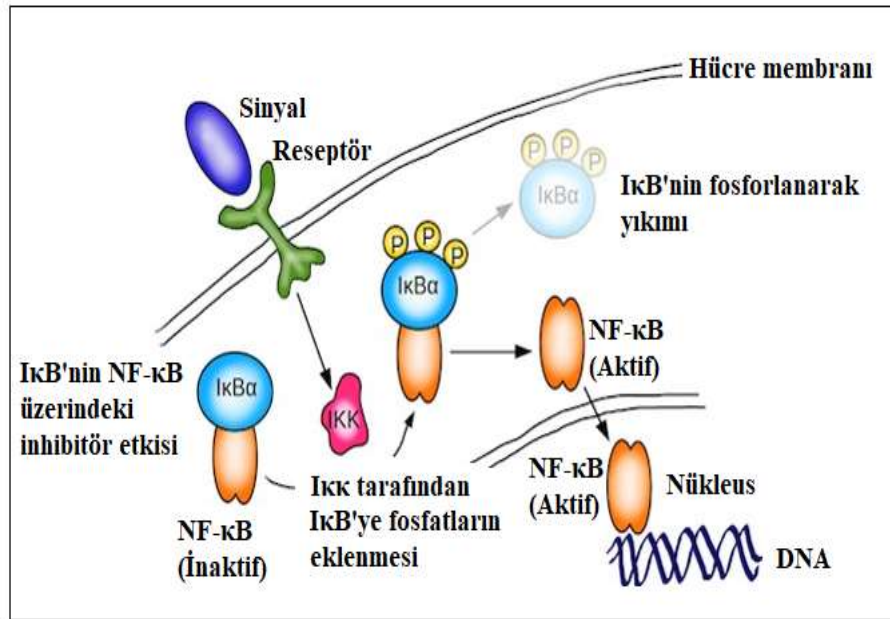
Nükleer faktör eritroid ile ilişkili faktör-2 (Nrf-2), 66.1 kDa moleküler kütleli bir protein olup 589 aminoasitten oluşmaktadır. Nrf-2'nin ekspresyonu, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar gibi kromatin yapısal değişikliklerini içeren epigenetik modifikasyonlarla kontrol edilmektedir. Nrf-2, makrofajlar, dentritik hücreler ve nötrofiller içeren heterojen bir miyeloid popülasyonu olan miyeloid türevli baskılayıcı hücreleri (MSDC) baskılayarak bağışıklık sistemini kansere karşı korumaktadır. Nrf-2 aktivatörleri, oksidatif strese bağlı hastalıkların tedavisinde, kanserin önlenmesi ve tümörün baskılanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nrf-2, oksidatif stresin yanı sıra inflamasyonun azaltılmasında önemli etkiye sahiptir. Ayrıca, Nrf-2'nin glukoz homeostazisini iyileştirdiği ve lipogenezin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Basak vd., 2017). Nrf-2'nin antioksidan savunma, redoks dengesi, iltihaplanma süreci, apoptotik süreçler, ara metabolizma, detoksifikasyon ve hücresel proliferasyon gibi çeşitli hücresel işlemlerin düzenlenmesinde de görev aldığı bilinmektedir (Morales-Gonzalez vd., 2015; Zhao vd., 2018).

Aynı zamanda, hepatositin hücresel döngüsünde ve karaciğer rejenerasyonu sırasında antioksidan yanıtın ve apoptotik işlemlerin modülasyonunda antioksidan genleri ve detoksifikasyon enzimlerini düzenlenmesinde regülatör görevi görmektedir. Nrf-2 hem eksojen hem de in-situ sinyallere yanıt olarak sitoprotektif genlerin ekspresyonunu düzenleyen ve her yerde eksprese edilen bir antioksidan transkripsiyon faktörüdür. Nrf-2 transkripsiyon faktörü, ubiquitin-proteazom yolu tarafından Nrf-2'nin bozulmasında önemli bir rol oynayan ve sitoplazmada, baskıcı bir protein olan Keap-1 tarafından düzenlenmektedir. Oksidatif stres altında, Nrf-2 Keap1'den ayrılarak çekirdeğe gitmekte ve oksidatif stresle mücadele etmek için çeşitli sitoprotektif genleri işlemekten geçirmektedir. Nrf-2 aktivasyonu, kimyasal kanserojenlerin detoksifikasyonu için çeşitli enzim setlerini yeniden düzenlemektedir. Ayrıca kanserojenik, mutajenite ve diğer toksisite türlerine karşı koruyarak oksidatif strese, kemoterapötik ajanlara ve radyoterapiye karşı koruma sağlamaktadır. Bununla birlikte, Nrf-2 bozulması hücrelerin kanserojenlere doğru ilerlemesini sağlayarak iltihaplanmanın ilerlemesine ve nihayetinde kanser oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 2.36) (Deshmukh vd., 2017; Oh ve Jun, 2018).



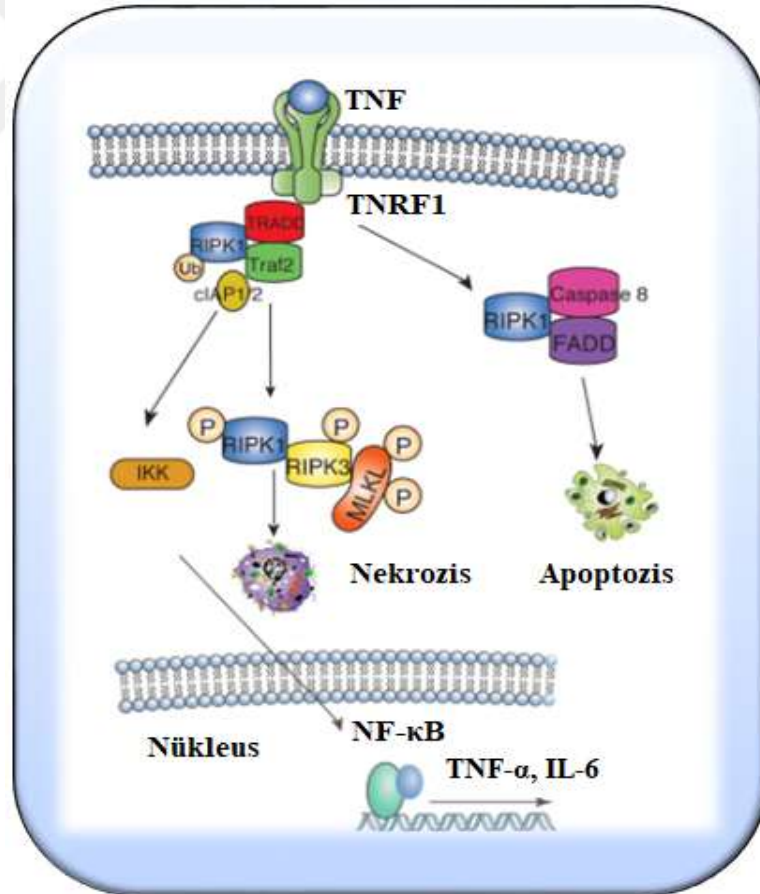
Şekil 2.36. Nrf-2 sinyal yolağı (Oh ve Jun, 2018)

Nükleer faktör kappa B (NF- κ B), B hücrelerinde immunoglobulin kappa (I κ) zincirinin ekspresyonunu düzenleyen nükleer faktör olarak bilinmektedir. Kanserleşme sürecinde bu sinyal yolağı onkogeneze her yönden katkıda bulunmaktadır. NF- κ B dimerleri normalde sitoplazmada I κ B ile bağlı inaktif halde bulunmaktadır. TNF- α , IL-1, virüsler, DNA'ya zarar veren ajanlar gibi çeşitli uyaranlara maruz kalındığı zaman I κ B Kinaz (I κ K) kompleksi uyarılmaktadır. Bu durum I κ B'nin fosforlanarak yıkımı ile sonuçlanmaktadır. I κ B'nin inhibitör etkisi olmayınca NF- κ B dimerleri serbest kalmakta ve hedef genlerin transkripsiyonunu gerçekleştirmek üzere çekirdeğe geçmektedirler (Şekil 2.37). NF- κ B'nin en iyi bilinen fonksiyonu hücre sağ kalımını desteklemesi ve apoptozu inhibe etmesidir (Yağcı ve Güneş, 2017). NF- κ B, bir transkripsiyon faktörü olup hücre döngüsü, hücre proliferasyonu, antiapoptoz, sitokin sekresyonu, anjiyogenez, göç ve yayılmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. NF- κ B çok sayıda enflamatuvar, fizyolojik ve hücre stres sinyali ile aktive edilebilmekte ve aktive edildiğinde, çeşitli fizyolojik fonksiyonlarla ilgili yüzlerce hedef genin transkripsiyonunu düzenlemektedir (Bekhbat vd., 2017). NF- κ B sinyallemesi, birçok kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. NF- κ B yolunun aktivasyonu kanser hücrelerinin göçünü ve istilasını arttırmaktadır (Jana vd., 2017). Kanser hücreleri kanserin ilerlemesine neden olan çok çeşitli stres faktörleri üreten metabolik bozukluklara maruz kaldığından dolayı NF- κ B aktivasyonunda hücre içi koşullar oldukça önemlidir. Stres faktörlerinden reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif stres, DNA hasarı, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) NF- κ B'ye cevap veren genler yoluyla iltihaplanmayı teşvik etmektedir (Ling ve Kumar, 2012).



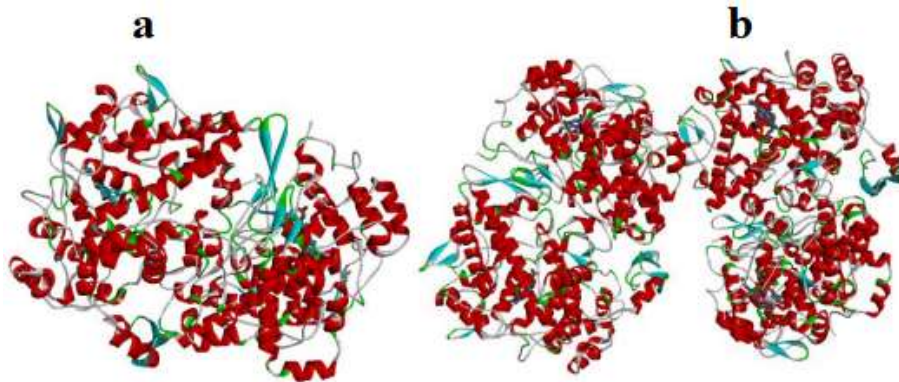
Şekil 2.37. NF- κ B sinyal yolağı (Friedmann-Morvinski vd., 2016)

Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), tümör mikro çevresinde majör pro-inflamatuar bir sitokindir. Bu sitokin inflamasyon, hücre apoptozisi, sağkalım, proliferasyonunda çeşitli sinyal iletim yollarını aktive etmektedir. TNF- α sinyallemesinin aşırı aktivasyonu hem akut hem de kronik sistematik inflamasyon, otoimmün hastalıklar, tümör gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Wang vd., 2017). Öte yandan, tümör mikro çevresinde kronik olarak üretilen endojen TNF- α tümör gelişimini ve yayılmasını arttırmaktadır. Kemokinlerin ana bir indükleyicisi olan TNF- α , tümör mikroçevresinde kilit bir oyuncudur ve meme kanserinin patogeneğinde rol oynamaktadır. Ayrıca, interlökin-6 (IL-6) üretimini uyarmaktadır. Güçlü bir büyüme faktörü olup doğrudan anjiyogenezi uyarmaktadır (Hamaguchi vd., 2011). TNF- α 'nın indüklediği NF- κ B ve MAP kinaz aktiviteleri TNF- α 'yı oluştururken temel biyokimyasal fonksiyonlarını ve bazı patolojik durumlarda hücre ölümünü uyarabilmektedir (Şekil 2.38). TNF- α 'nın indüklediği sinyal iletim yolları, TNF- α 'ya bağımlı tüm membranla ilişkili ve hücre içi protein sinyalleme komplekslerinde yer alan moleküllerin ubiquitinasyonu ve fosforilasyonu ile sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (Varfolomeev ve Vucic, 2018).

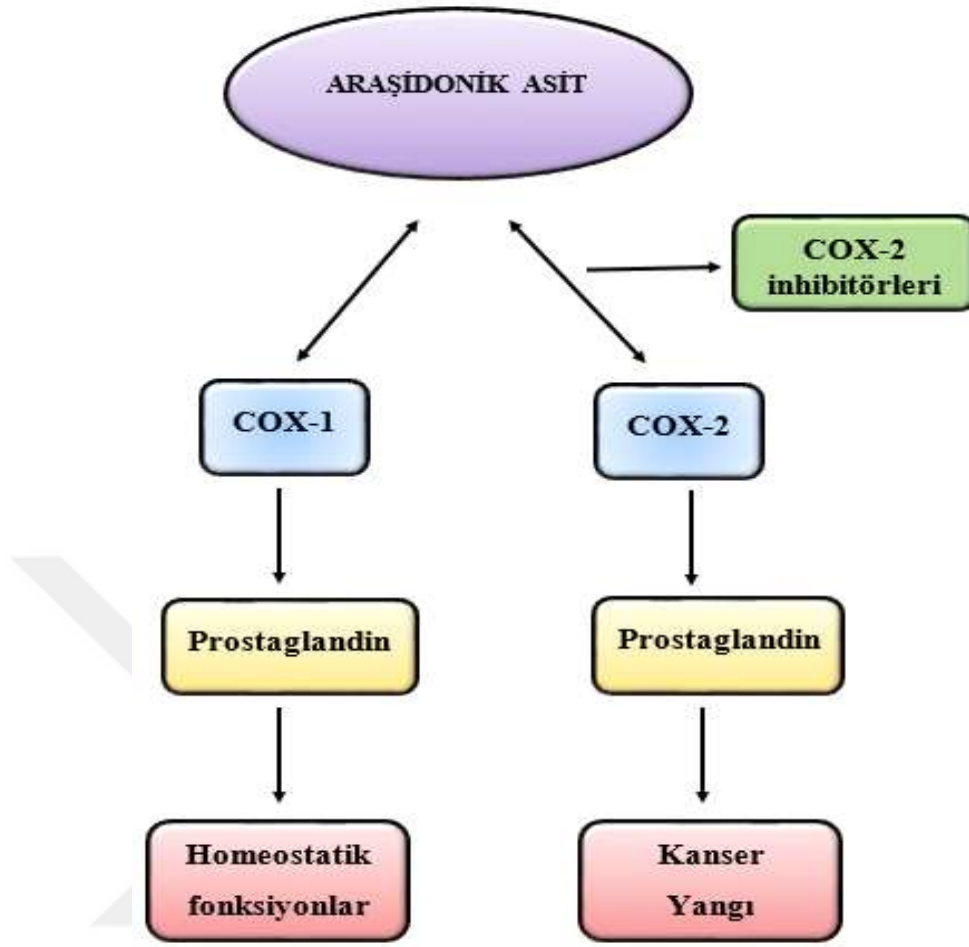


Şekil 2.38. TNF- α sinyal yolağı (Friedmann-Morvinski vd., 2016)

Siklooksijenaz enzimlerinin COX-1 ve COX-2 olmak üzere 2 izoformu bulunmaktadır. Birçok doku ve organda sentezlenen COX-1, bağırsak mukoza bakımı ve böbrek kan akışı gibi fizyolojik durumların düzenlenmesini sağlamaktadır (Aslan, 2011). COX-2 ise çeşitli enflamatuvar faktörler arasında, en sık çalışılan ve antikanser hedefi olan siklooksijenazdır. COX-2 meme kanserinin tümörjenez ve gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Makrofajlar ve meme kanseri hücreleri arasında pozitif geri besleme döngüsü başlatarak kanseri teşvik edici bir faktör olarak hizmet ettiği yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Li vd., 2018). Siklooksijenaz enzimleri [COX, Prostaglandin G/H sentaz (PGHS)]; bir doymamış yağ asiti olan araşidonik asitten, prostaglandinlerin (PG) biyosentezinde ilk iki basamağı katalizleyen anahtar enzim olarak işlev görmektedir. Araşidonik asit (AA, 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid) membran fosfolipidlerinin fosfolipaz A2 (PLA2) enzimi tarafından katalizlenen hidrolizi sonucu oluşmaktadır (Örkan, 2016). COX, araşidonik asiti prostanoidlerin (PG, prostasiklin ve tromboksanların genel adı) öncülü olan prostaglandin H2 (PGH2)'ye dönüştürmektedir. Bu işlem iki aktif bölge aracılığıyla yapılmaktadır. Bunlardan ilki araşidonik asitin hidroperoksi endoperoksit PGG2'ye oksidasyonunu sağlayan siklooksijenaz aktif bölgesidir. Diğeri ise PGG2'nin hidroksi hidroperoksi endoperoksit PGG2'ye indirgenmesini sağlayan ve hem grubu içeren peroksidaz aktif bölgesi olarak bilinmektedir. COX katalitik aktivitesinin son ürünü olan PGH2, etkinlikleri dokulara göre değişen çeşitli izomerazlar tarafından prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin F2 α (PGF2 α), prostasiklin (PGI2) ya da tromboksan A2 (TXA2)'ye dönüştürülmektedir (Şekil 2.39, Şekil 2.40). Oluşan bu son ürünler vücutta ağrı, ateş, inflamasyon, kan pıhtılaşması, ovulasyon, doğumun başlatılması, kemik metabolizması, gastrik mukozanın korunması, yaraların iyileşmesi, sinir gelişimi, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında vs. önemli roller üstlenmektedirler (Örkan, 2016).



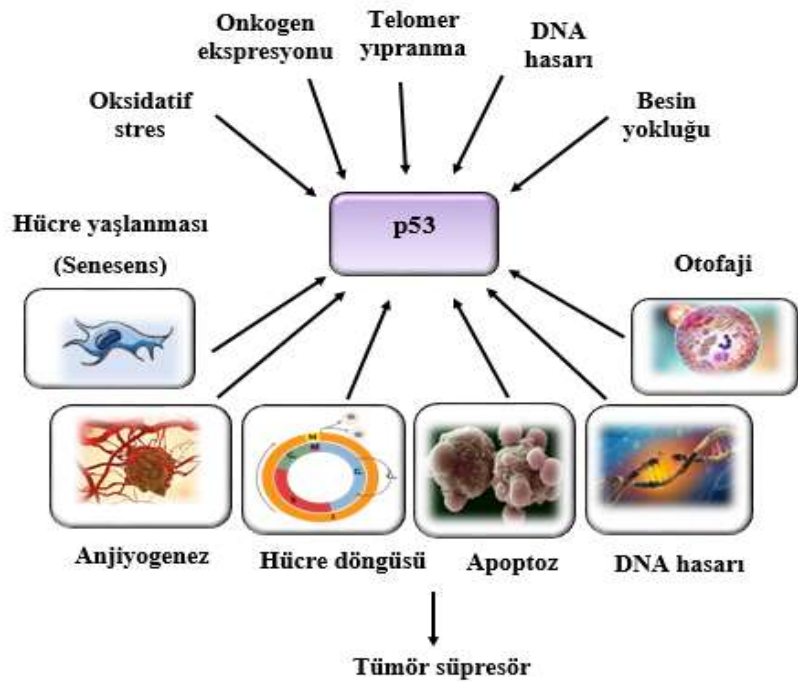
Şekil 2.39. COX-1 (a) ve COX-2 (b) enzimleri (Yıldız, 2020)



Şekil 2.40. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin etki mekanizmaları (Aslan, 2011)

p53, hücre döngüsünün düzenlenmesi, DNA onarımı, metabolizma, yaşlanma, otofaji ve apoptoz da dâhil olmak üzere hücre çoğalmasın ve ölümünü yöneten birçok hücre sinyal yolunda aktif görev yapmaktadır. p53, proteini DNA hasarı oluştuğunda bir yandan p21 proteini aracılığıyla hücre döngüsünü G₁ evresinde durdururken, diğer yandan GADD45 geninin transkripsiyonunu artırarak, DNA tamirinin başlatılmasına dolaylı olarak katılmaktadır. Eğer DNA hasarı, hücrenin tamir mekanizmasının onarabileceği kapasitenin üzerinde gerçekleşmiş ise bu kez onkogenik sürecin engellenmesi için apoptozis devreye sokulmaktadır. Hem hücre yüzeyindeki tümör nekroz faktörü reseptör ailesinin bir üyesi olan Fas CD95 reseptörlerinin uyarılmasıyla hem de mitokondriyal membran aralığından sitokrom-c salınımıyla gerçekleşen apoptozis sürecinde her ikisinde de p53 proteinin önemli rol üstlendiği düşünülmektedir. p53 proteininin fosforilasyonu, yarı ömrünü uzatan, hücre döngüsünü önleyen, apoptoz ve kemoterapi ilaçlarına duyarlılığı arttıran protein stabilizasyonu için çok önemli bir süreç oluşturmaktadır (Arı, 2008).

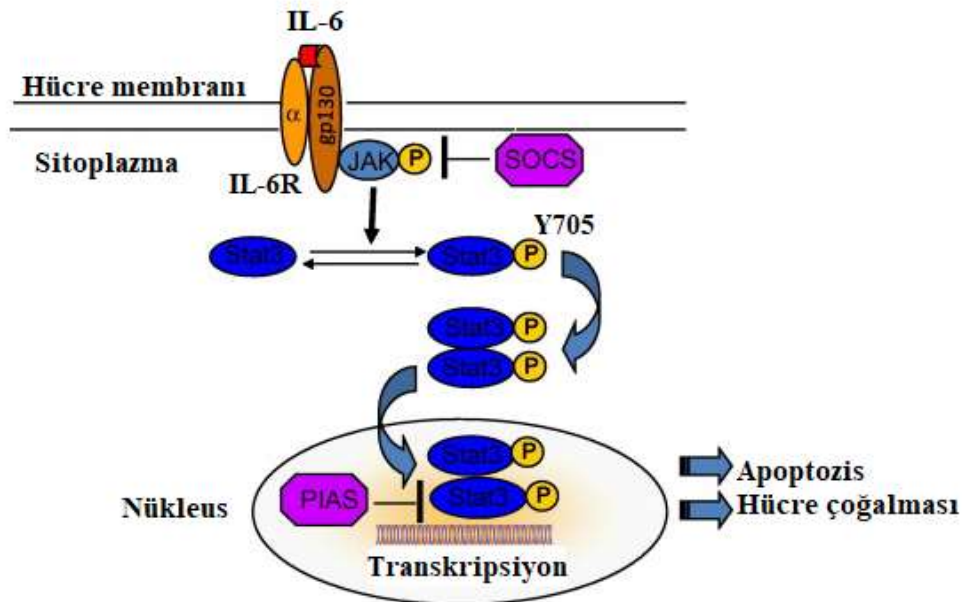
p53'ün aktivasyonu tümörün baskılanmasından sorumlu olup hem iltihaplanma hem de kanser hızlanmasına neden olabilecek hücre içi reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini baskılamaktadır. Bu gibi durumlarda p53, bu proteinlerin üretimini yükselten ve serbest radikallerin hücre içi üretimini elimine eden antioksidan bir transkripsiyon faktörü görevi görmektedir. Aynı zamanda p53'ün iltihaplanma ve kanser de dâhil olmak üzere insan hastalıklarına karşı güçlü bir koruyucu rol üstlendiği bilinmektedir. Tümörögenез sırasında fonksiyonel p53'ün bulunmaması, tümör saldırısı için çok önemlidir. Tümör oluşumunda, p53 eksikliğine bağlı yaşlanma ve apoptoz kaybının sorumlu olduğu bilinmektedir (Barabutis vd., 2018). p53, insan kanserlerinde en sık değişen tek gendir ve mutasyonlar tüm invaziv tümörlerin yaklaşık % 50'sinde bulunmaktadır. Bununla birlikte, yüksek dereceli seröz yumurtalık kanserleri, üçlü negatif meme kanserleri, özofagus kanserleri ve skuamöz hücreli akciğer kanserleri gibi tedavi edilmesi zor olan kanserlerde p53 en az % 80 oranında mutasyona uğramaktadır (Duffy vd., 2017). Son zamanlarda p53'ün metabolik düzenlemeye, özellikle de glukoz metabolizmasına büyük katkısının olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle, p53 aktivasyonunun kanser hücrelerinde glukoz metabolizmasını etkilediğini ve daha agresif tümör fenotiplerini önlemekle görevli olduğu bilinmektedir (Şekil 2.41). p53 ayrıca nükleik asitlerin metabolizma modülasyonu yoluyla sentezini teşvik etmektedir. Bunun için p53, glikolitik ara maddeleri pentoz fosfat yoluna yönlendirmek için farklı glikolitik enzimleri düzenlemektedir (Gomes vd., 2018).



Şekil 2.41. p53'ün tümör baskılayıcı rolleri (Moulder vd., 2018)

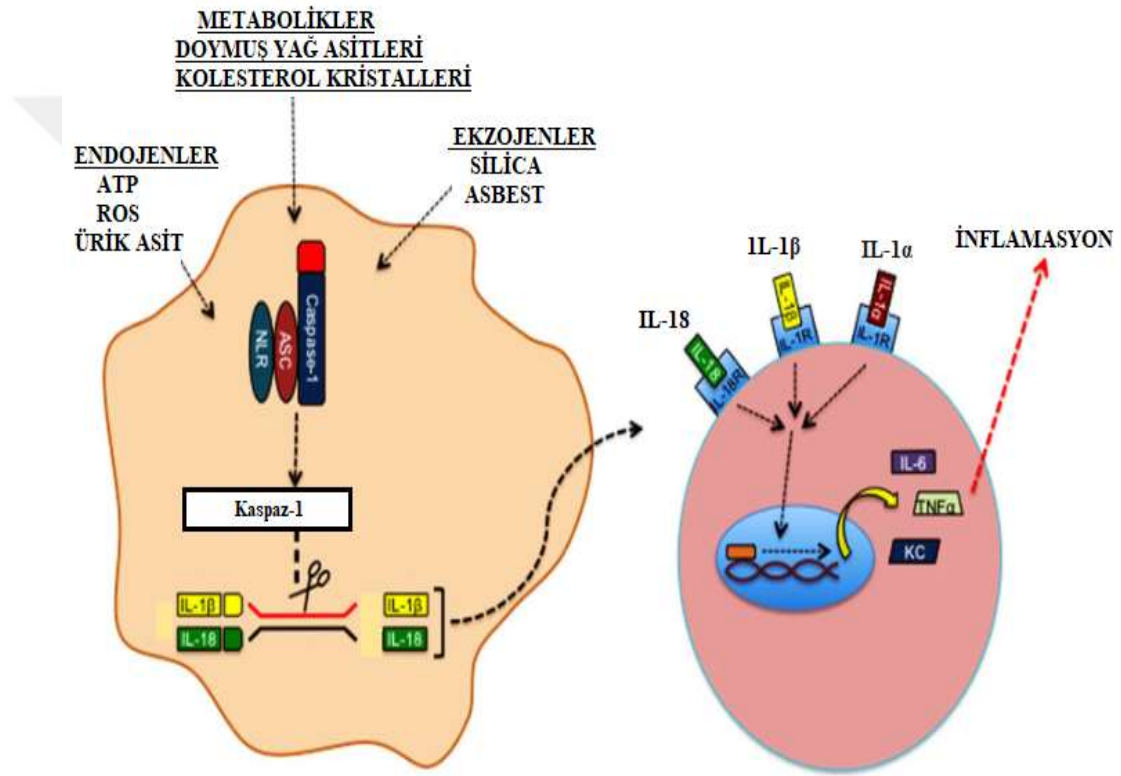
İnterlökin-6 (IL-6), tümör hücreleri de dahil olmak üzere farklı hücre tiplerinde çok çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli bir rol oynayan çok işlevli bir sitokindir. IL-6, konakçı bağışıklık savunma mekanizmasının yanı sıra çeşitli malignitelerde büyüme ve farklılaşmanın modülasyonunda rol oynamaktadır. Özellikle sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon etkinleştirici-3 (STAT3) olmak üzere birkaç sinyal yoluna aracılık etmektedir. IL-6'nın, tümör hücrelerinin gelişimi, hücre göçü, istilası, büyümesi, proliferasyonu, apoptozisi, ilerlemesi, anjiyogenezi ve farklılaşması dahil olmak üzere çeşitli tümör davranışlarında önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Kanser hücresi apoptozunu inhibe ederek ve tümör anjiyogenezi indükleyerek ve özellikle gelişimin ileri aşamasında kanserlerin proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, anjiyogenezde önemli bir adım olan endotelial hücre göçünü ve katı tümörlerin yayılmasını geliştirdiği de bilinmektedir. IL-6'nın yumurtalık ve meme kanserinin yanı sıra multipl miyelomlar, lösemiler ve lenfoma gibi çeşitli kanser hücre hatları ve tümörlerde anormal sinyal yolu aktivasyonuna sahip olduğu belirlenmiştir. IL-6, aktivasyon epitel büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü ve diğer faktörler yoluyla tümör hücresi proliferasyonunu düzenlemektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentezini düzenleyerek anjiyogenezi ve tümör damarlanmasını uyarmakla görevlidir (Guo vd., 2012).

Şekil 2.42'de DMBA kaynaklı meme kanserine karşı C₆₀ nanopartikülünün uygulanmasının sinyal yolları üzerindeki işlevi ve çalışma mekanizması belirtilmiştir.



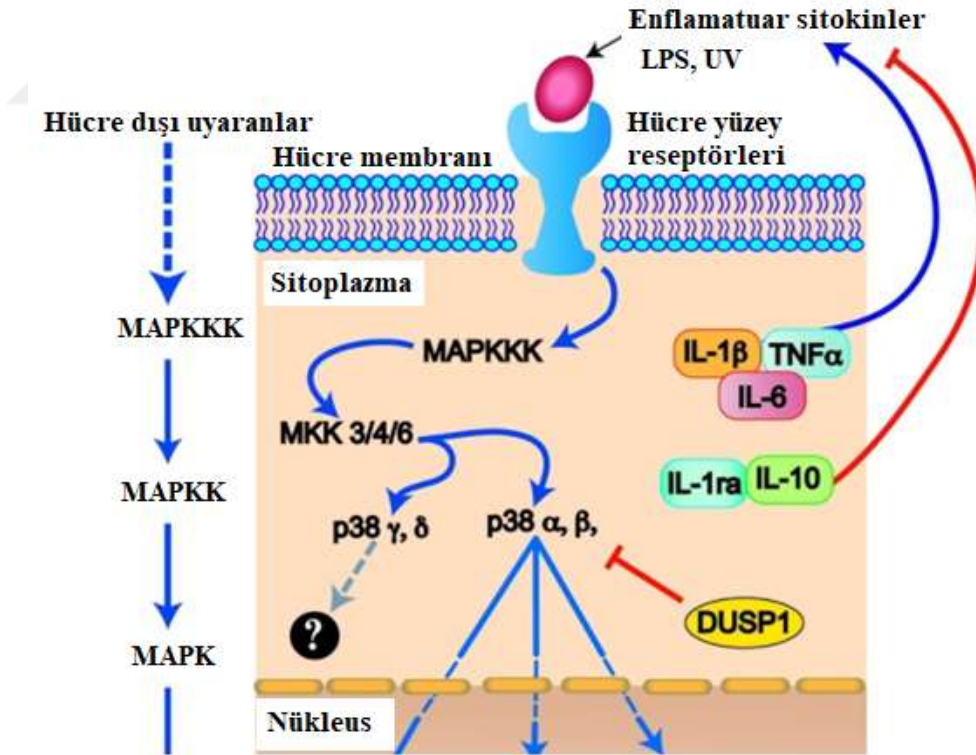
Şekil 2.42. IL-6 sinyal yolu (Guo vd., 2012)

İnterlökin (IL-1) ailesinin bir üyesi olan IL-1 α , her yerde bulunan ve temel bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1 α , hemen hemen tüm hücre tiplerinde yapısal olarak mevcuttur. Ancak nekrotik hücre ölümü üzerine bir biyoaktif aracı olarak salınmaktadır. Ayrıca, IL-1 α , yaralanmış dokular içindeki miyeloid hücrelerin sızmasıyla da ifade edilmektedir. Sitokin, IL-1p'de olduğu gibi IL-1 reseptörü 1'e (IL-1R1) bağlanarak aynı pro-inflamatuvar etkileri indüklemektedir (Şekil 2.43). Doku hasarı ve nekrotik hücre ölümü üzerine salınan biyoaktif bir öncü olan IL-1 α , organ veya doku iltihabı ile karakterize edilen sayısız durumun patogenezinde merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir (Cavalli vd., 2021).



Şekil 2.43. IL-1 α sinyal yolu (Lukens vd., 2012)

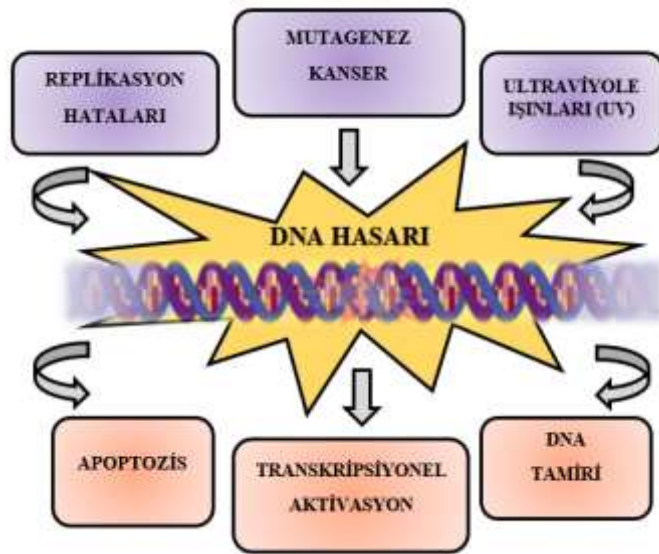
MAP kinaz sinyal iletim yolu olarak bilinen MAP kinazlar, mitojen aktivite protein kinaz (MAPK) üst ailesinde yer almaktadırlar. p38 α (MAPK) enzimleri, farklı reseptörler tarafından alınan mitojenik uyarıların kesişme veya birleşme noktalarıdır. Ökaryotik hücrelerin tümünde mevcut olan bu proteinler hücre zarından çekirdeğe bilgi aktarılmasında çok önem taşımaktadır. MAPK kaskadları, hem normal hem de patolojik koşullar altında gen ekspresyonu, hücre bölünmesi, proliferasyon, metabolizma, farklılaşma, apoptoz, motilite ve stres tepkileri gibi çok çeşitli hücresel süreçleri düzenleyen anahtar sinyal yollarından biri olarak bilinmektedir. Ayrıca, MAPK'ların inflammatuar yanıtta da sorumlu olduğu bilinmektedir (Şekil 2.44). MAPK'lar evrimsel olarak korunmuş, MAPK-kinaz-kinaz (MAPKKK), MAPK-kinaz (MAPKK) ve MAPK içeren bir çekirdek yolunun parçası olan her yerde bulunan serin-treonin kinazlardır. Serin-treonin protein kinaz p38, lipopolisakkaritlere (LPS) yanıt olarak 15 dakika içinde fosforile olan 38 kDa protein olarak tanımlanmıştır. Mitojenler, büyüme faktörleri ve diğer uyarılarla aktivasyon üzerine, sinyal kaynağına en yakın olan MAPKKK, MAPKK'yı fosforile etmektedir. Aktive edilmiş MAPKK daha sonra MAPK'yı fosforile etmektedir (Bachstetter ve Van Eldik, 2010; An ve Shang, 2018).



Şekil 2.44. p38 α (MAPK) sinyal transdüksiyon yolu (Bachstetter ve Van Eldik, 2010)

2.16. DNA Hasarı

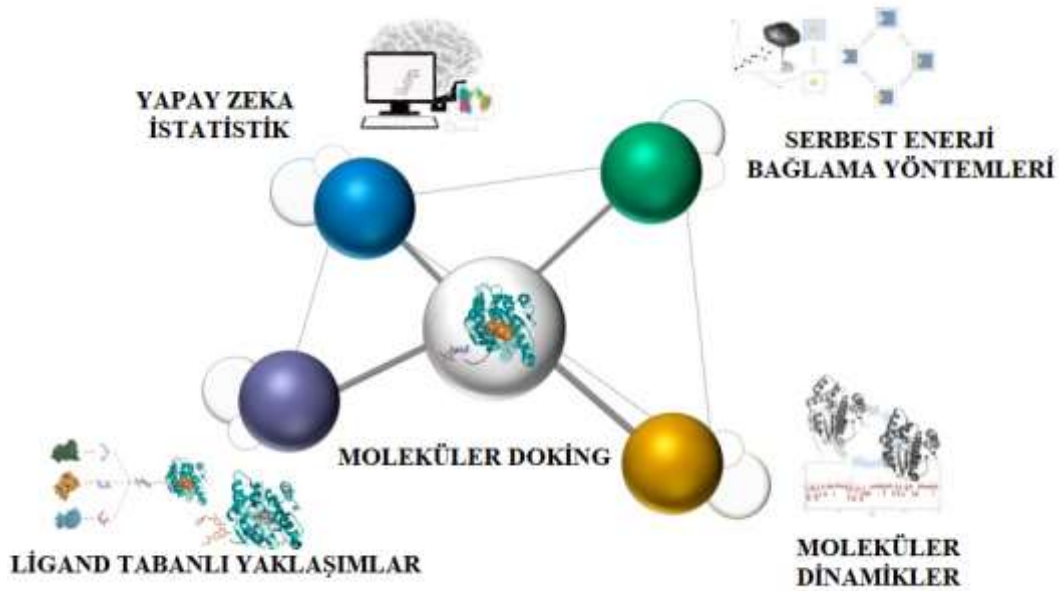
Canlı organizmalarda genomik dizi bilgilerinin korunması, yaşamın devamı için önemlidir. DNA hasarı; mutageneze, kansere, bazı hastalıklara ve yaşlanmaya neden olmaktadır. Kalıtımın temel birimi olan DNA'nın özü reaktif bir molekül olduğu için endojen ve eksojen ajanlar tarafından kimyasal modifikasyonlara karşı oldukça hassas olduğu bilinmektedir. DNA replikasyonu mutasyonlara ve DNA hasarına yol açmaktadır (Şekil 2.45). Böylece, DNA eklentileri hataya meyilli replikasyon oranını arttırmaktadır. Bununla birlikte, her bir DNA hasarı veya eklentisi, kendisini atlayan DNA polimerazın kimliği, nükleotid yerleştirme ve uzatma mekanizması ile doğrudan ilişkili olan benzersiz bir mutasyon imzasına sahiptir. Çoğunlukla DNA replikasyonu ve onarımında görev alan DNA polimerazlardan kaynaklı hatalar oluşmaktadır. Bu nedenle DNA hasarının zararlı sonuçlarını azaltmak için toplu olarak işlev gören karmaşık sistemlerle (DNA onarımı, hasar toleransı, hücre döngüsü kontrol noktaları ve hücre ölüm yolları) donatılmıştır. DNA replikasyonu, hücre döngüsünün Gap 1 (G₁) fazından sonra gelen sentetik (S) fazı sırasında meydana gelmektedir. Nükleer bölünme, Gap 2 (G₂) fazından sonra gerçekleşen mitoz (M) fazında gerçekleşmektedir. Gap 0 (G₀) fazındaki farklılaşmış hücreler çoğalmamaktadır. Oysa çoğalan bir hücrenin G₁, S ve G₂ fazları, iki ardışık mitoz arasındaki süreyi oluşturmaktadır. Bir hücrenin hücre döngüsü sırasında ilerlemesi, bir önceki tamamlanmadan bir hücre döngüsünün başlamasını önlemek için sikline bağımlı kinaz tarafından düzenlenmektedir. DNA hasarı hücre döngüsüne müdahale etmektedir. Bu nedenle, DNA onarımı için gerekli zamanı sağlayan hücre döngüsü ilerlemesini geciktiren kontrol noktası proteinleri bulunmaktadır. DNA hasarı onarım kapasitesini aşarsa, hücre ölümünü tetikleyen yollar apoptoz ile aktive edilmektedir (Charterjee ve Walker, 2017; Basu, 2018).



Şekil 2.45. DNA hasar mekanizması

2.17. *In Silico* Yaklaşımlardan Moleküler Doklama

Moleküler doklama, son yıllarda hem akademik hem de endüstriyel ortamlarda moleküllerin yerleştirilmesi esasına dayanan hızlı ve ucuz bir teknik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Moleküllerin bir makromoleküler hedefin bağlanma bölgesine konformasyonunu ve oryantasyonunu analiz eden bir yöntemdir. Moleküllerin yerleştirilme hesaplamasındaki ilk adım, genellikle büyük bir biyolojik molekülden (protein, DNA veya RNA) oluşan hedef yapıyı elde etmektir. Bu nedenle yapıya dayalı ilaç keşfi için hesaplama araçları arasında çok önemli bir teknik olarak kurulmuştur (Torres vd., 2019). Bu *in silico* yaklaşımlar milyonlarca bileşiğin uygun bir zamanda sanal olarak taranmasını sağlamak ve ilacın ilk maliyetlerini azaltarak istenen ilaç adaylarını bulma şansını artırmaktadır. Şu anda, çoğu yapı tabanlı ve ligand tabanlı yaklaşımlar olarak sınıflandırılan ilaç keşif görevlerini kolaylaştırmak için çeşitli moleküler modelleme teknikleri mevcuttur. Yapıya dayalı yöntemler, ilgilenilen hedefin 3 boyutlu yapısının bilgisinden elde edilen bilgilere dayanmaktadır. Belirli bir hedefe yönelik ligandların yapısal ve elektronik tamamlayıcılığına göre molekül veri tabanlarının sıralanmasına izin vermektedir (Şekil 2.46). Bu bağlamda, moleküler yerleştirme moleküller ve biyolojik hedefler arasında meydana gelen etkileşimleri tahmin etmeye yardımcı olan yöntem olarak bilinmektedir. Bu işlem genellikle, ilk önce bir reseptör içindeki bir ligandın moleküler oryantasyonunu tahmin ederek ve ardından bir puanlama fonksiyonunun kullanımı yoluyla tamamlayıcılıklarını tahmin ederek gerçekleştirilmektedir (Pinzi ve Rastelli, 2019).



Şekil 2.46. Moleküler doklama yaklaşımının temeli (Torres vd., 2019)

3. MATERYAL VE METOT

Tez çalışmasının temel amacı, fullerene C₆₀'ın meme kanseri üzerindeki koruyucu ve önleyici etkisinin *in vivo*, *in vitro* ve *in silico* analizlerle belirlenmesidir. *In vivo* çalışmalar için Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde ratlara 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA) verilerek meme kanseri oluşturulmuş ve bir nanopartikül olan fulleren C₆₀'ın, normal ve meme kanserli dokularda kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α ve p38α (MAPK) proteinlerinin ekspresyonlarına, meme doku malondialdehit (MDA), kan doku plazma MDA, glutatyon (GSH), katalaz aktivitesi (CAT) ve total protein seviyesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca normal ve meme kanserli dokular histopatolojik açıdan değerlendirilmiştir. *In vitro* analizlerde ise; hücre canlılığı WST-1 (2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) testi ile oksidatif hasar ise reaktif oksijen türleri (ROS) analizi ile belirlenmiştir. *In silico* analizlerde ise kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α ve COX-2 gibi transkripsiyon faktörleri ile fulleren C₆₀ nanopartikülünün bağlanma afiniteleri ve meme kanserine karşı aktivitesi belirlenmiştir. Ayrıca, sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel analizlerden yararlanılmıştır.

3.1. Meme Dokusu *In Vivo* Analizler

3.1.1. Tez Çalışmasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasının western blot aşamasında kullanılan primer antikorlar (anti kaspaz-3 sc-7272, anti Bcl-2 sc-7382, anti Nrf-2 STJ94554, anti NF-κB Biolegend Cat: 622602 Lot: B292203, anti TNF-α sc-52716, anti COX-2 EAB-70031, anti p53 STJ94890, anti IL-6 sc-28343, IL-1α sc-12741, p38α (MAPK) sc-81621, anti-aktin sc-8432 ve sekonder antikor (sc-516102, Ig (G) HRP sekonder antibody Lot: 201117-84 Part number: R-05072-500) Santa Cruz Biotechnology (Almanya), Elabscience (ABD), Advansta (ABD), St John's Laboratory (İngiltere) ve Biolegend (ABD) tarafından temin edilmiştir. Fulleren C₆₀ (Cat: BD131619 Lot: BNL330 CAS: 99685-96) ve 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA) (Lot: SLCB7773 CAS: 57-97-6) Sigma-Aldrich (Almanya)'dan temin edilmiştir. Bu doktora tez çalışmasının deneysel analizlerinde kullanılan tüm kimyasallar Sigma-Aldrich (Almanya), Bio-Rad (ABD), BioShop (Kanada) ve Merck (ABD)'ten temin edilmiştir.

3.1.2. Hayvan Materyali ve Araştırma Grupları

Çalışmamızın *in vivo* bölümü, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 13.02.2019 toplantı tarihli, 2019/14 protokol numaralı, 2019/03 toplantı sayısı ve 33 karar nolu izni ile Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) yürütülmüştür. Araştırmada, sıçanlar canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde belirlenerek 4 gruba ayrılmıştır. Her grupta 15 adet olmak üzere toplam 60 adet Wistar albino (8 haftalık) dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlara günlük 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde bir aydınlatma periyodu uygulanmıştır. Gruplar: (i) Kontrol Grubu: Standart diyet ile beslenen, C₆₀ ve DMBA verilmeyen grup; (ii) C₆₀ Grubu: Standart diyet ile beslenen, DMBA verilmeyen fakat C₆₀ (1.7 mg/kg CA, oral gavaj) verilen grup; (iii) DMBA Grubu: Standart diyet ile beslenen ve DMBA (45 mg/kg CA, oral gavaj) verilen grup; (iv) C₆₀ ve DMBA Grubu: C₆₀ (1.7 mg/kg CA, oral gavaj) ve DMBA (45 mg/kg CA, oral gavaj) verilen grup. Canlı ağırlıklar çalışma boyunca haftalık olarak kaydedilmiştir. Yem ve su, çalışma süresince *ad libitum* olarak verilecektir. Tablo 3.1'de belirtildiği gibi çalışmamız 16 hafta boyunca devam etmiştir. Çalışmanın ilk 3 haftası boyunca DMBA grubu ve C₆₀ + DMBA grubuna belirttiğimiz dozajlarda DMBA uygulanmıştır. DMBA uygulanması 3 hafta boyunca devam etmiş ve haftada bir kez olmak üzere 45 mg/kg canlı ağırlığında oral gavaj yöntemiyle ayçiçeği ile birlikte enjekte edilerek gerçekleştirilmiştir. DMBA uygulanması devam ederken çalışmanın 2. haftasında C₆₀ uygulamasına başlanmıştır. C₆₀ grubu ve C₆₀ + DMBA grubundaki hayvanlara ikinci haftadan itibaren haftada beş kez oral gavaj yöntemiyle 1.7 mg/kg CA dozlarında C₆₀ verilmiş ve bu süre 16 haftaya kadar devam etmiştir. Kontrol grubu, C₆₀ grubu, DMBA grubu ve C₆₀ + DMBA grubunda bulunan hayvanların tamamı 16 hafta sonunda dekapite edilerek, meme dokusu örnekleri alınmıştır. Histopatolojik analizler için alınan meme dokusu örnekleri, içerisinde % 10'luk formaldehit bulunan özel kaplara konulmuş ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine gönderilerek uzman patalogumuz tarafından incelenmiştir.

Tablo 3.1. Araştırma grupları (n=15)

ARAŞTIRMA GRUPLARI	UYGULAMA	DENEME SÜRESİ
Kontrol Grubu (n=15)	Standart diyet ile beslenen, C ₆₀ ve DMBA verilmeyen grup	16 hafta
C₆₀ Grubu (n=15)	Standart diyet ile beslenen, DMBA verilmeyen fakat C ₆₀ (1.7 mg/kg CA, oral gavaj) verilen grup	16 hafta
DMBA Grubu (n=15)	Standart diyet ile beslenen ve DMBA (45 mg/kg CA) verilen grup	16 hafta
C₆₀ ve DMBA Grubu (n=15)	C ₆₀ (1,7 mg/kg CA) ve DMBA(45 mg/kg CA, oral gavaj) verilen grup	16 hafta

3.1.3. 7,12-Dimetilbenz [a] Antrasen (DMBA)'in Hazırlanması ve Uygulanması

45 mg/kg 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA) 0.5 ml ayçiçeği yağında çözülmüştür. Stok solüsyondan alınan DMBA sıçanlara canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde 4 gruba ayrıldıkları ilk günden başlanarak, 3 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere 45 mg/kg canlı ağırlığında oral gavaj yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Sheokand vd., 2019).

3.1.4. Fulleren C₆₀'ın Hazırlanması ve Uygulanması

0.8 mg/ml fulleren C₆₀ 1 ml zeytinyağında oda sıcaklığında karanlık ortamda bir hafta boyunca çözülmüştür. Elde edilen karışım 0.25 µm gözenekliliğe sahip bir millipor filtresi yardımıyla süzölmüştür. Stok solüsyonundan alınan fulleren C₆₀, hayvanlara ikinci haftadan itibaren haftada beş kez oral gavaj olarak 1.7 mg/kg CA dozlarında yapılmış ve çalışma 16 hafta boyunca devam etmiştir (Baati vd., 2012).

3.1.5. MDA Ölçümleri için Standart Eğri Çizimi

Günlük standart MDA stoklarından (1,1,3,3 tetramethoksipropan) 10 µl alınıp 100 ml saf suya tamamlanmıştır. Eğri çizimi için günlük standarttan saf suyla 40, 20, 10, 8, 5, 4 oranında seyreltme yapılarak 15, 30, 60, 75, 121, 151 n/mol derişiminde çalışma standartları hazırlanmıştır (Antmen, 2005). Ardından önceden bahsedilen MDA prosedürüne göre diğer işlemler yapılarak sonuçlar doku için nmol/g; plazma için nmol/ml olarak kaydedilerek standart eğri grafiğı çizilmiştir.

3.1.6. Plazma MDA Ölçümleri

Plazma MDA tayininde gruplardan 0.2 ml serum alınmıştır. Üzerine 0.8 ml fosfat tamponu, 0.025 ml BHT ve 0.5 ml % 30'luk trikloroasetik asit (TCA) eklenmiştir. Tüpler vortekslelendikten sonra 2 saat buzda bekletilmiştir. Ardından 2000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip süpernatanttan 1 ml alınarak başka bir tüpe aktarılmıştır. Üzerine 0.075 ml 0.1 M'lık etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ve 0.025 ml %1'lik tiyobarbitürik asit (TBA) ilave edilmiştir. Tüpler karıştırıldıktan sonra kaynar su banyosunda 15 dakika bekletilmiştir. Oda ısısında soğutulduktan sonra spektrofotometrede 532 nm'de absorbansları okunmuş ve sonuçlar nmol/ml olarak kaydedilmiştir (Sösuncu, 2015).

3.1.7. Meme Dokusu MDA Ölçümleri

Meme doku homojenatından 200 µl alınarak üzerine 800 µl fosfat tamponu ve 25 µl bütül hidroksi tolüen (BHT) ilave edilerek süspanse edilmiştir. Üzerine 500 µl % 30'luk trikloroasetik asit (TCA) ilave edilmiş ve vorteks yapılarak karışımı sağlanmıştır. Ardından -20 °C'de buzdolabında 2 saat süreyle bekletilmiştir. Daha sonra 15 dakika 2000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatantın 1 ml'si alınarak başka tüplere aktarılmıştır. Bu karışımın üzerine 75 µl etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) Na₂H₂O, 250 µl tiyobarbitürik asit (TBA) ilave edilerek vortekslenmiştir. Vorteks işlemi tamamlanan tüpler 15 dakika boyunca sıcak su banyosunda 90 °C bekletilmiştir. Su banyosundan çıkarılan tüpler oda ısısına getirilerek 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve sonuçlar nmol/g olarak hesaplanmıştır (Altınbaşak, 2019).

3.1.8. Glutatyon (GSH) Enzimi

Dokulardaki indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyeleri Ellman (1959) tarafından önerilen ditiyonitrobenzoik asit geri çevirim metodu olarak bilinen yöntemle göre yapılmıştır.

5,5'ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), sülfüdril bileşikleri tarafından redükte edilerek bir disülfid bileşiği olan sarı renkli kompleks oluşturulmuş ve bu sarı renkli bileşiğin optik dansitesi 412 nm dalga boyunda ölçülerek GSH seviyeleri saptanmıştır. Ayıraç olarak; Tris EDTA tamponu (0.2 mol/ml, pH: 8.9), trikloroasetik asit (TCA) ayıracı (% 10' luk), DTNB (0.01 mol/L) kullanılmıştır. Konsantrasyonu 1000 nmol/ml olan stok standart hazırlanıp, bu stok standarttan belli oranlarda dilüsyonlar yapılarak 25, 50, 100, 200 nmol konsantrasyonlarda çalışma standartları hazırlanmıştır. Homojenat +4 °C'de 45 dakika süreyle 3500 rpm'de santrifüj edilip üst faz kısmı alınmıştır. 0.5 ml üst faz kısmı ile 0.5 ml TCA çöktürülüp tekrar 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Ardından 0.1 ml DTNB eklenerek karıştırılıp 5 dakika oda sıcaklığında bekletilmiş ve 412 nm'deki absorbansları köre karşı okunarak belirlenmiştir (Ateşşahin, 2016).

3.1.9. Katalaz Enzimi Aktivite Tayini

Katalaz aktivitesi için iki tüp kör ve örnek tüpleri olarak alınmış ve kör tüpüne 2.8 ml 30 mM H₂O₂ ilave edilmiştir. Ardından 0.2 ml fosfat tamponu ilave edilerek seri bir şekilde çalkalandıktan sonra spektrofotometre yardımı ile 30 saniye aralıklarla 240 nm'de iki kez okunmuştur. Ayrıca, numune için kullanılan tüpe aynı miktarda 2.8 ml 30 mM H₂O₂ ilave edilmiş ve 0.2 ml serum eklenerek hızlı çalkalama işleminden sonra emilim 240 nm dalga boyunda spektrofotometrede sonuçlar okunmuştur. Okunan bu optik dansite farkından U/mg katalaz aktivitesi belirlenmiştir (Sösuncu, 2015).

3.1.10. Total Protein Yoğunluğu Ölçümleri

Total protein yoğunluğu Lowry protein deney kiti kullanılarak spektrofotometrede 650 nm'de (OD₆₅₀) dalga boyunda ölçümleri gerçekleştirildi (Aslan vd., 2017).

3.1.11. Western Blotlama Çalışması için Doku Homojenizasyonu

Meme doku örnekleri, küçük parçalara bölünerek cam homojenizatörde lizis tamponu (0.5 M Tris [pH: 8], etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), β-Merkaptoetanol, Fenil metil sülfonil florid [PMSF]) içerisinde parçalandı. Parçalanmış meme doku örnekleri 15000 rpm'de 45 dakika santrifüjlendikten sonra süpernatant kısmı alındı. Alınan örnek kullanılıncaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi (Aslan vd., 2020a).

3.1.12. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektforezi (SDS-PAGE)

SDS-PAGE, BIO-RAD Mini-PROTEAN®3 Cell jel elektforez sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve proteinleri ayırmak için kullanılan jel şu şekilde hazırlanmıştır (Laemmli, 1970).

Ayırma Jeli (Separating)’nin Hazırlanışı (% 12)

dH ₂ O	3.35 ml
1.5 M Tris HCl (pH: 8.8)	2.5 ml
% 10 SDS	100 µl
% 30 Akrilamid/Bis	4 ml
% 10 Amonyum Persülfat	75 µl
TEMED	15 µl

Yükleme Jeli (Stacking)’nin Hazırlanışı (% 4)

dH ₂ O	6.1 ml
0.5 M Tris HCl (pH: 6.8)	2.5 ml
% 10 SDS	100 µl
% 30 Akrilamid/Bis	1.3 ml
% 10 Amonyum Persülfat	60 µl
TEMED	12 µl

Hazırlanmış örneklerin kuyulara yüklenmesinden önce, eşit miktarda SDS-PAGE SAB boyası eklenerek 5 dakika kaynatılmış ve elektforez 30 mA akım uygulanarak gerçekleştirilmiştir (Laemmli, 1970). Elektforez uygulamasının hemen ardından Western blotlama aşamasına geçilmiştir.

3.1.13. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektforezi (SDS-PAGE) ve Western Blotlama Tekniği ile Kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κB, TNF-α, COX-2, p53, IL-6, IL-1α, p38α (MAPK) Proteinlerin Analizi

Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektforezi (SDS-PAGE) tekniği kullanılarak dokulara ait protein örnekleri % 12’lik jelde yürütülmüştür. Ardından bu proteinler western blotlama tekniği ile nitroselüloz membrana aktarılarak sentez oranlarına bakılmış (Laemmli, 1970) ve sonrasında ise protein seviyeleri yoğunluk belirleyici analiz sistemi ile ölçülmüştür (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA).

Western blotlama, BIO-RAD Mini-PROTEAN®3 Cell jel elektroforez sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve blotlama öncesinde SDS-PAGE ile proteinlerin jelde ayrılması sağlanmıştır. Nitroselüloz transfer membranı jel büyüklüğünde olacak şekilde kesilerek filtre kağıtlarıyla birlikte transfer tamponu içerisinde bekletilmiştir. Elektroforezin ardından jel de transfer tamponu içerisinde bekletilmiştir. Ardından western blota özgü kasetin kapağı açılarak alt tarafına filtre kağıdı konulmuş ve üzerine de jel yerleştirilmiştir (Aslan, 2011; Aslan vd., 2020b). Hava kabarcığı kalmamasına dikkat edilerek nitroselüloz membran ve tekrar bir filtre kağıdı yerleştirilerek kasetin kapağı kapatılmış ve elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Tankta transfer tamponu doldurulduktan sonra buz ünitesi yerleştirilmiş ve tankın içine ısının düzenli dağılması için manyetik karıştırıcı konulmuştur. Sonrasında güç kaynağına bağlanarak 250 mA'da 90 dakika akım verilmiştir. Blotlama sonrasında membran, PBS yıkama solüsyonu (PBS Tween-20) ile 15 dakika yıkanandıktan sonra süt tozu içerisinde 4 °C'de bir gece bloklama işlemi yapılmıştır. Bloklamadan sonra 90 dakika oda ısısında bekletilmiş ve 1/500-1/1000 oranında seyreltilmiş primer antikor ilave edilmiştir. Yine 90 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 15 dakika PBS çalışma solüsyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. 1/1000-1/3000 oranında seyreltilmiş sekonder antikor ilave edilmiş ve 90 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Yine aynı şekilde PBS çalışma solüsyonu ile 15 dakika yıkanarak yıkama işlemi yapılmıştır. Ardından 3,3'-diaminobenzidin (DAB, Amresco) hazırlama aşamasına geçilerek son hacim 40 ml saf suyla tamamlanacak şekilde 4 tablet (20 mg) DAB, 1.33 ml 1 M Tris (pH: 6.8), % 30'luk 40 µl H₂O₂ içerisinde bantlar belirgin hale gelinceye kadar bekletilmiştir. Son işlem olarak, dH₂O içerisinde alınarak reaksiyon durdurulmuştur (Aslan, 2011; Aslan vd., 2020b).

3.1.14. Western Blotlama ile Protein Ekspresyon Düzeylerinin Belirlenmesi

SDS-PAGE İçin 5x Tank (Yürütme) Tamponu (5x Running Buffer)

0.025 M Trizma Base	15 g/ml
0.192 M Glisin	72 g/ml
% 0.1 SDS	5 g/l
dH ₂ O ile 1x Running buffer'a seyreltilerek çalışma solüsyonu hazırlandı.	

SDS-PAGE İçin Örnek Uygulama Tamponu (SAB: Sample Amplification Buffer)

% 10 SDS	1 g/10 ml
% 50 M Tris HCl (pH: 6,8)	5 ml/10 ml
% 10 Gliserol	1 ml/10 ml
% 2.5 2-Merkaptoetanol	0.25 ml/10 ml

% 0.05 Bromofenol Mavisi	0.005 g/10 ml
% 2 DTT	0.2 g/10 ml
dH ₂ O ile 10 ml'ye tamamlandı.	

SDS-PAGE Sonrası Protein Boyama Solüsyonu

% 0.1 Commassie Brilliant Mavisi	0.1 g/100 ml
% 40 Metanol	40 ml/100 ml
% 10 Glasiyal Asetik Asit	10 ml/100 ml
dH ₂ O ile 100 ml'ye tamamlandı.	

SDS-PAGE Sonrası Boya Giderici (Destaining) Solüsyon

% 5 Metanol	5 ml/100 ml
% 7 Asetik Asit	7 ml/100 ml
dH ₂ O ile 100 ml'ye tamamlandı.	

Western Blot Transfer Tamponu 5X

Glisin	4.3 g/300 ml
Trizma Base	5.81 g/300 ml
Metanol	75 ml/300 ml
dH ₂ O ile 300 ml'ye tamamlandı.	

PBS (Phosphate Buffered Saline) 9X

1.45 M NaCl	84.74 g/l
0.075 M Na ₂ HPO ₄ .12 H ₂ O	26.8 g/l
0.025 M NaH ₂ PO ₄ .12 H ₂ O	3.9 g/l

PBS Tween-20

PBS	1000 ml
Tween-20	2 ml

Süt Tozu

Bloklama solüsyonu olarak % 5'lik süt tozu kullanıldı.

3.1.15. Western Blotlama Sonrasında Nitroselüloz Membranda Protein Görüntüleme Solüsyonu

1 M Tris (pH: 6.8)	1.33 ml/40 ml
3,3'-Diaminobenzidin (DAB) tablet	4 tablet
% 30 H ₂ O ₂	40 µl/40ml
dH ₂ O ile 40 ml'ye tamamlandı.	

Western blotlama, BIO-RAD Mini-PROTEAN®3 Cell jel elektroforez sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Blotlama öncesinde SDS-PAGE ile proteinlerin jelde ayrılması sağlanmış ve jel büyüklüğünde olacak şekilde nitroselüloz transfer membranı kesilmiştir. Filtre kağıtlarıyla beraber transfer tamponu içerisinde bekletilmiş ve elektroforezin hemen ardından jel de transfer tamponu içerisinde bekletilmiştir. Sonrasında western blota özgü kasetin kapağı açılarak alt tarafına filtre kağıdı ve onun üzerine de jel yerleştirilmiştir. Hava kabarcığı kalmamasına dikkat edilerek nitroselüloz membran ve tekrar bir filtre kağıdı yerleştirilerek kasetin kapağı kapatılmış ve elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Tanka buz ünitesi de yerleştirildikten sonra transfer tamponu doldurularak güç kaynağına bağlanarak 250 mA'da 90 dakika akım verilmiştir. Isının düzenli dağılması amacıyla, blotlama manyetik karıştırıcı üzerinde yapılmıştır. Blotlama sonrasında membran, PBS yıkama solüsyonu (PBS Tween-20) ile 15 dakika yıkanmıştır. 4 °C'de bir gece süt tozu içerisinde bloklama işlemi yapılmış ve bloklamadan sonra 90 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Daha sonra 1/500 oranında seyreltilmiş primer antikor (kaspaz-3 sc-7272, Bcl-2 sc-7382, Nrf-2 STJ94554, NF-κB Biolegend Cat: 622602 Lot: B292203, TNF-α sc-52716, COX-2 EAB-70031, p53 STJ94890, IL-6 sc-28343, IL-1α sc-12741, p38α (MAPK) sc-81621, Beta aktin sc-8432) ilave edilmiştir. Yine 90 dakika oda ısısında bekletilmiştir. 15 dakika PBS çalışma solüsyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiş ve 1/1000 oranında seyreltilmiş sekonder antikor (sc-516102, Ig (G) HRP sekonder antibody Lot: 201117-84 Part number: R-05072-500) ilave edilmiştir. 90 dakika oda ısısında bekletildikten sonra yine aynı şekilde PBS çalışma solüsyonu ile 15 dakika yıkanmıştır. Yıkama işleminin ardından son hacim 40 ml saf suyla tamamlanacak şekilde 4 tablet (20 mg) 3,3'-Diaminobenzidin (DAB, Amresco), 1,33 ml 1 M Tris (pH: 6.8), % 30'luk 40 µl H₂O₂ içerisinde bantlar belirgin hale gelinceye kadar bekletilmiştir. Ardından dH₂O içerisine alınarak reaksiyon durdurulmuştur (Aslan, 2011; Arslan, 2019).

3.1.16. DNA Hasarı Analizi

Apoptozis olayı sırasında DNA'yı 200 baz çiftlik parçalara ayırarak kırılmalar meydana getiren endonükleaz enzimi, apoptozisin önemli bir işareti olan merdiven görüntüsünü meydana getirmektedir. Oluşan bu görünüm DNA agaroz jel elektroforezinde (Thermo EC-Mini Cell, EC 320) görüntülenmiştir. Dokularda Qiagen genomik DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA, Tris-EDTA solüsyonunda çözülerek agaroz jel elektroforezinde % 1'lik jelde yürütülmüştür. Ardından DNA bantlarının görüntüsü alınarak gruplar arasındaki farklılık ve benzerlikler belirlenmiştir (Aslan, 2011).

3.1.17. Meme Dokusundan DNA İzolasyonu

Meme dokusunda Qiagen genomik DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonu şu aşamalarla gerçekleştirilmiştir (Qiagen, QIAamp® Genomic DNA Buffer Set, Cat. No. 19060, Lot No. 124112150, ABD):

- 1- 25 mg meme dokusu alınarak küçük parçalara ayrılarak 1,5 ml'lik santrifüj tüpüne konulur. Üzerine 180 µl doku lizis tamponu (Tissue Lysis Buffer – ATL) eklenir.
- 2- 20 µl Proteinaz-K eklenerek vortekslenir. 55 °C'de meme dokusu eriyinceye kadar (1-3h) inkübe edilir.
- 3- 20 µl RNAaz solüsyonu ilave edilerek vortekslenir.
- 4- 200 µl lizis tamponu (Lysis Buffer – AL) eklenerek 15 saniye darbeli vorteksleme yapılır. Ardından 70 °C'de 10 dakika inkübe edilir.
- 5- 200 µl etanol ilave edilip 15 saniye vortekslenir. Elde edilen karışım spin kolona aktarılarak kapağı kapatılır. 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirilir. Spin kolon çıkarılarak temiz bir collection tüpe aktarılır. Altta kalan kısım atılır (Aslan, 2011; Can, 2014).
- 6- 500 µl yıkama tamponu (Wash Buffer-1 - AW1) spin kolona ilave edilerek kapağı kapatılır. 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj işemi tekrarlanır. Spin kolon alınarak collection tüp atılır, temiz bir collection tüpe bırakılır.
- 7- Spin Kolona 500 µl yıkama tamponu (Wash Buffer-2 – AW2) eklenir ve 14000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilir.

8- Spin Kolon 1,5 ml eppendorf tüpe bırakılır. Spin Kolon içerisine 200 µl Elüsyon tamponu (Elution Buffer - AE) veya distile su bırakılır. Oda sıcaklığında 1 dakika beklenir. 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilir.

9- 8. basamaktaki işlem tekrarlanır (Aslan, 2011; Can, 2014).

3.1.18. Histopatolojik Analizler

Araştırma 16 hafta sürmüş ve 16 haftanın sonunda hayvanlar anestezi altında dekapite edilerek meme dokular alınmıştır. Dokulardan alınan kesitlerin tümör insidansı, hacmi ve yayılımı histopatolojik incelemeye alınmıştır. Histopatolojik inceleme kısmında, her bir sıçandan alınan meme dokusu örneği histolojik inceleme için hemen % 20’lik nötral tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edilmiştir. Daha sonra yavaş yavaş dehidrate edilip parafine gömülmüştür. Parafin bloklar standart işlemlere uygun olacak şekilde 5 µM’lik kesitler halinde kesilerek hematoksilin- eosin boyası ile boyanmıştır. Her bir meme dokusu lamı için minimum 10 alan ışık mikroskopunda incelenmiştir. Değişimin şiddetini belirlemede kullanılan derecelendirme sistemi: (-): yok, (+): hafif derece hasar, (++) : orta derece hasar, (+++) : şiddetli hasar olarak belirlenmiştir (Timurkaan, 2010; Aslan, 2011).

3.2. *İn Vitro* Analizler

Fulleren C₆₀ (99.5%), Sigma- Aldrich (St. Louis, MO) firmasından temin edildi. WST-1 (2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) hücre canlılık testi Boster Biological Technology Co., Ltd firmasından satın alındı. DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) bazal medium, fetal sığır serumu (Fetal Bovine Serum; FBS), penisilin ve streptomisin karışımı Gibco’dan (Amerika Birleşik Devletleri, ABD) satın alındı.

3.2.1. Hücre Kültür Koşulları

Bu çalışmada, Dr. Artem A. Tykhomyrov (Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukrayna) tarafından temin edilen insan meme kanseri hücre hattı (MCF-7) kullanılmıştır. MCF-7 hücrelerinin kültüründe kullanılan besiyerinin temel içeriği Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) besiyerinde bazal mediumu, % 10 fetal sığır serumu (FBS) ve % 1 penisilin/streptomisin oluşturmuştur. Hücreler, steril ortamda kültüre edilmiş ve karbondioksitli inkübatörde (% 5 CO₂ ve 37 °C sıcaklık) çoğaltılmıştır. Hücrelerin kültüre alınması ve sonrasında yapılan tüm çalışmalarda Good Cell Culture Practices (GCCP) standartları göz önüne alınarak gerçekleştirilmiştir (Yıldırım, 2018b).

Bu çalışmada ATCC'den (American Type Cell Culturing) temin edilen normal (MCF-10A veya RPEI) ve meme kanseri (MCF-7 veya MDA-MB-231) hücre hatları kullanılmıştır. Öncelikle hücreler, % 10 FBS, 64 µg/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisin ile desteklenen DMEM/F12 besiyerinde % 5 CO₂ içeren nemli 37 °C'lik hücre kültür inkubatöründe çoğaltılmıştır (Yıldırım, 2018b).

3.2.2. Hücrelerin Flasklara Ekilmesi

Hücreler % 5 CO₂'li inkübatörde 37 °C'de 75 cm²'lik hücre kültür flasklarında yeterli sayıda çoğaltıldıktan sonra her bir flasktan eski medium aspire edilerek uzaklaştırılmıştır. Ölü hücreleri flasktan uzaklaştırabilmek için her flaska 5 ml PBS eklenip, hücrelerin PBS ile tamamen yıkanması sağlandıktan sonra eklenen PBS aspire edilerek ortamdan uzaklaştırılması sağlanmıştır. Hücreleri kaldırmak için her flaska 1 ml tripsin-EDTA enzimi eklenerek % 5 CO₂ atmosferli inkübatörde 3 dakika inkübe edilip, hücrelerin yeterli derecede kalktığı belirlendikten sonra her flaska 10 ml Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), Fetal Sığır Serum (FBS), penisilin/streptomisin mediumu ekleyip tripsin enziminin etkisi inaktif hale getirilmiştir. Her flasktaki sıvının tamamı otomatik pipetle çekilerek 15 ml falkon tüpüne eklenmiştir. Falkon tüpteki sıvı 1400 rpm'de 4 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı uzaklaştırılmıştır. Hücrelerin üzerine 5 ml DMEM medium ilave edilmiş ve hücrelerin mediumla iyice karışması sağlanmıştır. Hücre sayımı için falkon tüpten mikropipet kullanılarak 100 µl örnek alınmıştır. Ependorf tüpe konulduktan sonra üzerine 100 µl tripan blue eklenip iyice karışması sağlanmıştır (Yıldırım, 2018b).

3.2.3. Hücre Canlılık Deneyi

Hücre canlılığı analizi, hücrelerdeki dehidrogenaz etkinliğini belirlemek için kullanılan kolorimetrik bir yöntemdir. Fulleren C₆₀'ın hücre canlılığı üzerine etkilerini belirlemek amacıyla, kültüre edilen MCF-7 hücreleri, 96 kuyucuklu plakalara, 1x10³ (her bir kuyucukta) hücre olacak şekilde ekilmiştir. Hücrelerin, 96 kuyucuklu plakalara yüzeye adezyonunu sağlaması için, GCCP standartlarına uygun, nemli CO₂ (% 5) inkübatöründe gece boyunca inkübasyonu sağlanmıştır. Akabinde hücreler, 0.1, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 mg/ml C₆₀ ile tedavi edilmiştir. Sürecin tamamlanmasının ardından WST-1 (2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) kiti üretici firmasının geliştirdiği protokol uyarınca besiyeri ortamdan uzaklaştırılmış ve her kuyucuğa 10 µl WST-1 solüsyonu ve DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) besiyeri ile 100 µl tamamlanarak kuyucuklara aktarılmıştır (Yıldırım, 2018b).

96 kuyucuklu plakalar ışık ile temas etmesi önlenmiş ve 120 dakika süre ile 37 °C'lik CO₂ (% 5) inkübatöründe bekletilmiştir. İnkübasyonun ardından ELISA (Spectra Max 384 Plus) okuyucu ile 490 nm'de absorbansları ölçülmüştür (Yıldırım, 2018b).

3.3. *In Silico* Analizler

3.3.1. Moleküler Doklama Çalışmaları

Fulleren C₆₀'ın kansere karşı uygulanan *in vitro* testlerini doğrulamak üzere *in silico* araçlar uygulanmıştır. Autodock4 ve Autodock Vina yazılımları ile moleküler doklama çalışmaları ile fulleren C₆₀'ın antikanser aktivite potansiyeli değerlendirilmiş ve sonuçlar detaylı olarak paylaşılmıştır. Fulleren C₆₀'ın daha önce tanımlanmış veya tahmin edilmiş ilgili kanser makromoleküllerinin aktif bölgesi ile etkileşimleri *in silico* çalışmalar ile ayrıntılı olarak sunulmuştur. Ligand fulleren C₆₀'ın enerji minimizasyonu Windows 10 işletim sistemi üzerinde ChemOffice kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir makromolekülün aktif bölgesi için daha önce hesaplanan veya belirlenen bölgelere uygun şekilde, ızgara kutusu farklı Å³ boyutu ve düzenli 0,375Å boşluk olarak merkezlenmiştir. Makromoleküllerin Pdb dosyaları protein data bankdan alınmış (<https://www.rcsb.org/>) ve Maestro (Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020) kullanılarak değiştirilerek optimize edilmiştir. Tüm makromoleküller için standart ayarlar kullanılarak 50 çalışma yapılmış ve Lamarckian Genetik Algoritma tercih edilmiştir. Docking skorları hem AutoDock 4.2 hem de AutoDock Vina yazılımları kullanılarak elde edilmiştir. Doklama programını valide etmek için, bazı kokristalize ligandlar makromoleküllerin hedef bölgeleri üzerine yeniden doklanmış ve makromoleküllerdeki bazı mevcut ligandlar için RMSD değerleri birden küçük (<1) olarak belirlenmiştir (Morris vd. 2009; Trott ve Olson, 2010).

3.4. İstatistiksel Analizler

Bu tez çalışması kapsamında *in vivo* analizlerin istatistiksel hesaplamaları SPSS 22 paket programında varyans analizi aracılığıyla değerlendirilmiştir. Gruplar içi farklılıkları belirlemek için One-Way ANOVA, *Post Hoc* Tukey, LSD ve Duncan testleri uygulanmıştır. *In vitro* analizler ise GraphPad Prism 5 Project programında varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Gruplar içi farklılıklar One-Way ANOVA *Post Hoc* Tukey testleri ile belirlenmiştir. İstatistiksel analizlerin güvenilirliği açısından ölçümler en az 3 kez tekrarlanmış ve değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

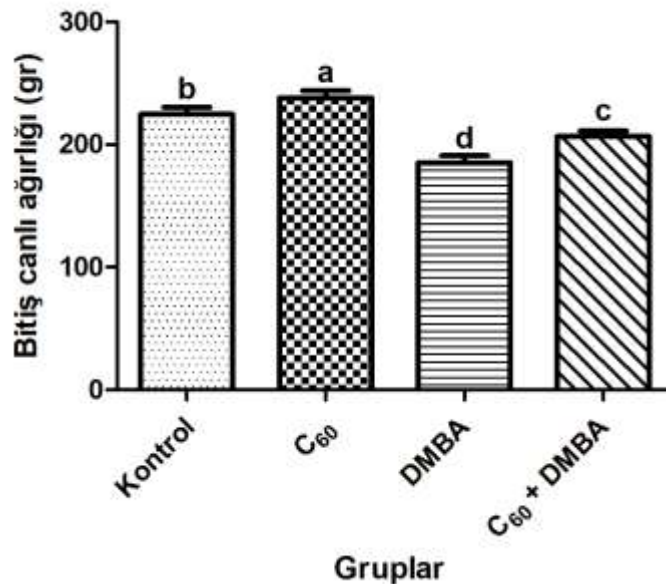
Sıçanlarda DMBA uygulaması ile oluşturulan meme kanserine karşı fulleren C₆₀ nanopartikülünün etkisi moleküler biyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik analizlerle değerlendirilmiştir. Deneysel analizler sonucunda elde edilen veriler istatistiksel olarak yorumlanarak tablo ve şekillerle detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

4.1. Canlı Ağırlık Değişimi

Tablo 4.1. Deney gruplarında başlangıç ve bitiş canlı ağırlıkları

Gruplar	Başlangıç Canlı Ağırlığı (G)	Bitiş Canlı Ağırlığı (G)
Kontrol	165.02	224.60 ± 3.00 ^a
C ₆₀	167.86	238.00 ± 3.00 ^a
DMBA	170.60	185.10 ± 1.00 ^c
C ₆₀ + DMBA	173.06	205.03 ± 2.00 ^b

a-c: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir (p<0.05). One-Way ANOVA Post Hoc LSD Testi



Şekil 4.1. Deney gruplarında görülen bitiş canlı ağırlık oranları

a-d: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir (p<0.05)



Şekil 4.2. Deneysel analizlerde kullanılan hayvan grupları

Deney gruplarında başlangıç canlı ağırlıkları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı ancak bitiş canlı ağırlıkları grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir. Deney grupları arasındaki ağırlık artışı kontrol grubunda en yüksek iken DMBA grubunda ise en düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. Ancak, DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda istatistiksel anlamda önemli bir ağırlık artışının olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.2).

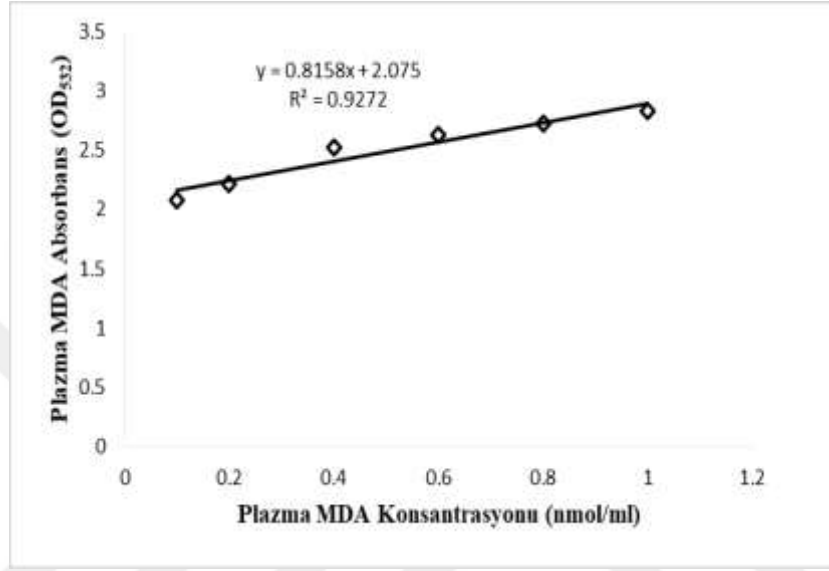
4.2. Meme Dokusu ve Plazma MDA Seviyeleri

Tablo 4.2. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu MDA seviyeleri

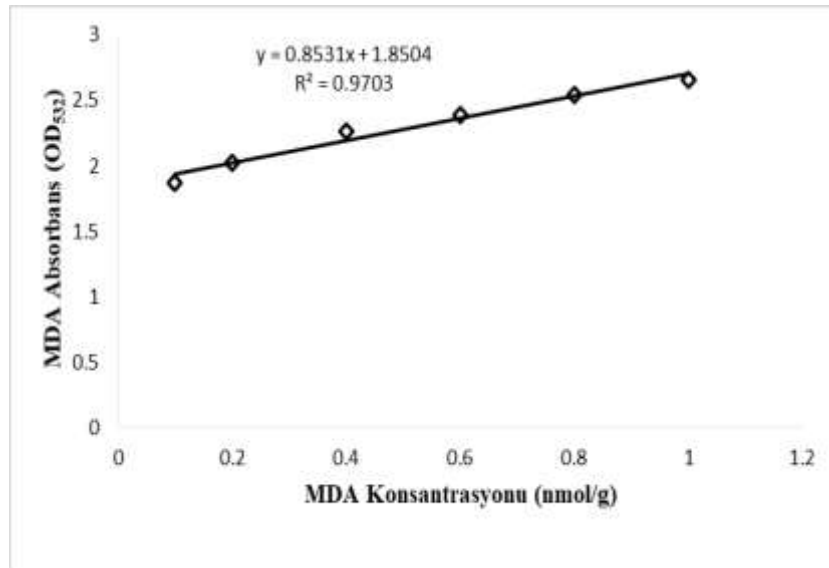
Gruplar	Kontrol	C ₆₀	DMBA	C ₆₀ + DMBA
Plazma MDA (nmol/ml)	18.66 ± 1.00 ^c	18.61 ± 2.00 ^c	23.81 ± 3.00 ^a	20.83 ± 2.00 ^b
Meme Dokusu MDA (nmol/g)	81.10 ± 1.00 ^c	72.20 ± 2.00 ^d	117.40 ± 3.00 ^a	104.70 ± 2.00 ^b

a-d: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* LSD Testi

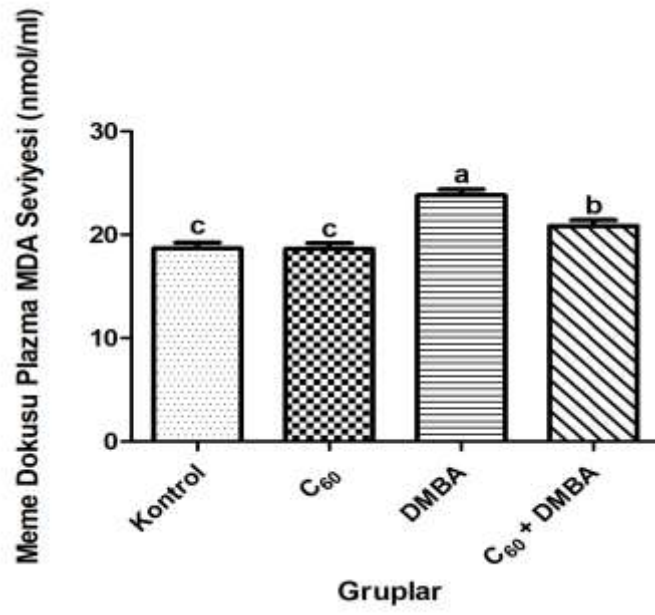
Meme dokusunda MDA hesaplama işlemi $x = (y - 1,8504) / 0,8531$ şeklinde yapılmış olup ‘y’ değeri spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda ölçülmüş MDA değeridir ($y = 0.8531x + 1.8504$). Plazma MDA hesaplama işlemi $x = (y - 2,075)/0,8158$ şeklinde yapılmış olup ‘y’ değeri spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda ölçülmüş MDA değeridir ($y = 0.8158x + 2.075$). Elde edilen bu verilere göre MDA standart eğrisi çizilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.3, Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Plazma MDA standart eğrisi

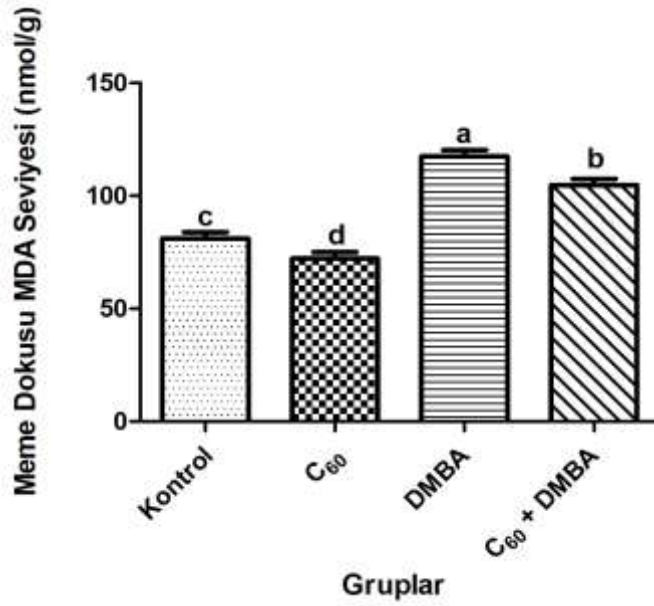


Şekil 4.4. Meme dokusu MDA standart eğrisi



Şekil 4.5. Deney gruplarında plazma MDA seviyelerinin karşılaştırılması

a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p<0.05$)



Şekil 4.6. Deney gruplarında meme dokusu MDA seviyelerinin karşılaştırılması

a-d: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p<0.05$)

Deney gruplarının hem plazma hem de meme dokusuna ait verileri Tablo 4.2’de verilmiştir. Elde edilen veriler incelendiğinde C₆₀ uygulanan gruplarda MDA seviyesi azalırken, DMBA uygulanan gruplarda MDA seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Meme dokusunda ve plazmada, kontrol grubuna kıyasla DMBA uygulanan her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. C₆₀ uygulanan gruplarda ise MDA seviyelerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (p<0.05) (Tablo 4.2, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6).

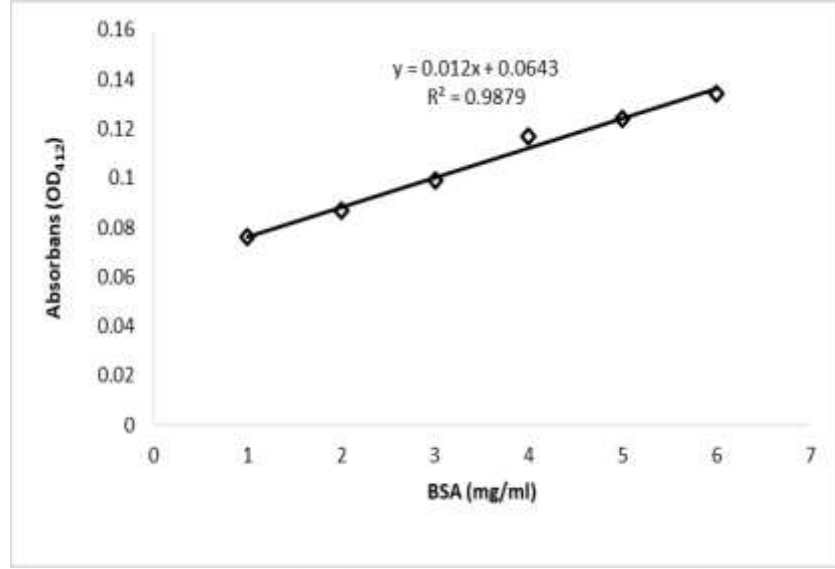
4.3. Meme Dokusu Glutasyon (GSH) Seviyeleri

Tablo 4.3. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu GSH seviyeleri

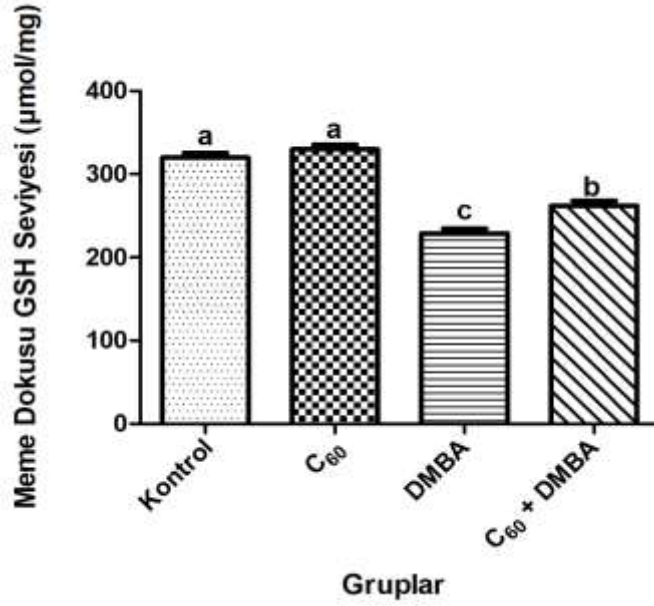
Gruplar	Meme Dokusu GSH (µmol/mg)
Kontrol	319.75 ± 2.00 ^a
C₆₀	329.75 ± 2.00 ^a
DMBA	228.91 ± 1.00 ^c
C₆₀ + DMBA	262.25 ± 2.00 ^b

a-c: Sütunlarda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir (p<0.05). One-Way ANOVA *Post Hoc* LSD Testi

Meme dokusunda GSH hesaplama işlemi $x = (y - 0,0643) / 0,012$ şeklinde yapılmış olup ‘y’ değeri spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda ölçülmüş GSH değeridir ($y = 0,012x + 0,0643$). Elde edilen bu verilere göre GSH standart eğrisi çizilmiştir. Tablo 4.3’deki veriler incelendiğinde, meme dokusundaki GSH seviyelerinin, DMBA uygulanan gruplara kıyasla C₆₀ uygulanan gruplarda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo 4.3, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8).



Şekil 4.7. GSH standart eğrisi



Şekil 4.8. Deney gruplarında meme dokusu plazma GSH seviyelerinin karşılaştırılması

a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$)

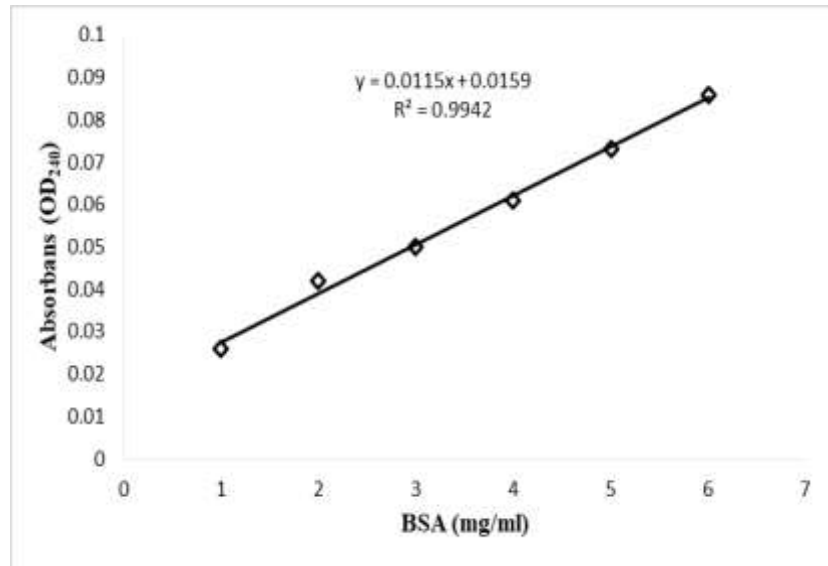
4.4. Meme Dokusu Katalaz Aktivitesi (CAT) Seviyeleri

Tablo 4.4. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu katalaz seviyeleri

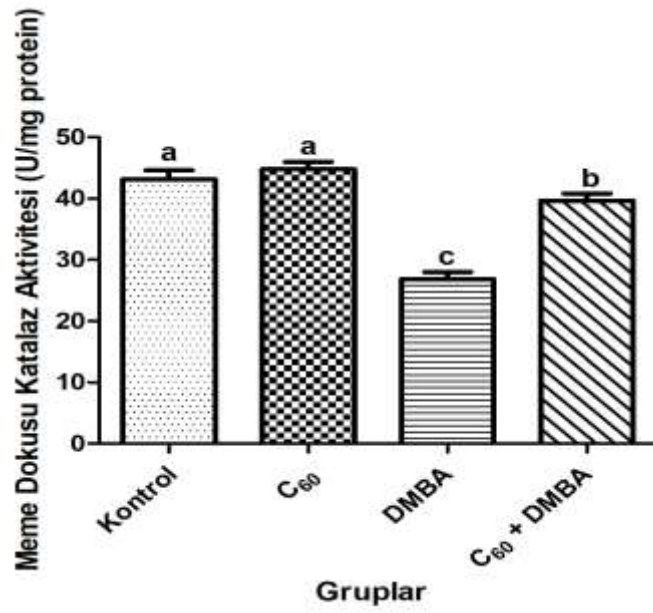
Gruplar	Meme Dokusu Katalaz Aktivitesi (u/mg)
Kontrol	43.48 ± 2.00 ^a
C ₆₀	44.79 ± 2.00 ^a
DMBA	26.87 ± 1.00 ^c
C ₆₀ + DMBA	39.66 ± 2.00 ^b

a-c: Sütunlarda farklı harf taşıyan gruplar arası fark önemlidir (p<0.05). One-Way ANOVA *Post Hoc* LSD Testi

Meme dokusunda CAT hesaplama işlemi $x = (y - 0,0159) / 0,0115$ şeklinde yapılmış olup 'y' değeri spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda ölçülmüş GSH değeridir ($y = 0,0115x + 0,0159$). Elde edilen bu verilere göre CAT standart eğrisi çizilmiştir. Tablo 4.4'deki veriler incelendiğinde, meme dokusundaki katalaz aktivitesi ölçüm sonuçlarının, DMBA uygulanan gruplara kıyasla C₆₀ uygulanan gruplarda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo 4.4, Şekil 4.9 ve Şekil 4.10).



Şekil 4.9. Katalaz aktivitesi standart eğrisi



Şekil 4.10. Deney gruplarında meme dokusunun katalaz aktivitesi ve karşılaştırılması

a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$)

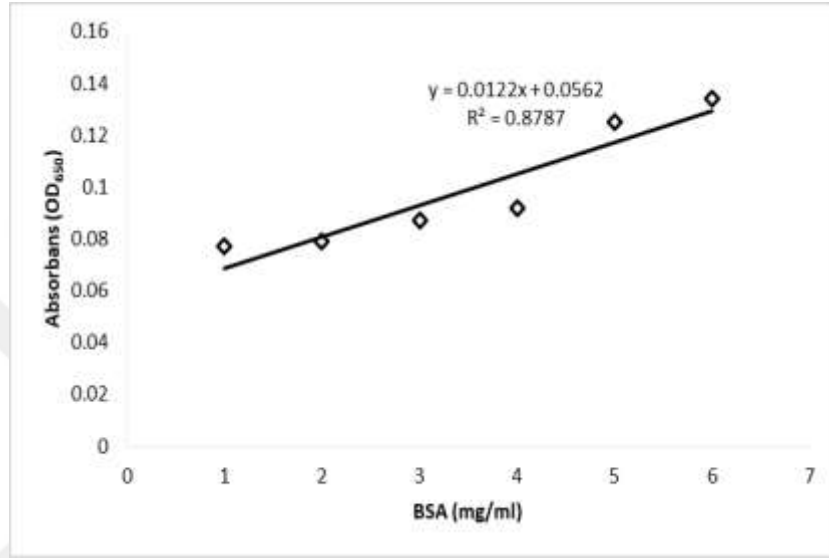
4.5. Meme Dokusu Total Protein Yoğunluğu Seviyeleri

Tablo 4.5. Deney gruplarından elde edilen meme dokusu total protein yoğunluğu seviyeleri

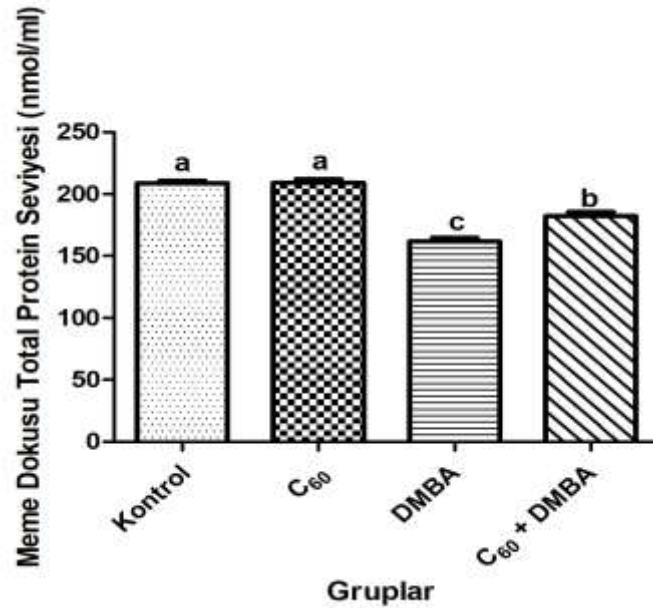
Gruplar	Meme Dokusu Total Protein Yoğunluğu Seviyesi (nmol/ml)
Kontrol	208.91 ± 2.00 ^a
C ₆₀	209.00 ± 2.00 ^a
DMBA	161.78 ± 1.00 ^c
C ₆₀ + DMBA	182.77 ± 2.00 ^b

a-c: Sütunlarda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* LSD Testi

Meme dokusunda total protein hesaplama işlemi $x = (y - 0,0562) / 0,0122$ şeklinde yapılmış olup ‘y’ değeri spektrofotometrede 650 nm dalga boyunda ölçülmüş GSH değeridir ($y = 0,0122x + 0,0562$). Elde edilen bu verilere göre CAT standart eğrisi çizilmiştir. Tablo 4.5’deki veriler incelendiğinde, meme dokusundaki total protein ölçüm sonuçlarının, DMBA uygulanan gruplara kıyasla C₆₀ uygulanan gruplarda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 4.5, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12).



Şekil 4.11. BSA standart grafiği

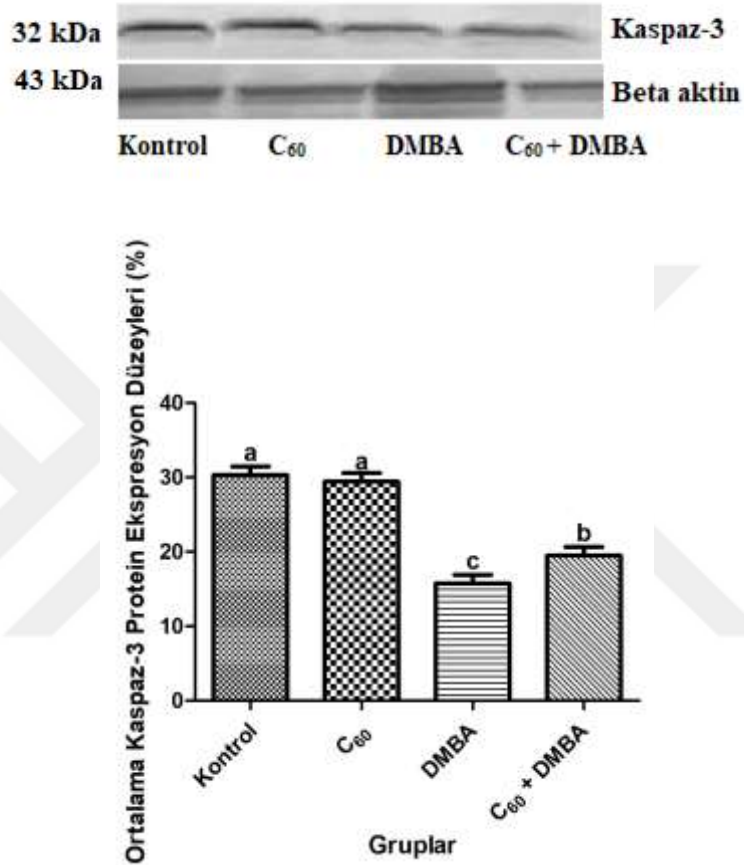


Şekil 4.12. Meme dokusunun total protein yoğunluğu seviyesi

a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$)

4.6. Kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, p53, IL-6, IL-1 α ve p38 α (MAPK) Proteinlerinin Ekspresyon Düzeyleri

4.6.1. Kaspaz-3 Protein Ekspresyon Düzeyleri

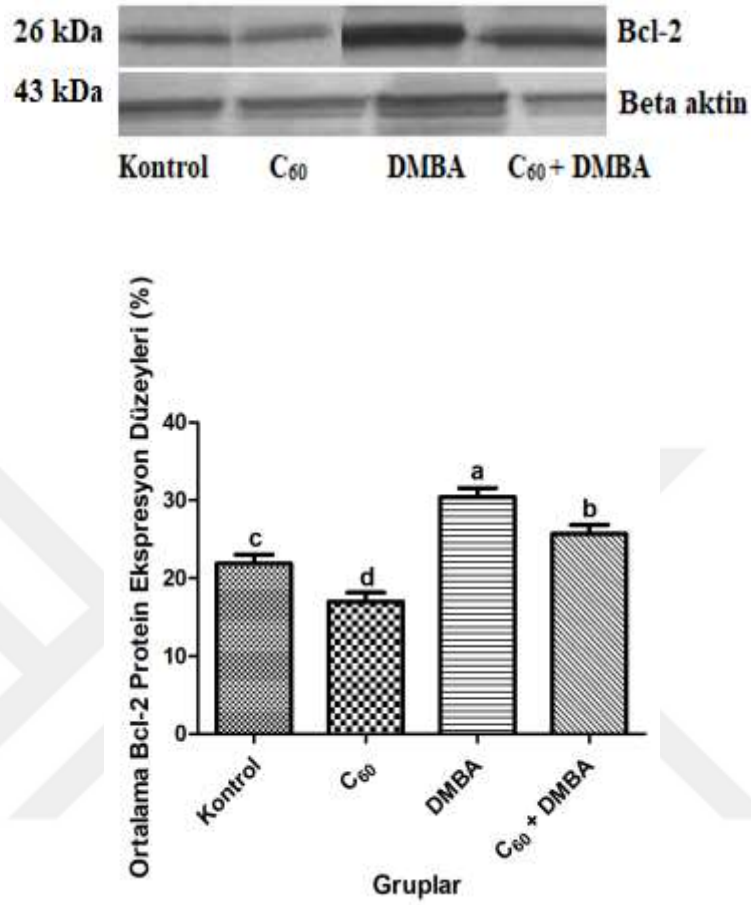


Şekil 4.13. Deney gruplarında kaspaz-3 protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

Apoptotik özelliğe sahip kaspaz-3 protein ekspresyon sonuçları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Kaspaz-3 protein ekspresyon düzeyinin DMBA uygulanan gruplara kıyasla C₆₀ uygulanan gruplarda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.13). Bu sonuçlara bağlı olarak, fulleren C₆₀ nanopartikülünün kaspaz-3 protein ekspresyonunu arttırıcı yönde etkileyerek meme kanserine karşı etkili koruma sağladığını söyleyebiliriz.

4.6.2. Bcl-2 Protein Ekspresyon Düzeyleri

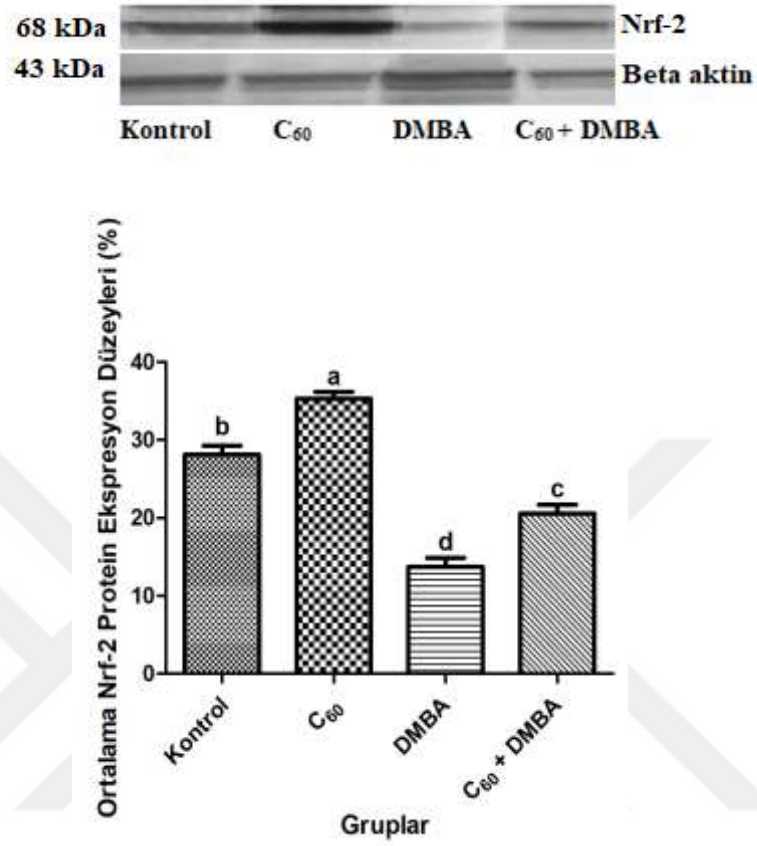


Şekil 4.14. Deney gruplarında Bcl-2 protein ekspresyon düzeyleri

a-d: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

Kanserli dokularda anti-apoptotik özellik gösteren Bcl-2 protein ekspresyon düzeylerinin, diğer gruplara kıyasla DMBA uygulanan gruplarda önemli ölçüde arttığı ($p < 0.05$), C₆₀ ile tedavi edilen gruplarda ise önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 4.14). Bu sonuçlara bağlı olarak, fulleren C₆₀ nanopartikülünün Bcl-2 protein ekspresyonunu azaltıcı yönde etkileyerek antikanser aktivite sağladığını söyleyebiliriz.

4.6.3. Nrf-2 Protein Ekspresyon Düzeyleri

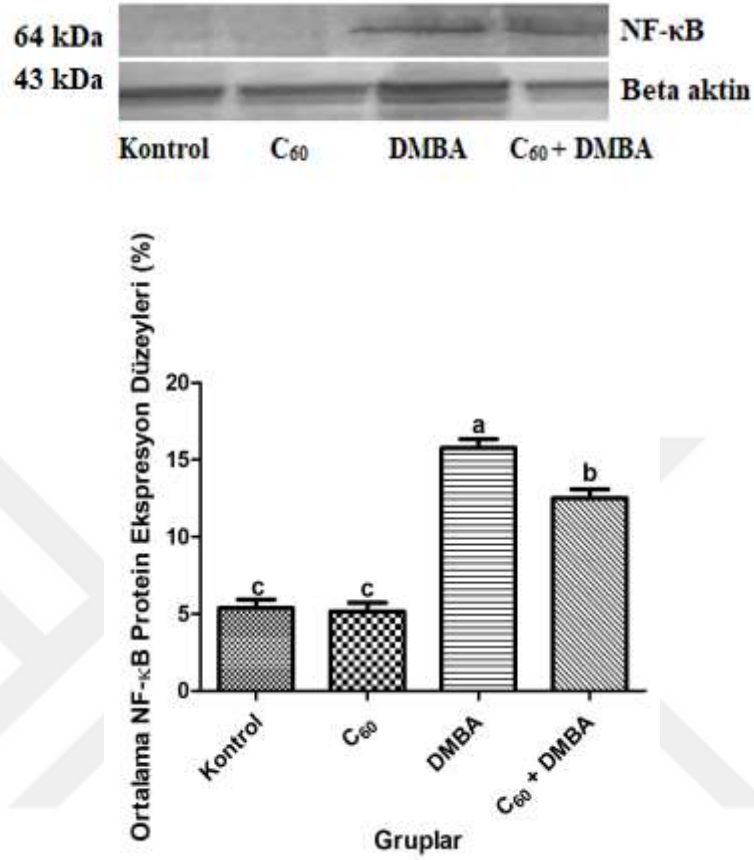


Şekil 4.15. Deney gruplarında Nrf-2 protein ekspresyon düzeyleri

a-d: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

Nrf-2 protein ekspresyon düzeylerinin, diğer gruplara kıyasla DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde azaldığı ($p < 0.05$), DMBA uygulanan gruplara kıyasla C₆₀ ile tedavi edilen gruplarda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (Şekil 4.15). Bu sonuçlar doğrultusunda, fulleren C₆₀ nanopartikülünün Nrf-2 protein sentezini olumlu yönde artırarak antikanser aktiviteye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

4.6.4. NF-κB Protein Ekspresyon Düzeyleri

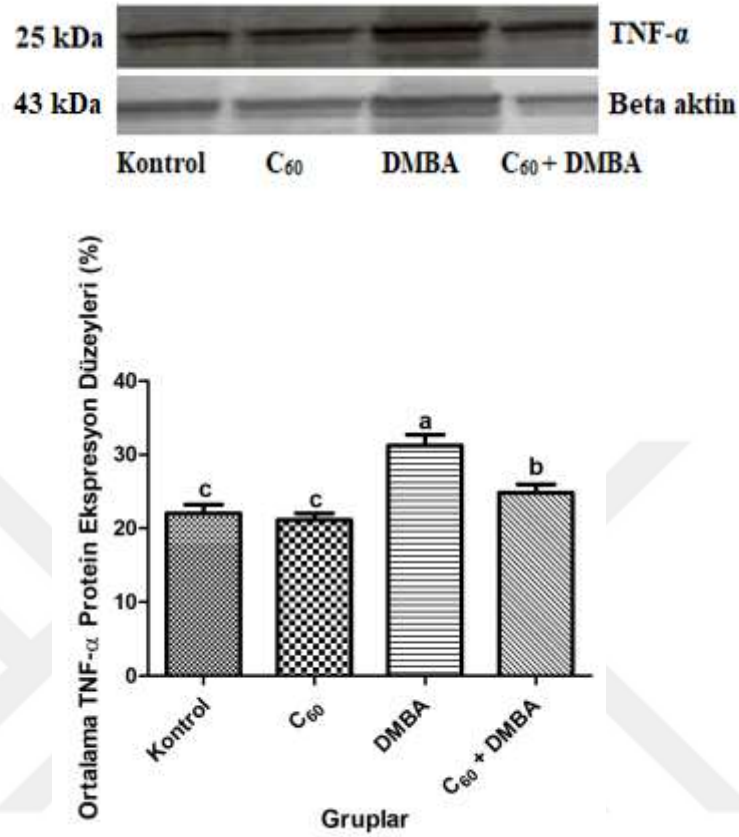


Şekil 4.16. Deney gruplarında NF-κB protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

NF-κB protein ekspresyon düzeyleri, C₆₀ + DMBA grubuna kıyasla DMBA grubunda önemli bir artışa ($p < 0.05$) neden olmuştur. Öte yandan, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplara kıyasla DMBA grubunda NF-κB'nin meme doku gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir azalmaya ($p < 0.05$) yol açtığı belirlenmiştir (Şekil 4.16). Bu sonuçlara doğrultusunda, fulleren C₆₀ nanopartikülünün NF-κB protein ekspresyonunu azaltarak meme kanserine karşı etkili bir koruma sağladığını söyleyebiliriz.

4.6.5. TNF- α Protein Ekspresyon Düzeyleri

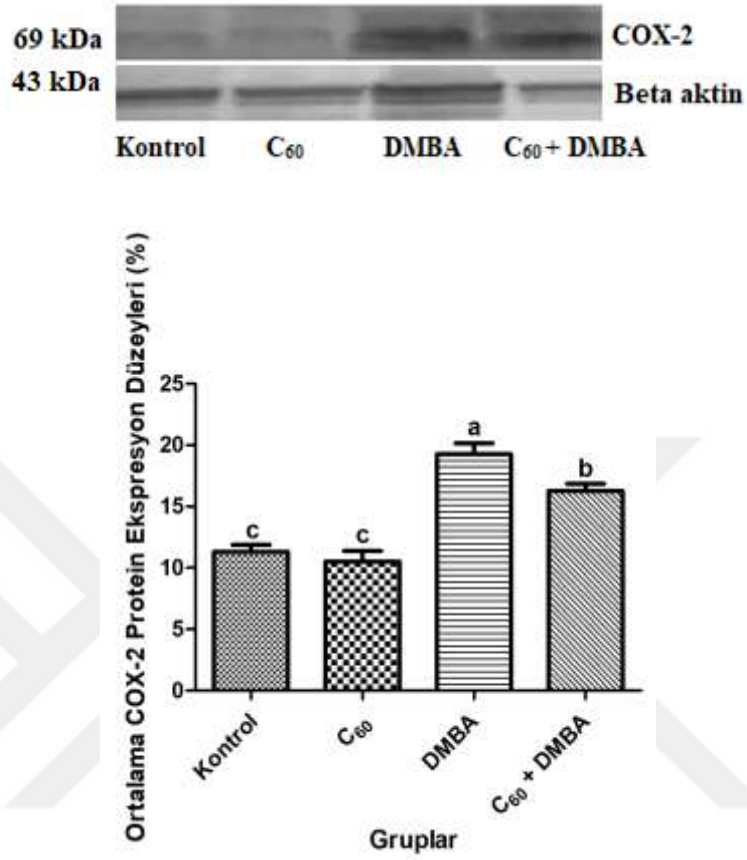


Şekil 4.17. Deney gruplarında TNF- α protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

TNF- α protein ekspresyon düzeyleri, kontrol, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA gruplarına kıyasla DMBA grubunda önemli bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, DMBA uygulanan gruplara kıyasla C₆₀ ve C₆₀ + DMBA ile tedavi edilen gruplarda TNF- α 'nın meme doku gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir azalmanın ($p < 0.05$) olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.17). Bu sonuçlar doğrultusunda fulleren C₆₀ nanopartikülünün, TNF- α enzim inhibitörlerini harekete geçirerek kanserli hücrelerin gelişiminde ve yayılmasında etkili olan TNF- α enziminin aktivitesinin azalmasını sağlamaktadır.

4.6.6. COX-2 Protein Ekspresyon Düzeyleri

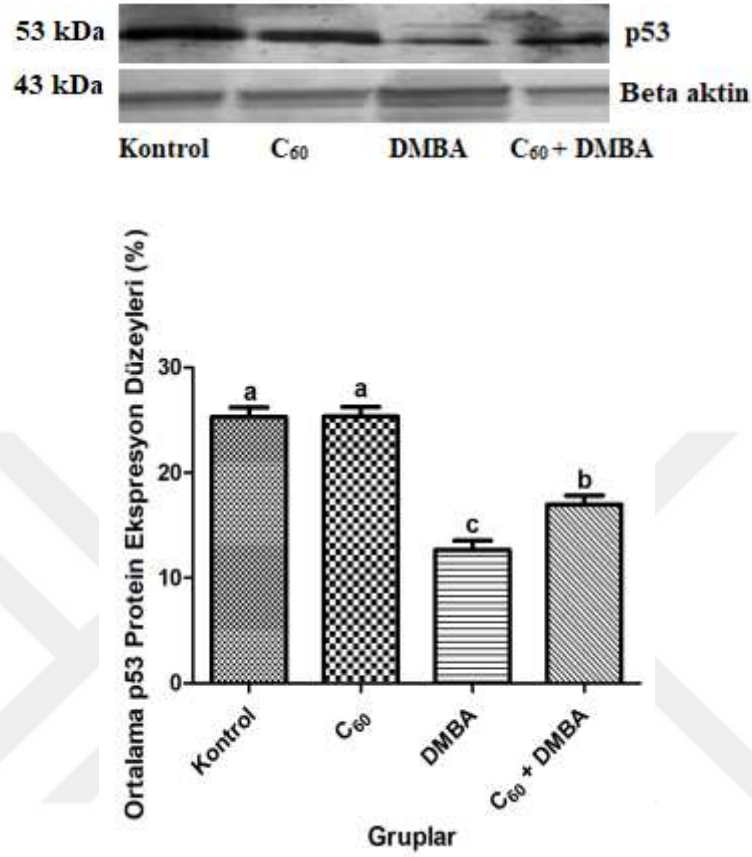


Şekil 4.18. Deney gruplarında COX-2 protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

COX-2 protein ekspresyon düzeylerinin, C₆₀ + DMBA gruplarına kıyasla DMBA grubunda önemli bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). DMBA uygulanan gruplara kıyasla C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda COX-2 protein ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir azalmanın ($p < 0.05$) olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.18). COX-2 enzim ekspresyon düzeyinin DMBA verilen gruplara kıyasla DMBA verilmeyen gruplarda anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum bize fulleren C₆₀ nanopartikülünün COX-2 enzim inhibitörlerini harekete geçirerek kanserli hücrelerin gelişiminde etkili olan COX-2 enziminin aktivitesinin azalmasına neden olduğu göstermektedir.

4.6.7. p53 Protein Ekspresyon Düzeyleri

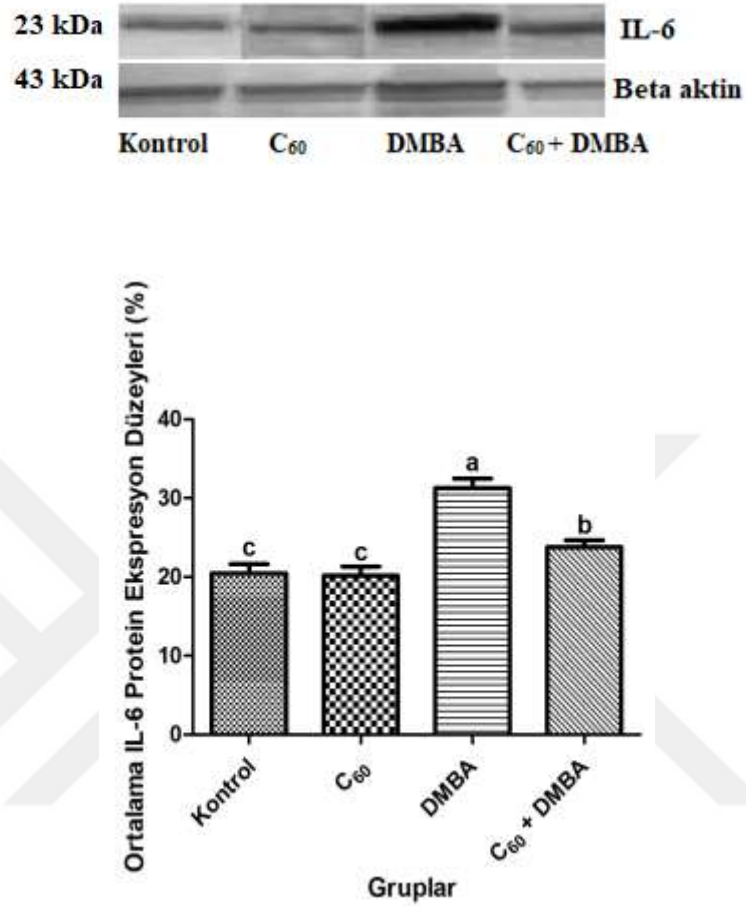


Şekil 4.19. Deney gruplarında p53 protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

Tümör baskılayıcı bir gen olarak bilinen p53'ün protein ekspresyon düzeylerinin kontrol ve C₆₀ uygulana gruplara kıyasla DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). C₆₀ ile tedavi edilen gruplarda p53 protein ekspresyon düzeylerinin önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (Şekil 4.19). Bu sonuçlar doğrultusunda, fulleren C₆₀ nanopartikülünün meme kanseri gelişimini ve oluşumunu önleyebileceğini söyleyebiliriz.

4.6.8. IL-6 Protein Ekspresyon Düzeyleri

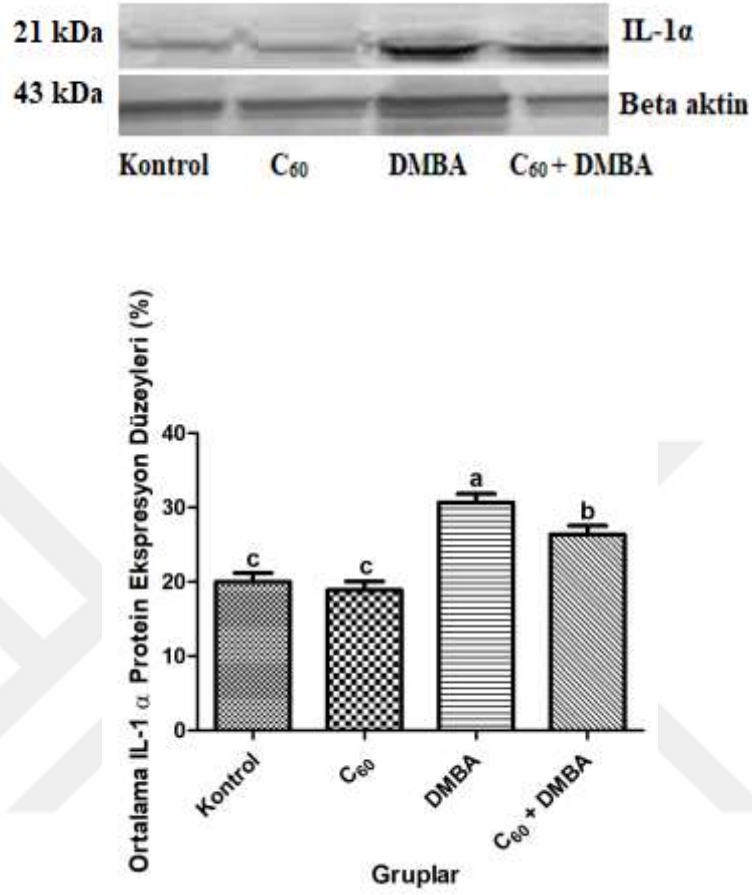


Şekil 4.20. Deney gruplarında IL-6 protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

IL-6 protein ekspresyon düzeylerinin, C₆₀ + DMBA uygulanan gruba kıyasla DMBA uygulanan grupta önemli bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA ile tedavi edilen grupta IL-6'nın meme doku gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.20). IL-6 enzim ekspresyon düzeyinin DMBA verilen gruba kıyasla DMBA verilmeyen gruplarda anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Bu durum bize fulleren C₆₀ nanopartikülünün IL-6 enzim inhibitörlerini harekete geçirerek kanserli hücrelerin gelişimi ve yayılmasında etkili olan IL-6 enziminin aktivitesini azalttığını göstermektedir.

4.6.9. IL-1 α Protein Ekspresyon Düzeyleri

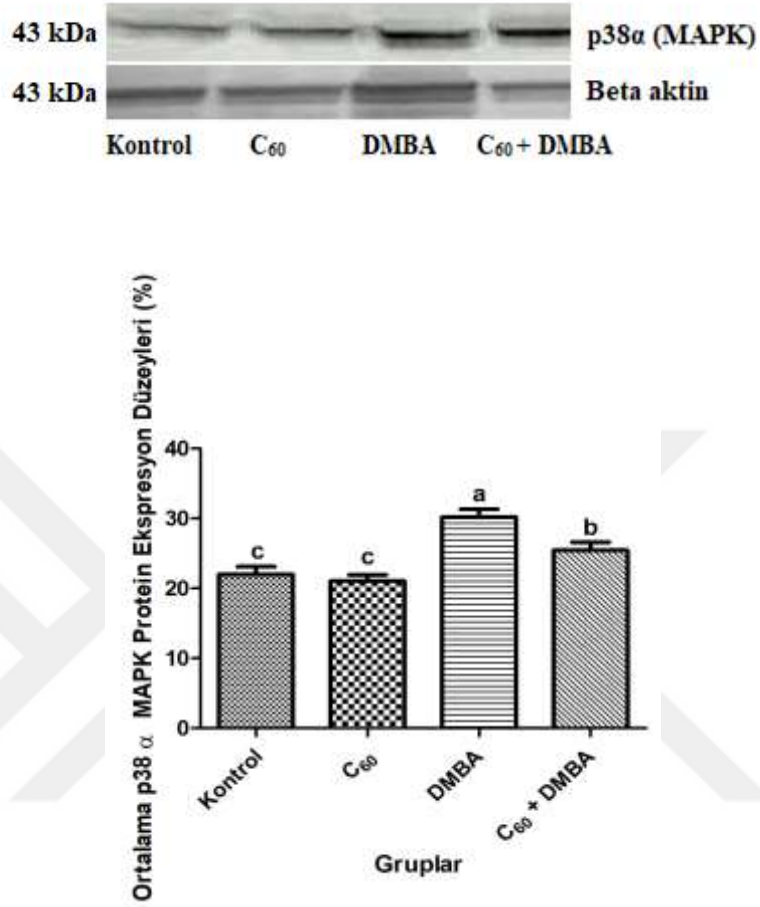


Şekil 4.21. Deney gruplarında IL-1 α protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

IL-1 α protein ekspresyon düzeylerinin, C₆₀ + DMBA grubuna kıyasla DMBA grubunda önemli bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, DMBA grubuna kıyasla C₆₀ ile tedavi edilen C₆₀ + DMBA grubunda ise IL-1 α 'nın meme doku gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.21). IL-1 α enzim ekspresyon düzeyinin DMBA verilen gruba kıyasla DMBA verilmeyen gruplarda anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Bu sonuçlar doğrultusunda, fulleren C₆₀ nanopartikülünün meme kanseri gelişimini ve yayılımını önemli ölçüde önleyebileceğini söyleyebiliriz.

4.6.10. p38 α (MAPK) Protein Ekspresyon Düzeyleri

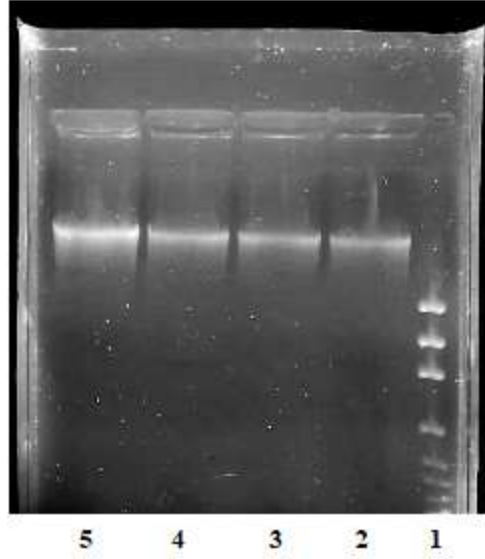


Şekil 4.22. Deney gruplarında p38 α protein ekspresyon düzeyleri

a-c: Sütun grafikte farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$). One-Way ANOVA *Post Hoc* Duncan Testi

p38 α protein ekspresyon düzeylerinin, DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda önemli bir şekilde azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Fulleren C₆₀ ile tedavi edilen gruplarda p38 α protein ekspresyon düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). (Şekil 4.22). p38 α enzim ekspresyon düzeyinin DMBA verilen gruba kıyasla DMBA verilmeyen gruplarda anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre, fulleren C₆₀ nanopartikülünün meme kanseri gelişimini ve oluşumunu önleyebileceğini söyleyebiliriz.

4.7. Meme Dokusu DNA Hasarı Analizi



Şekil 4.23. Deney gruplarında hücresel DNA hasarı görüntüsü (Hatlar: (1) Marker; (2) Kontrol; (3) C₆₀, (4) C₆₀ + DMBA; (5) DMBA)

Şekil 4.23’de DNA agaroz jel görüntüsüne bakıldığında DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda meydana gelen kırılmaların (merdiven görüntüsü) nispeten daha az olduğu belirlenmiştir. Özellikle kontrol ve C₆₀ gruplarında kırılmaların yok denecek kadar az olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre, C₆₀ nanopartikülünün antikanser etkileri sayesinde DNA hasarını azalttığını söyleyebiliriz.

4.8. Meme Dokusu Histopatolojik Bulgular

4.8.1. Makroskopik Görüntüler

Çalışma gruplarındaki sıçanların meme tümörleri haftalık olarak palpasyon yöntemi ile 16 hafta boyunca kontrol edilmiştir. 16 hafta sonunda sıçanlar dekapite edilerek meme dokuları alınmış ve alınan meme dokuları % 10'luk formaldehit çözeltisinde 48 saat fikse edilmiştir. Rutin takip işleminden sonra parafine gömülen dokulardan 4 mikrometre kalınlığında alınan kesitler Hematoxilen–Eosin ile boyanarak Olympus BX53 model mikroskopta incelenmiştir. Meme dokusunda tümör oluşumunun makroskopik görüntüsü Şekil 4.24'de verilmiştir.

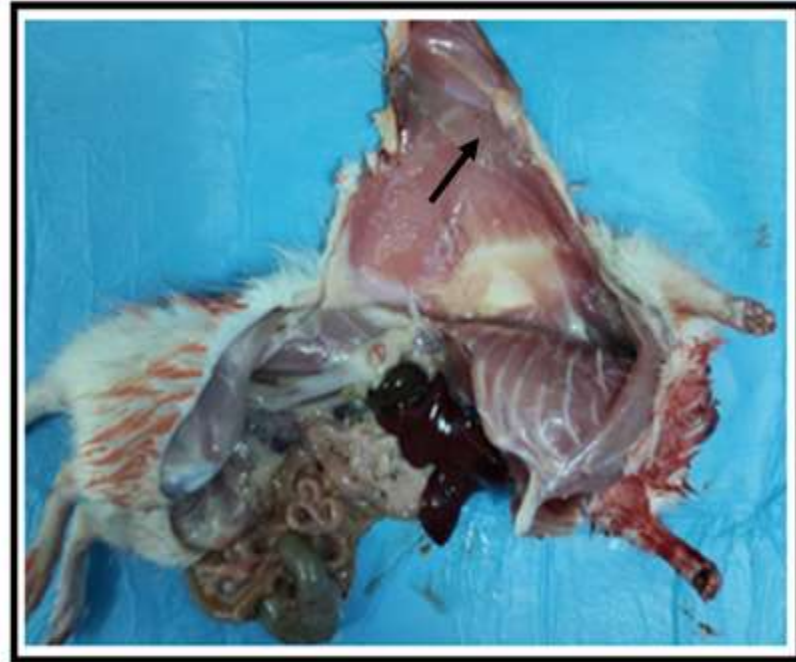


Şekil 4.24. Meme dokusunda tümör oluşumunun palpasyon yöntemi ile kontrolü

Dekapitasyon işlemi sonrası kontrol ve C₆₀ gruplarına ait meme dokusu makroskopik görüntüleri Şekil 4.25 ve Şekil 4.26’da verilmiştir.

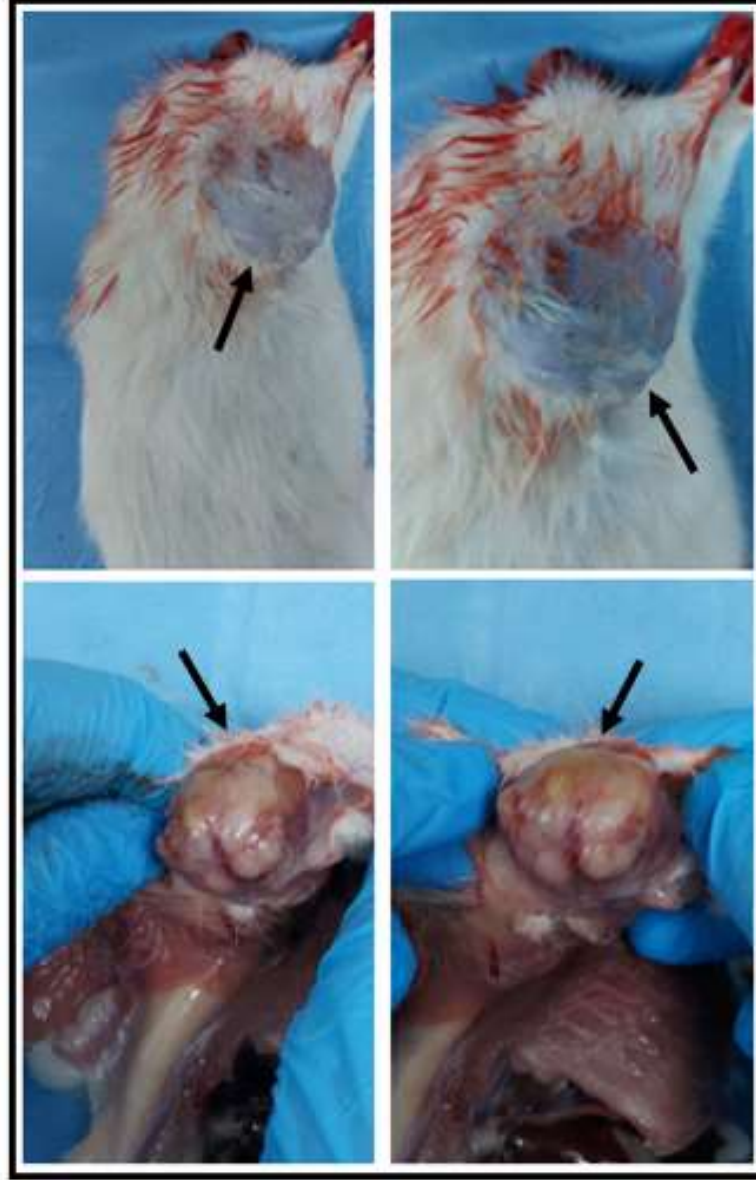


Şekil 4.25. Kontrol grubuna ait meme dokusu örnekleri



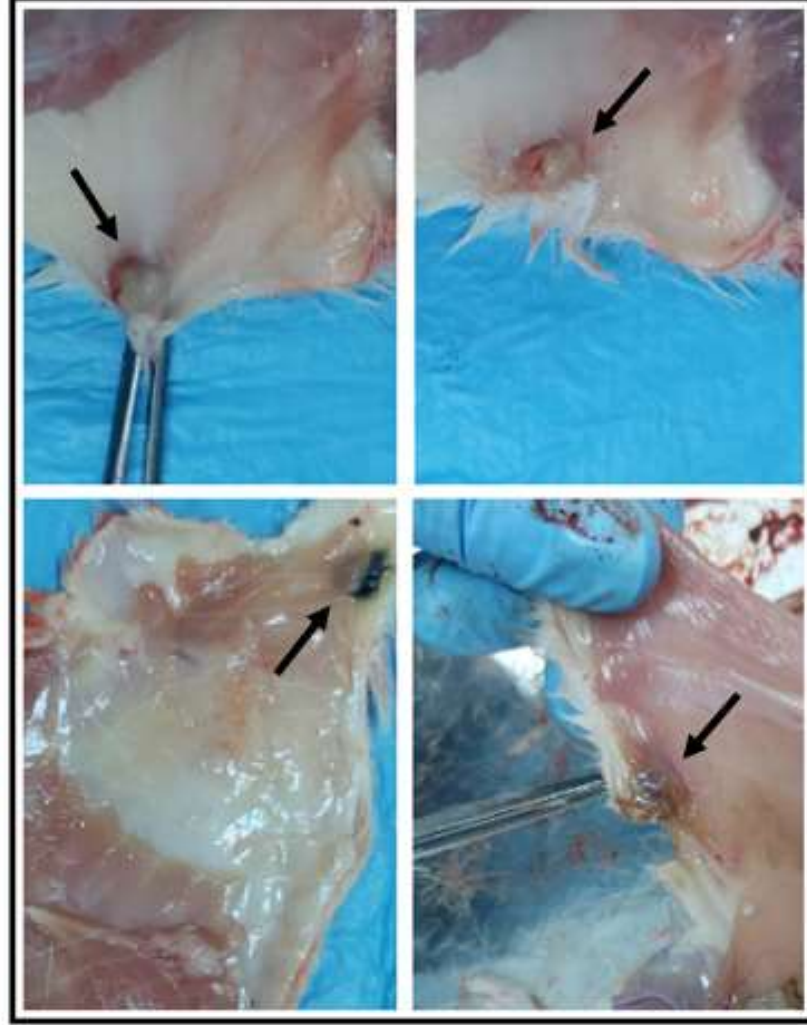
Şekil 4.26. C₆₀ grubuna ait meme dokusu örnekleri

Dekapitasyon işlemi öncesi ve sonrası DMBA grubuna ait meme dokusunda tümör oluşumunun makroskopik görüntüleri Şekil 4.27’de verilmiştir.



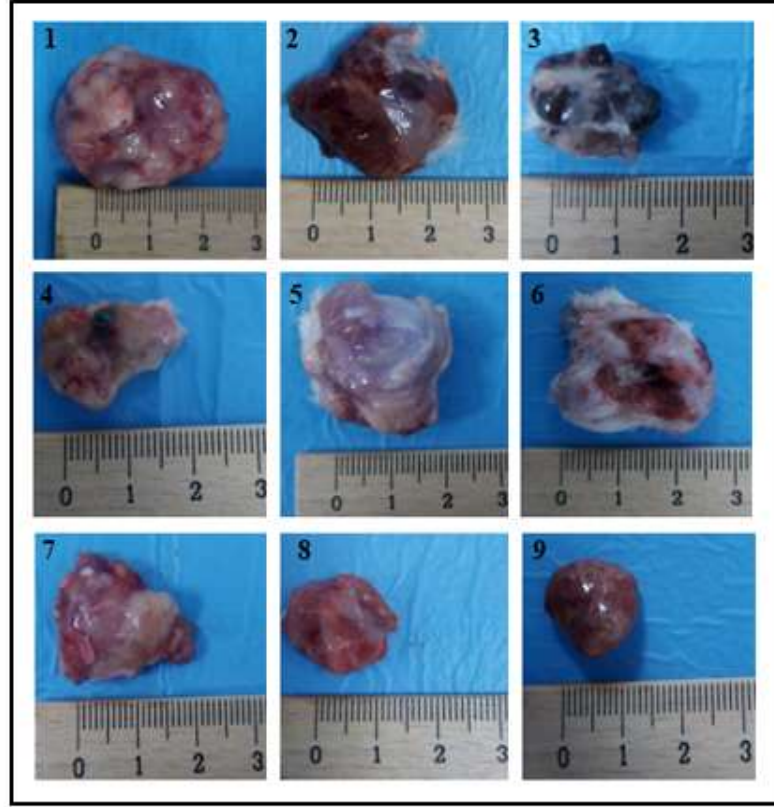
Şekil 4.27. DMBA grubuna ait meme dokusunda tümöral oluşum

Dekapitasyon sonrası C₆₀ + DMBA grubuna ait meme dokusunda tümör oluşumunun makroskopik görüntüleri Şekil 4.28’de verilmiştir.

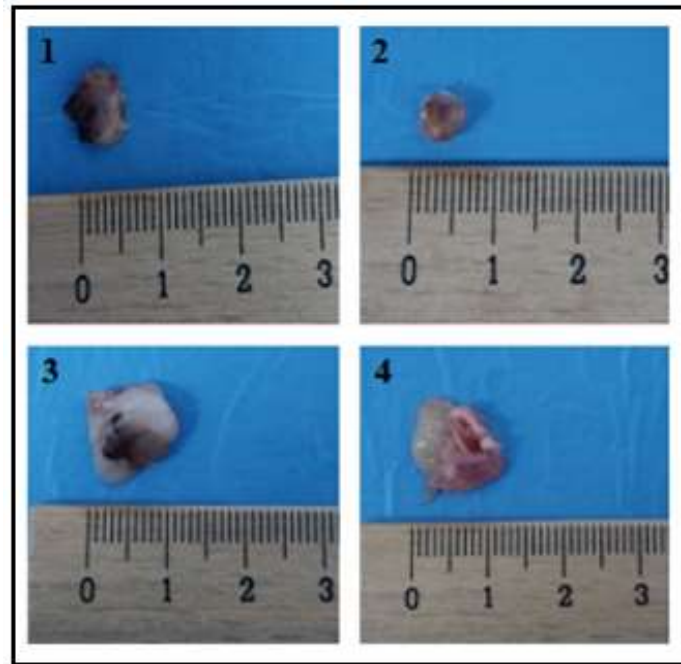


Şekil 4.28. C₆₀ + DMBA grubuna ait meme dokusunda tümöral oluşum

Dekapitasyon işlemi sonrası DMBA ve C₆₀ + DMBA gruplarına ait meme dokusundaki tümör oluşumlarının tamamının makroskopik görüntüleri Şekil 4.29 ve Şekil 4.30'da verilmiştir.



Şekil 4.29. DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörleri



Şekil 4.30. C₆₀ + DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörleri

DMBA ve C₆₀ + DMBA gruplarında bulunan sıçanlara ait meme dokusundaki tümör oluşumlarının birkaçının haftalara bağlı olarak gelişimleri Şekil 4.31 ve Şekil 4.32’de verilmiştir.

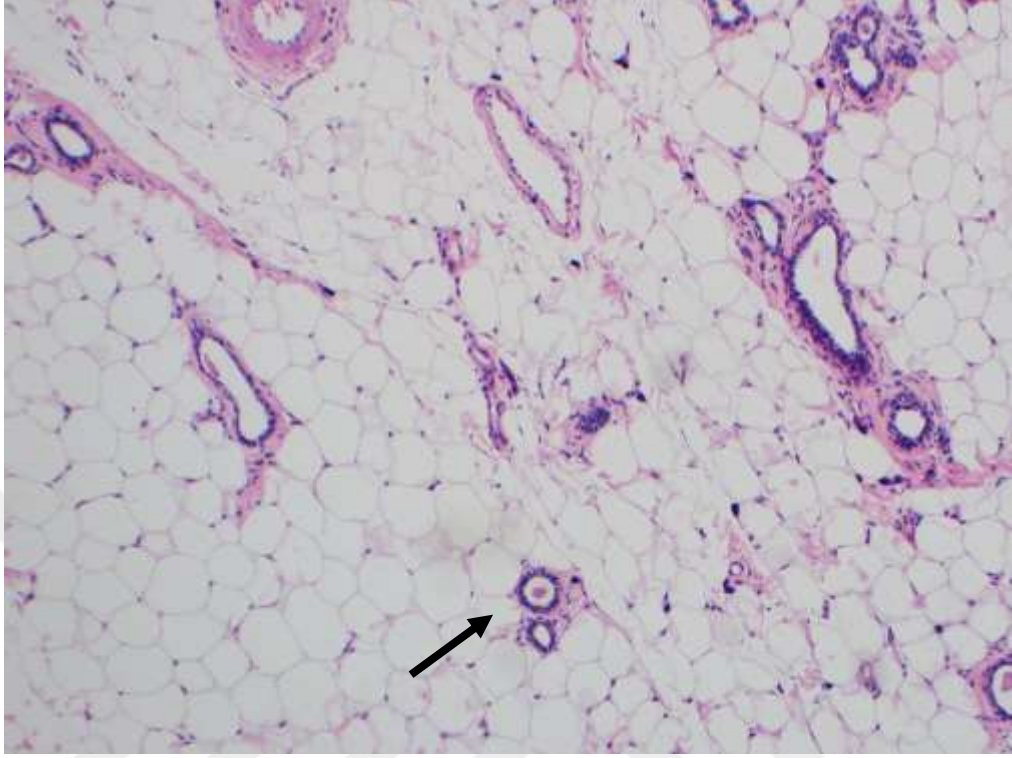


Şekil 4.31. DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörlerinin birkaçının haftalara bağlı olarak gelişimleri

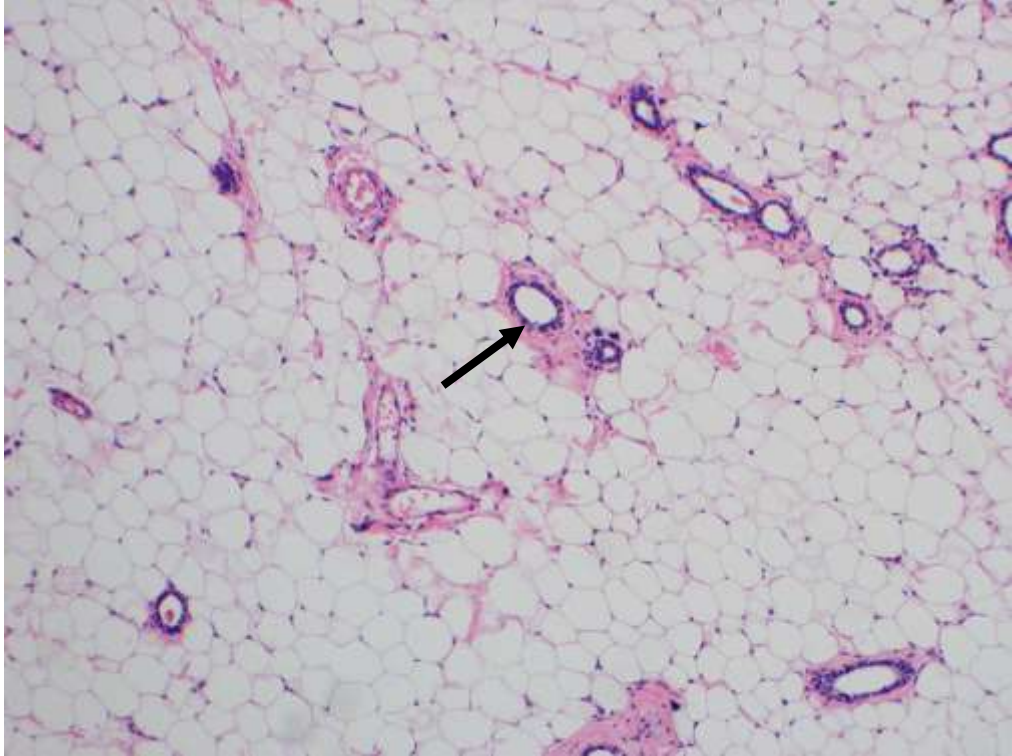


Şekil 4.32. C₆₀ + DMBA grubunda bulunan sıçanlara ait meme tümörlerinin haftalara bağlı olarak gelişimleri

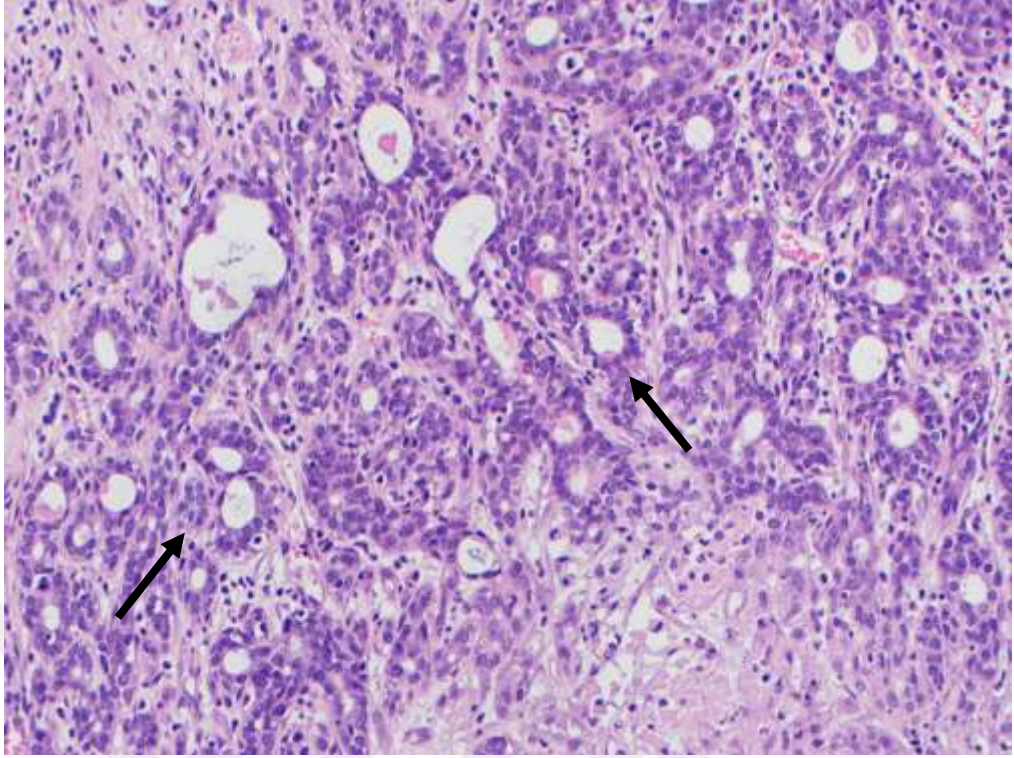
4.8.2. Histolojik Görüntüler



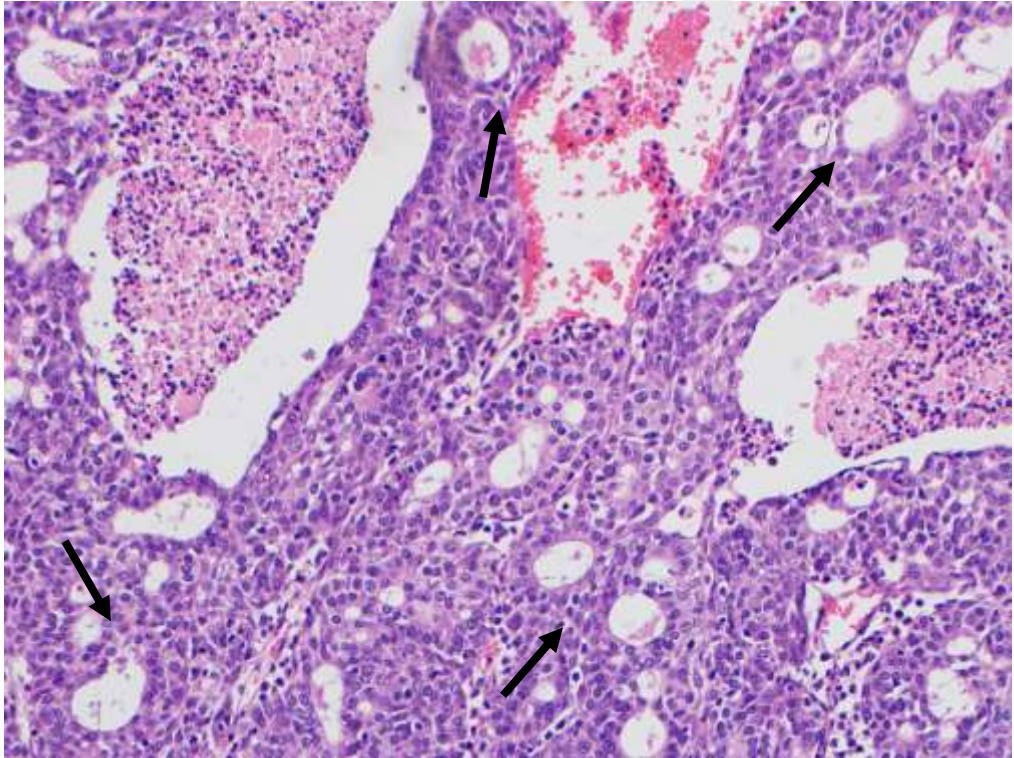
Şekil 4.33. Kontrol grubunda meme dokusunun histolojik görünümü (HE x 100)



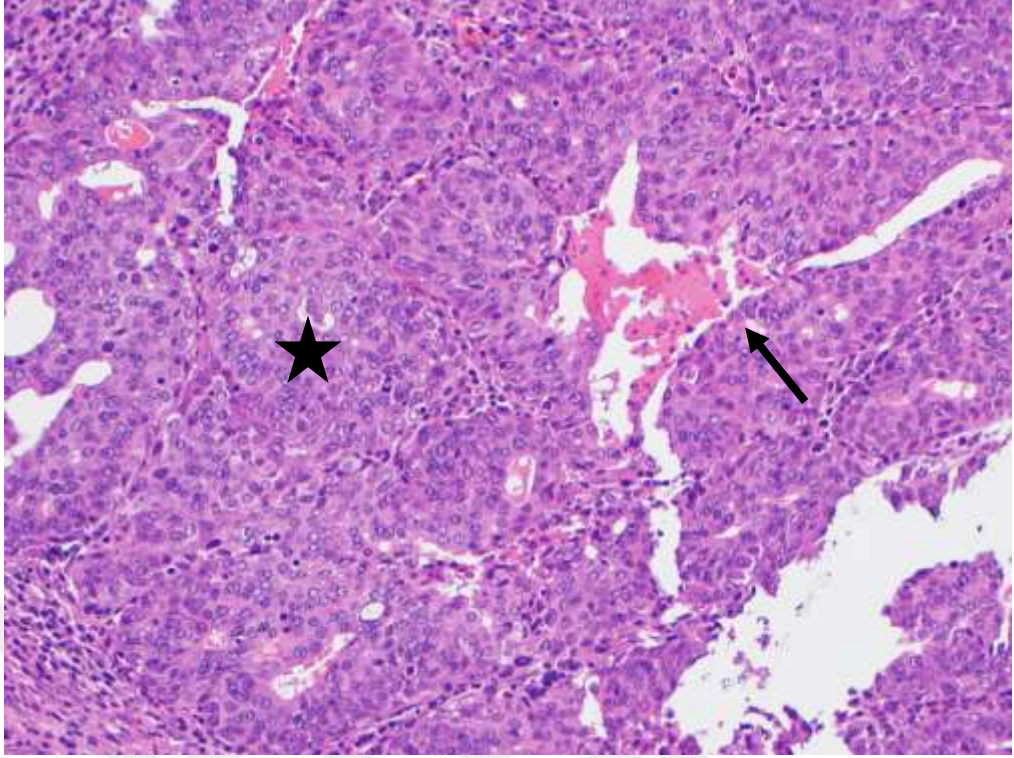
Şekil 4.34. C₆₀ grubunda meme dokusunun histolojik görünümü (HE x 100)



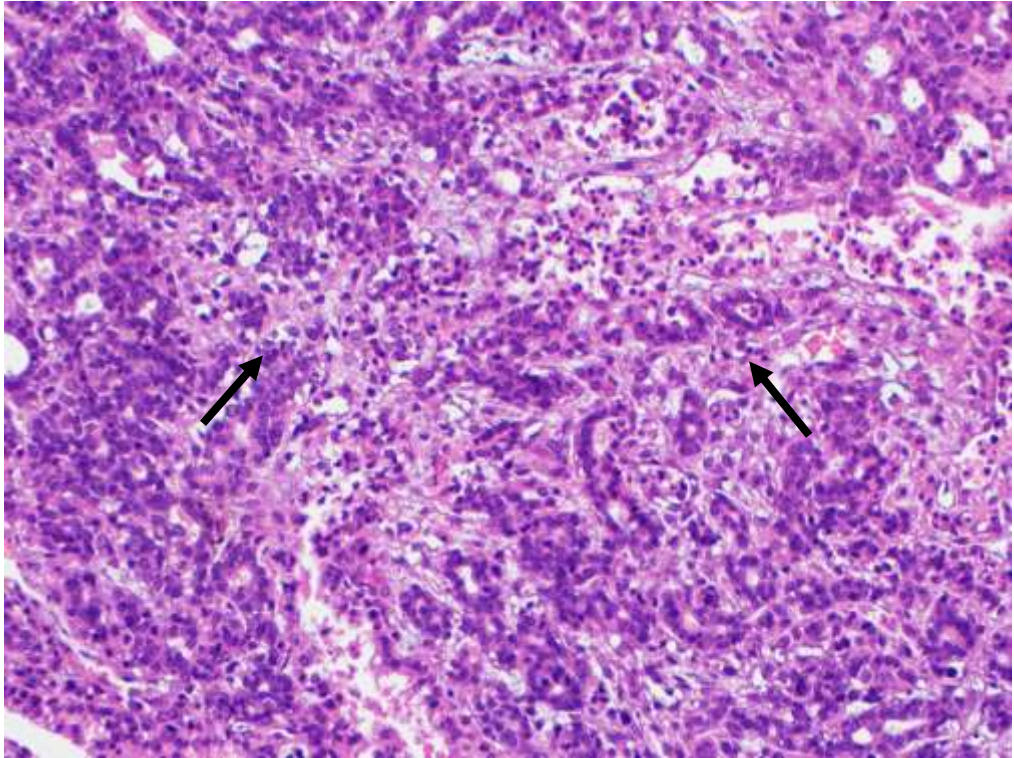
Şekil 4.35. DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (duktus yapıları; siyah ok) (HE x 200)



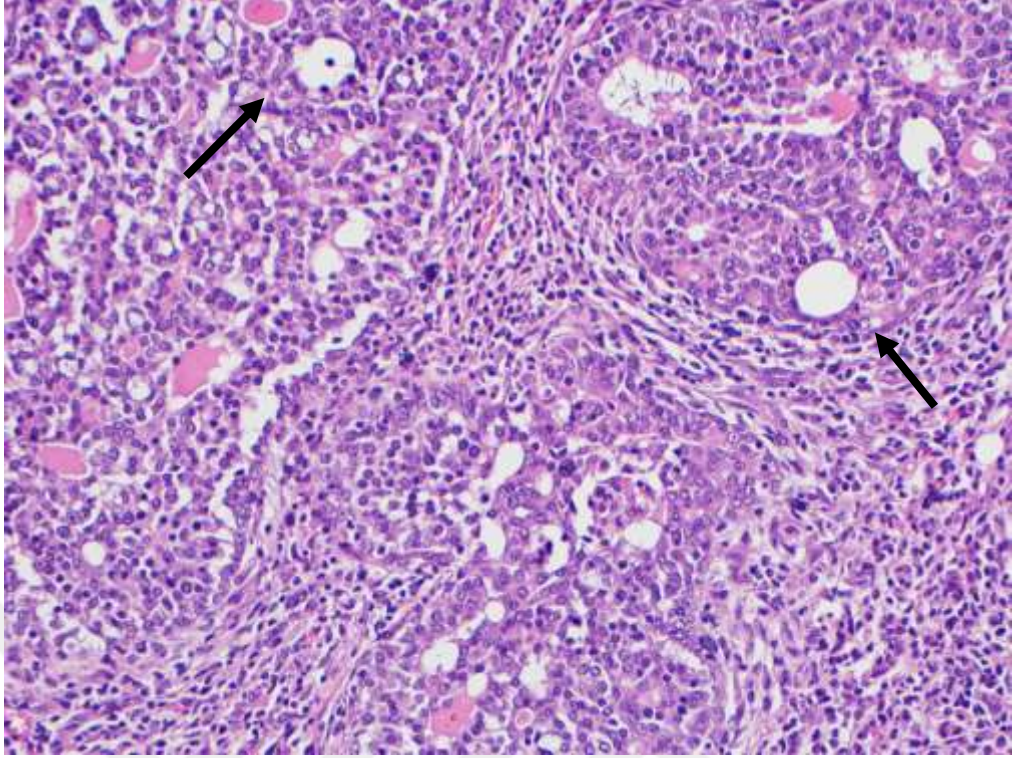
Şekil 4.36. DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (duktus yapıları; siyah ok) (HE x 200)



Şekil 4.37. DMBA grubunda invaziv duktal karsinomda solid tümör alanları (yıldız) ve nekrozun (siyah ok) histolojik görünümü (HE x 200)



Şekil 4.38. C₆₀ + DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (HE x 200)



Şekil 4.39. C₆₀ + DMBA grubuna ait invaziv duktal karsinomun histolojik görünümü (HE x 200)

Şekil 4.33 ve Şekil 4.34’de kontrol ve C₆₀ gruplarına ait histolojik görüntüler verilmiştir. Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de DMBA ve C₆₀ + DMBA gruplarında bulunan sıçanlara ait meme karsinomlarının histopatolojik parametreleri verilmiştir. Tablodaki veriler incelendiğinde DMBA grubunda; 2 iyi diferansiye (Şekil 4.35), 3 orta diferansiye (Şekil 4.36) ve 4 az (Şekil 4.37) diferansiyeye sahip 9 tane invaziv duktal karsinom gözlenmiştir. C₆₀ + DMBA grubunda ise 2 iyi diferansiye (Şekil 4.38) ve 2 orta (Şekil 4.39) diferansiye olmak üzere 4 tane invaziv duktal karsinomun varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca, DMBA grubunda invaziv duktal karsinomda solid tümör alanlar ve nekrozun varlığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.37). C₆₀ + DMBA grubuna kıyasla DMBA grubunda mitoz hücre sayısında artışın olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda daha az karsinom gözlemlenmiştir. DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda bulunan karsinomların tümör çaplarında küçülmelerin olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 4.6. DMBA grubundaki sıçanların meme karsinomlarının histopatolojik parametreleri

VAKA	Tümör Cinsi	Tümör Çapı	Tümör Diferansiasyonu	Tümöral Nekrozis	MORFOLOJİK FARKLILAŞMA		İnflamtuar Hücre Yoğunluğu	Solid Alan Yüzdesi	Bening Tümör	Lenfatik İnflasyon
					Nüklear Pleomorfizm	Mitoz Ortalaması				
DMBA-a1	İnvaziv duktal karsinom	1,5 cm	İyi	-	+	1,7	+	% 10	-	+
DMBA-a2	İnvaziv duktal karsinom	2,5 cm	Az	-	+++	2,6	+++	% 80	-	-
DMBA-b1	İnvaziv duktal karsinom	1 cm	İyi	-	+	1,6	+	% 10	-	+
DMBA-b2	İnvaziv duktal karsinom	2,9 cm	Az	-	+++	2,7	+++	% 80	-	-
DMBA-b3	İnvaziv duktal karsinom	2 cm	Orta	Var (% 10)	++	2,3	++	% 50	-	-
DMBA-c1	İnvaziv duktal karsinom	2,7 cm	Az	-	+++	2,5	+++	% 80	-	-
DMBA-c2	İnvaziv duktal karsinom	1,9 cm	Orta	Var (% 5)	++	2,2	++	% 50	-	-
DMBA-c3	İnvaziv duktal karsinom	1,5 cm	Orta	-	++	2,1	++	% 50	-	-
DMBA-c4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DMBA-c5	İnvaziv duktal karsinom	2,6 cm	Az	Var (% 20)	+++	2,8	+++	% 80	-	-

*Çalışmamızdaki sıçanların barındırıldığı farklı kafesler a,b,c; sıçanlar ise 1, 2, 3, 4, 5 ile sembolize edilmiştir. Grup içinde eksik olan numaralar o sıçanların öldüğünü göstermektedir.

Tablo 4.7. C₆₀ + DMBA grubundaki sıçanların meme karsinomlarının histopatolojik parametreleri

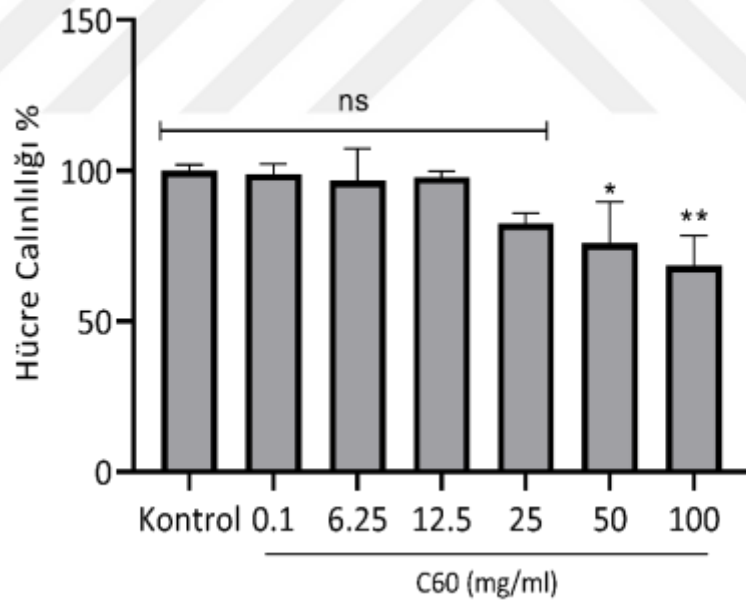
VAKA	Tümör Cinsi	Tümör Çapı	Tümör Diferansiasyonu	Tümöral Nekrozis	MORFOLOJİK FARKLILAŞMA		İnflamtuar Hücre Yoğunluğu	Solid Alan Yüzdesi	Bening Tümör	Lenfatik İnflasyon
					Nükleer Pleomorfizm	Mitoz Ortalaması				
C ₆₀ + DMBA-a1	İnvaziv duktal karsinom	0,3 cm	İyi	-	+	1,5	+	% 10	-	+
C ₆₀ + DMBA-a2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-a3	İnvaziv duktal karsinom	0,8 cm	Orta	-	++	2,3	++	% 40	-	++
C ₆₀ + DMBA-a4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-b1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-b2	İnvaziv duktal karsinom	1 cm	Orta	-	++	2,4	++	% 40	-	++
C ₆₀ + DMBA-b3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-b4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-b5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-c1	İnvaziv duktal karsinom	0,5 cm	İyi	-	+	1,6	+	% 10	-	+
C ₆₀ + DMBA-c2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-c3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-c4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₆₀ + DMBA-c5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Çalışmamızdaki sıçanların barındırıldığı farklı kafesler a,b,c; sıçanlar ise 1, 2, 3, 4, 5 ile sembolize edilmiştir. Grup içinde eksik olan numaralar o sıçanların öldüğünü göstermektedir.

4.9. *İn Vitro* Analizler

4.9.1. Fulleren C₆₀'ın Hücre Canlılığı Üzerine Etkisi

Fulleren C₆₀'ın hücre canlılığı üzerine etkilerini belirlemek amacıyla 0.1, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 mg/ml tedavisini takiben hücreler inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra WST-1 (2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) testi protokolü uygulanarak hücre canlılığı değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, kontrol grubuyla kıyaslandığında, 0.1, 6.25, 12.5 ve 25 mg/ml dozlarında hücre canlılığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermiştir. Öte yandan 50 mg/ml ve en yüksek doz olan 100 mg/ml C₆₀'a maruz bırakılan grubun hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.40). İstatistiksel veriler GraphPad Prism 5.0 programında varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası farklılıkları belirlemek için One-Way ANOVA *Post Hoc* Tukey testleri uygulanmıştır.



Şekil 4.40. Fulleren C₆₀'ın MCF-7 hücre hattında hücre canlılığı üzerine etkisi

4.10. *In Silico* Analizler

4.10.1. Moleküler Doklama Çalışma Sonuçları

X-ışını kristalografik yapılarına göre: Kaspaz-3 (Solania vd. 2019), Bcl-2 (Porter vd. 2009), Nrf-2 (Lo vd. 2006), NF- κ B (Ghosh vd. 1995), TNF- α (He vd. 2005), COX-2 (Duggan vd. 2010), VEGF (Wiesmann vd. 1997) ve Akt (Addie vd. 2013) ana bağlanma yerleri her bir reseptör için hesaplanmış veya belirlenmiştir (<https://www.rcsb.org/>). Fulleren C₆₀'ın tüm makromoleküllerin aktif bölgeleriyle etkileşim modlarını görmek üzere doklama çalışmaları yapılmıştır. Bağlanma türleri ve ilgili kalıntılar ayrıntılı olarak Maestro yazılımı (Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020) tarafından oluşturulmuştur (Şekil 4.41, Şekil 4.42, Şekil 4.43, Şekil 4.44, Şekil 4.45, Şekil 4.46, Şekil 4.47, Şekil 4.48). Kokristallerin, aktif bölgeler olarak ligand bağlama bölgelerinde etkileşime girdiği daha önce rapor edilmiştir. Akt ile kokristal ligandı Capivasertib'in (PDB ID: 0XZ) A:HOH796 kalıntısı ile hidrojen bağı yaptığı daha önce gösterilmiştir. Ek olarak, Akt ile bir başka ligandı Gliserol'ün (PDB ID: GOL504), A:GLY311, A:PRO313, A:HOH755 kalıntıları ile hidrojen bağı yaptığı daha önce gösterilmiştir (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>). Burada, Capivasertib ve GOL504'e benzer şekilde, fulleren C₆₀'ın A:HOH796, A:GLY311, A:PRO313, A:HOH755 ile yakın temas kurduğu (Van der Waals etkileşimleri) tespit edilmiştir. Daha önce Bcl-2 kokristali'nin (PDB ID: DRO), A:PHE71 kalıntısı ile Van der Waals etkileşimi tespit edilmiştir (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>). Burada aynı şekilde fulleren C₆₀'ın da PHE71 ile Van der Waals etkileşimi yaptığı tespit edilmiştir. Ek olarak, fulleren C₆₀'ın B:PHE63, B:TYR67, B:TYR161 kalıntıları ile Pi-Pi etkileşimleri tespit edilmiştir. Daha önce TNF- α ile kokristalinin (PDB ID: 307), A:LEU57, A:ILE58, A:TYR59, A:SER60, A:TYR119, A:LEU120, A:GLY121, A:GLY122, A:TYR151, B:LEU57, B:TYR119 ve B:TYR151 kalıntıları ile Van der Waals etkileşimleri gösterilmiştir (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>). Burada fulleren C₆₀'ın bu Van der Waals etkileşmesini aynı şekilde yaptığı tespit edilmiştir. Ek olarak, fulleren C₆₀'ın B:TYR119 ile Pi-Pi etkileşmesi yaptığı tespit edilmiştir. Fulleren C₆₀'ın, tüm makromoleküller için ilgili kalıntılarla gösterdiği Van der Waals etkileşimleri, Pi-Pi etkileşimleri, Pi-katyon etkileşimleri ayrıntılı olarak Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da verilmiştir. Bu çalışmada beklendiği üzere burada ligand olarak kullanılan fulleren C₆₀'ın bileşiğinin üzerinde çalışılan herhangi bir makromolekül ile hidrojen bağı oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. Bazı makromoleküller için fulleren C₆₀'ın moleküler doklama skorları ve fulleren C₆₀ ile etkileşen kalıntıları

Makro molekül	Pdb ID	Doklama Görsel Sonuçları				Autodock Sonuçları		Vina Sonuçları
						Tahmini İnhibisyon Sabiti, Ki	En İyi Dok Skoru	En İyi Dok Skoru
		Fulleren C ₆₀ 'ın Etkileştiği Protein Amino Asit Kalıntıları	Pi-Pi Etkileşmesi	Pi Katyon Etkileşmesi				
Kaspaz-3	6CKZ	A: THR59 A: GLY60 A: MET61 A: THR62 A: HIS121 A: GLY122	A: GLU123 A: PHE128 A: CYS163 A: GLY165 A: THR166 A: TYR204	A: HIS121	-	1.58 µM	-7.91	-11.6
Bcl-2	2W3L	A: ARG26 A: ARG68 A: ARG69 A: PHE71 A: ALA72 A: SER75 B: ALA59	B: ASP62 B: PHE63 B: ARG66 B: TYR67 B: GLY104 B: VAL107 B: TYR161	B: PHE63 B: TYR67 B: TYR161	-	1.66 µM	-7.89	-12.4
Nrf-2	2FLU	P: GLN75 P: LEU76 P: ASP77 P: GLU78 P: GLU79 P: LEU84 X: ARG380 X: ARG415	X: GLY433 X: CYS434 X: HIS436 X: ILE461 X: PHE478 X: GLY480 X: ARG483	X: PHE478	X: ARG380	1.00 µM	-8.18	-12.3

µM: Mikromolar, nM: Nanomolar, Doklama skoru: Tahmini bağlanma serbest enerjisi (kcal/mol)

Tablo 4.9. Bazı makromoleküller için fulleren C₆₀'ın moleküler doklama skorları ve fulleren C₆₀ ile etkileşen kalıntıları

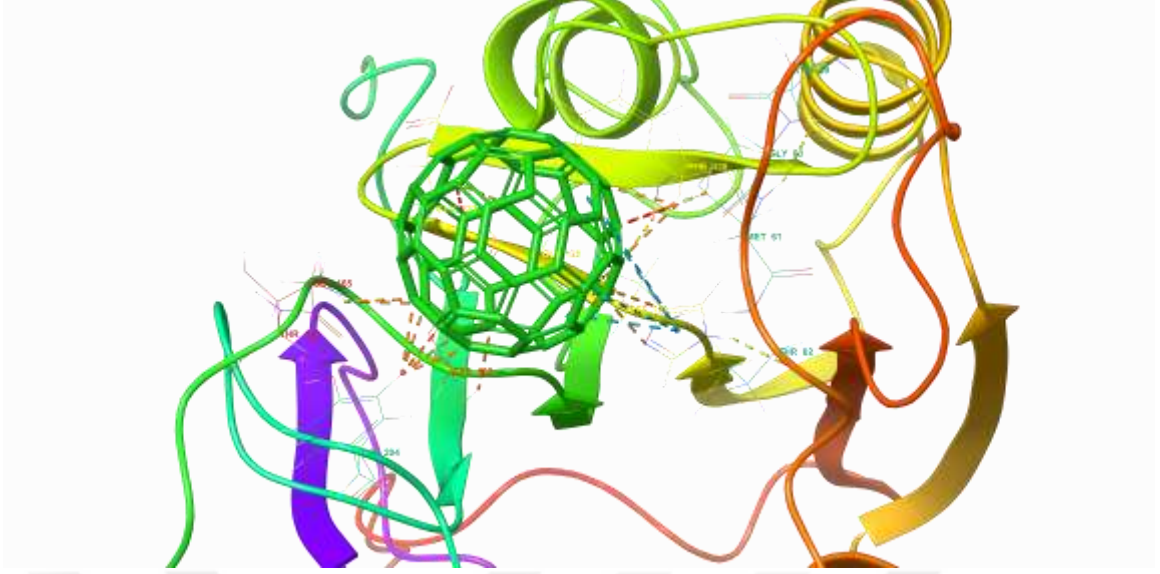
Makro molekül	Pdb ID	Doklama Görsel Sonuçları				Autodock Sonuçları		Vina Sonuçları
						Tahmini İnhibisyon Sabiti, Ki	En İyi Dok Skoru	En İyi Dok Skoru
		Fulleren C ₆₀ 'ın Etkileştiği Protein Amino Asit Kalıntıları	Pi-Pi Etkileşmesi	Pi Katyon Etkileşmesi				
NF-κB	1NFK	A: LYS275 A: PRO300 A: THR301 A: ASP302 A: VAL303 A: HIS304 B: LYS249	B: VAL251 B: ARG252 B: ASP271 C: DG3 C: DG4 C: DA5	A: HIS304	A: ARG305 B: LYS249 B: ARG252	213.88 µM	-5.01	-9.5
TNF-α	2AZ5	A: LEU57 A: ILE58 A: TYR59 A: SER60 A: GLN61 A: TYR119 A: LEU120 A: GLY121 A: GLY122 A: TYR151 B: LEU57 B: ILE58	B: TYR59 B: SER60 B: GLN61 B: TYR119 B: LEU120 B: GLY121 B: GLY122 B: TYR151 D: LEU55 D: VAL123 D: LEU157	B: TYR119	-	1.39 nM	-12.08	-16.9
COX-2	3NT1	A: GLN42 A: ASN43 A: PHE64 A: THR70 A: LEU80	A: LYS468 A: LEU472 A: LYS473 A: PRO474	-	-	15.07 µM	-6.58	-10.6

µM: Mikromolar, nM: Nanomolar, Doklama skoru: Tahmini bağlanma serbest enerjisi (kcal/mol)

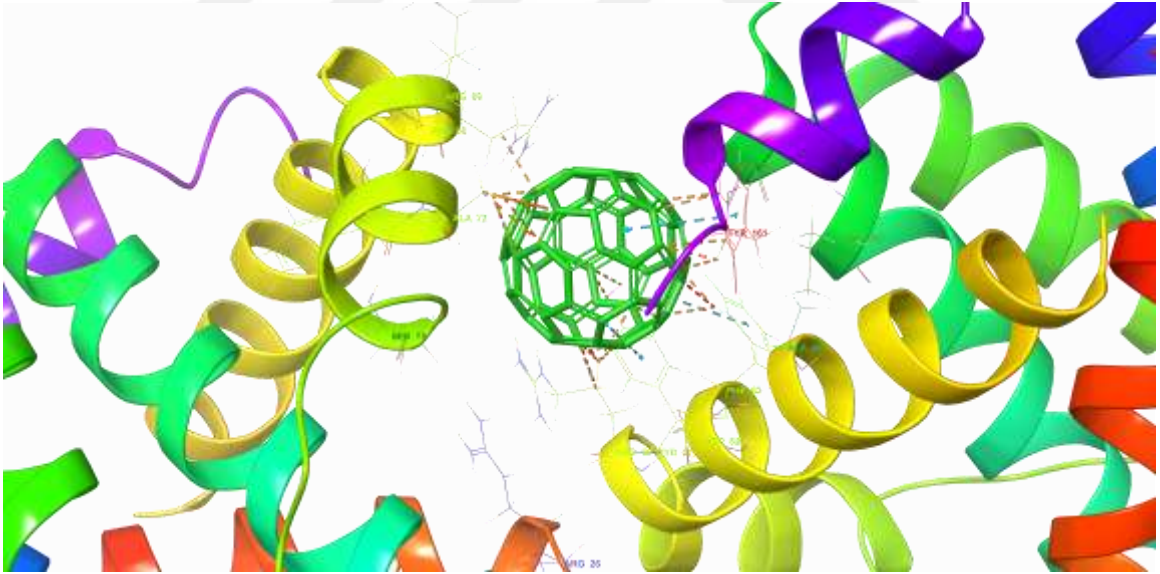
Tablo 4.10. Bazı makromoleküller için fulleren C₆₀'ın moleküler doklama skorları ve fulleren C₆₀ ile etkileşen kalıntıları

Makro molekül	Pdb ID	Doklama Görsel Sonuçları				Autodock Sonuçları		Vina Sonuçları
						Tahmini İnhibisyon Sabiti, Ki	En İyi Dok Skoru	En İyi Dok Skoru
		Fulleren C ₆₀ 'ın Etkileştiği Protein Amino Asit Kalıntıları	Pi-Pi Etkileşmesi	Pi Katyon Etkileşmesi				
VEGF	1FLT	V: MET81 V: HIS90 V: ILE91 V: GLN89 X: SER140	X: ILE142 X: PRO143 X: GLU144 X: ILE145	-	-	4.84 µM	-7.25	-9.3
Akt	4GV1	A: THR160 A: PHE161 A: LYS276 A: LEU295 A: GLY311 A: THR312	A: PRO313 A: HIS354 A: GOL504 A: HOH755 A: HOH796	-	-	770.18 µM	-4.25	-9.9

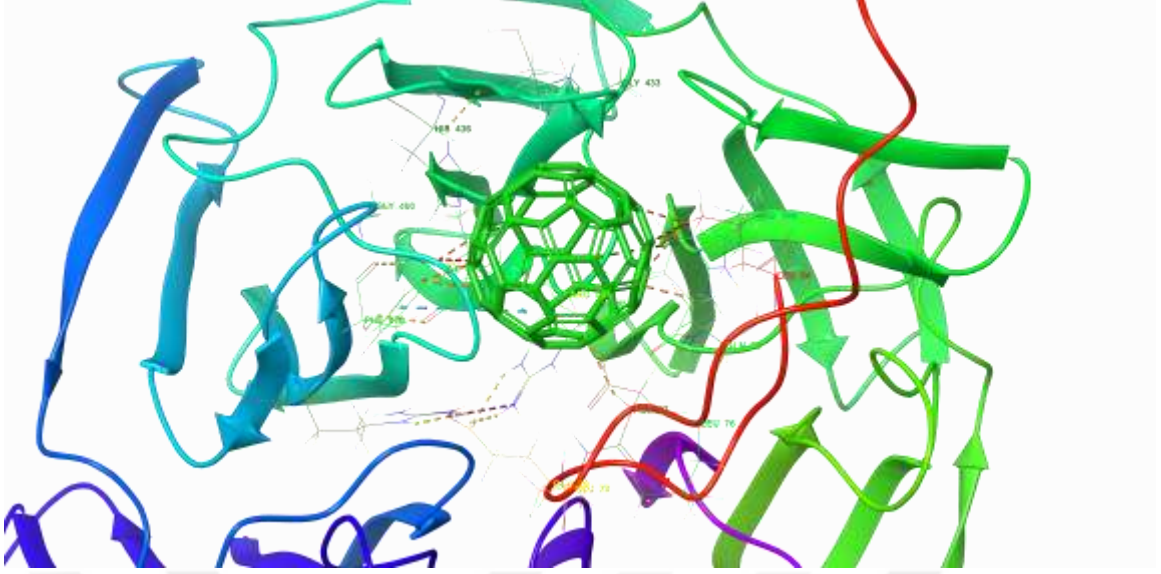
µM: Mikromolar, nM: Nanomolar, Doklama skoru: Tahmini bağlanma serbest enerjisi (kcal/mol)



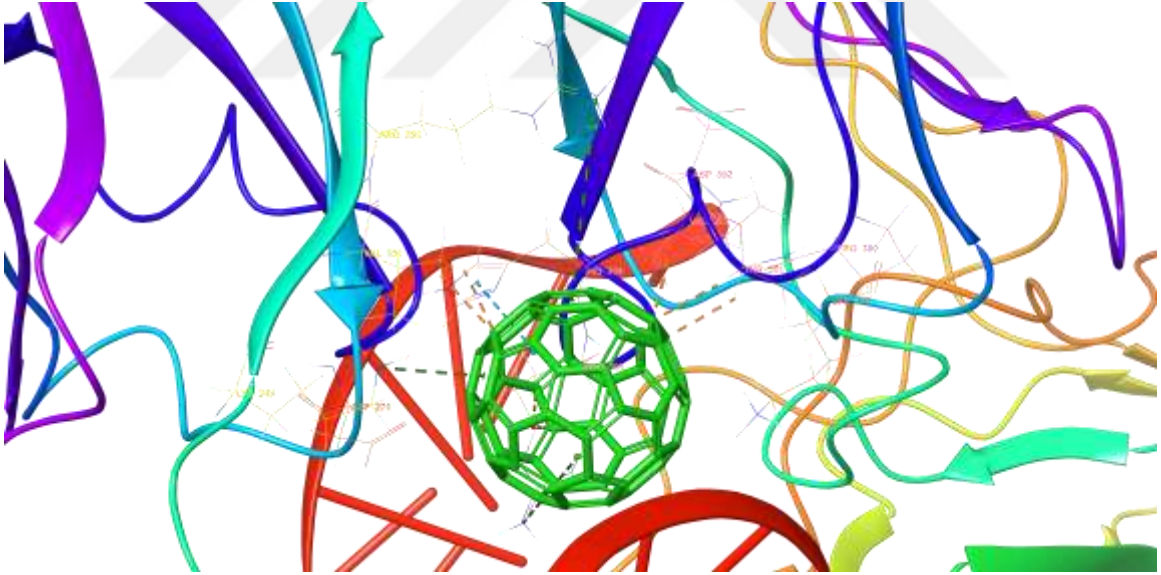
Şekil 4.41. Kaspaz-3 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur



Şekil 4.42. Bcl-2 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur



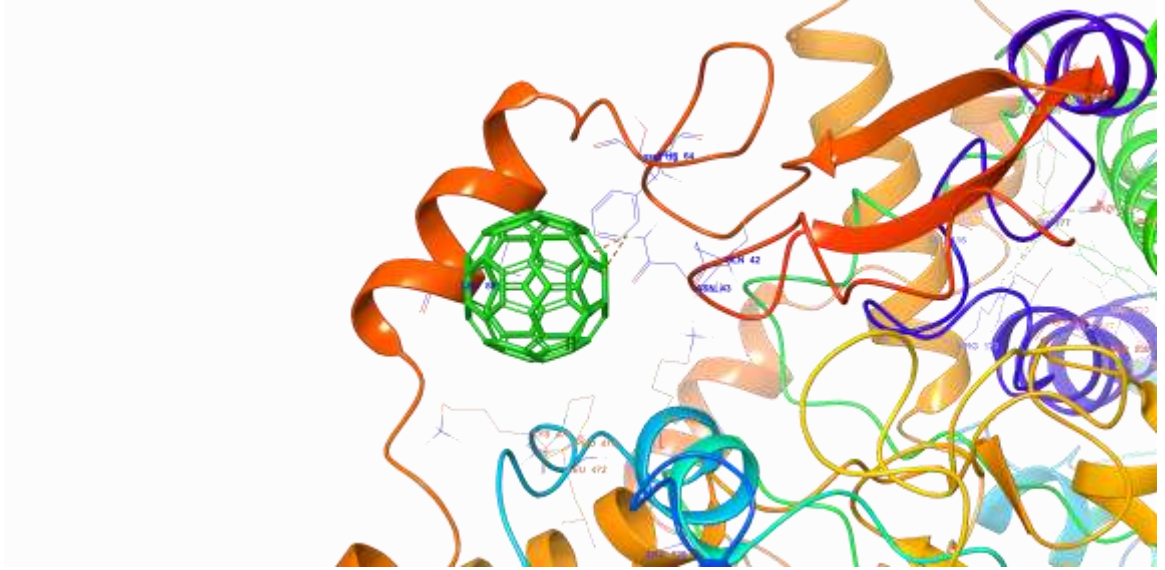
Şekil 4.43. Nrf-2 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur



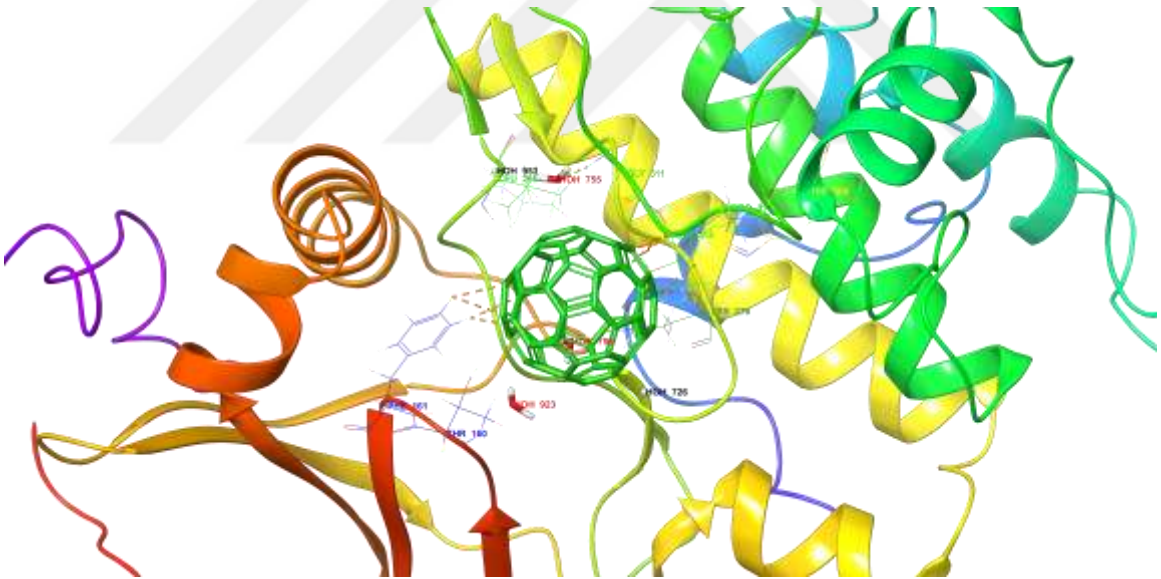
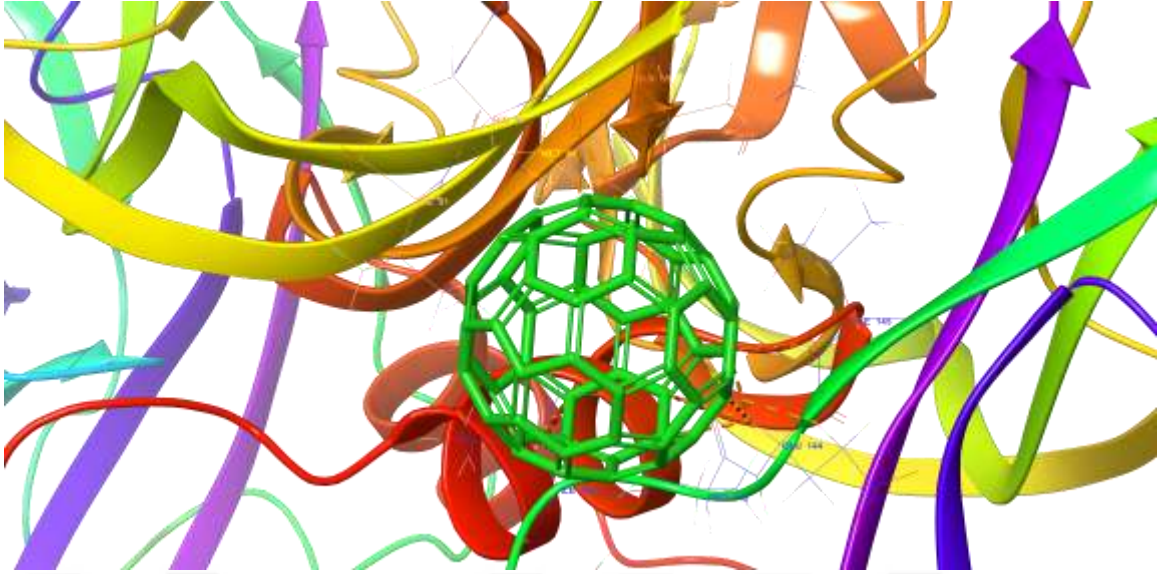
Şekil 4.44. NF-κB makromolekül aktif bağlama boşluğunda C₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur



Şekil 4.45. TNF- α makromolekül aktif bağlama boşluğunda C₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur



Şekil 4.46. COX-2 makromolekül aktif bağlama boşluğunda C₆₀ (yeşil) 3D sunulmuştur



In vivo, *in vitro* ve *in silico* analizlerden elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak aşağıda detaylı olarak tartışılmıştır.

Eroğlu (2019), MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde lncRNA ZEB2NAT'ın EMT, metastaz ve apoptoz üzerindeki etkilerini araştırmıştır. ZEB2NAT'ın baskılanmasının MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında anti-metastatik ve apoptotik etkiye sahip olduğunu tespit etmiştir. Xue vd. (2017), DMBA ile meme kanser oluşturulan sıçanlarda, kahverengi deniz yosundan elde edilen kompleks bir polisakkarit olan fukoidan'ın koruyucu etkisini araştırmışlardır. DMBA grubu ile karşılaştırıldığında fukoidan verilen grupta kaspaz-3 protein ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Zeweil vd. (2019), graviola'nın DMBA kaynaklı sıçan meme kanseri üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Graviola uygulamasının kanser hücrelerinin çoğamasını inhibe ederek kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunun arttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun azaldığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Histopatolojik bulgulara göre, DMBA grubuna kıyasla graviola verilen gruplarda tümör büyümesinin ve proliferasyonunun baskılandığını belirtmişlerdir. Zhang vd. (2018), DMBA kaynaklı diyabetik meme kanserli sıçanlarda inotodiol'un etkilerini araştırmışlardır. DMBA verilen gruplarda MDA seviyelerinin arttığını, kaspaz-3 protein ekspresyonunun ve katalaz aktivitesinin (CAT) azaldığı tespit etmişlerdir. Rajakumar vd. (2018), sıçanlarda DMBA kaynaklı meme kanserine karşı allil izotiyosiyanat (AITC) ve N-metil- N-nitrozoure (MNU)'nin antiinflamatuvar etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. AITC (20 mg/kg) tedavisinin meme dokularında NF- κ B, TNF- α ve IL-6 ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Moleküler doklama sonuçlarına göre, AITC'nin -18.070 dok skoru ile NF- κ B proteinine olağanüstü bir bağlanma etkileşimi sergileyerek kanser hücrelerinin büyümesini kontrol ettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, AITC'nin LYS218 ile bir hidrojen bağı, ARG187, PRO189, DC7 ve DA6 ile de hidrofobik etkileşimler oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda meme dokusunda oluşan hasarının yanı sıra NF- κ B, TNF- α , COX-2 ve IL-6 protein ekspresyonunu azaltarak, kaspaz-3 ve Nrf-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır ($p<0.05$). İşeri (2009), MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında dosetaksel ve doksorubisin dirençliliğini incelenmiş, dirençli hücrelerin paklitaksel, vinkristin, all-trans retinoik asit, tamoksifen ve radyasyona karşı çapraz direnç geliştirdikleri kanısına varmıştır. Bishayee vd. (2013), DMBA ile meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda oleanan triterpenoidin kemopreventif etkisini araştırmışlardır. DMBA verilen gruplara kıyasla oleanan triterpenoidin verilen gruplarda kaspaz-3 protein ekspresyonunun arttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir. Aly vd. (2018), fulleren C₆₀'ın, kadminyum klorüre maruz kalan sıçanların karaciğer ve böbrek dokularındaki genotoksiteyi indükleyip antigenotoksik olarak işlev gördüğü tespit etmişlerdir ($p<0.05$).

Isabella ve Mirunalini (2019), DMBA ile meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda 3,3'-diindolilmetan (DIM) ve kapsüllenmiş kitosan nanopartiküllerinin (DIM-CS-NP) moleküler etkileri araştırmışlardır. DMBA verilen grupta kanser hücrelerinin proliferasyonunun artışına bağlı olarak apoptoz mekanizmasının baskılanması ile kaspaz-3, kaspaz-9, Bax ve p53 protein ekspresyonunun azaldığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun arttığını belirtmişlerdir. DNA agaroz jel elektroforezinde kontrol, DIM ve DIM + CS-NP gruplarında DNA kırılmalarının olmadığı, DMBA ve DIM-CS-NP + DMBA verilen gruplarda ise DNA hasarı meydana geldiği tespit edilmiştir. DMBA uygulanan gruplara kıyasla DIM ve DIM-CS-NP + DMBA ile tedavi edilen gruplarda meme tümör çaplarında ve nekroz oluşumlarının önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Marques vd. (2015), bir kalsiyum bağlayıcı protein olan requalcin'in (RGC) insan meme bezinin malignitesindeki rolünü araştırmışlardır. RGC'nin kanserojen kaynaklı meme bezi tümör gelişimine karşı koruma sağladığını belirtmişlerdir. Buna ilave olarak, RGC verilen gruplarda kanser hücrelerinin proliferasyonunun artışına bağlı olarak kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunu azalttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırdığını belirlemişlerdir. Tezcan (2013), doksorubisin dirençli MCF-7 insan meme kanseri hücre hatlarında vimentin susturulmasının metastatik özelliklere etkisini araştırmıştır. Vimentin ekspresyon düzeyinin, doksorubisin dirençli MCF-7 insan meme kanseri hücre hattının hücre motilitesinde ve hücre invazivitesinde rol oynadığını tespit etmiştir. Ünal (2016), deneysel olarak geliştirilmiş meme kanserli farelerde antikarsinojenik özelliğe sahip olan epigallokateşin-3-gallat (EGCG)'ın, meme kanseri üzerindeki etkilerini araştırmış ve EGCG'nin meme kanser mekanizmasında potansiyel koruyucu ve tedavi edici özelliğe sahip olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda meme tümör çapları ve nekroz oluşumlarının yanı sıra Bcl-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, IL-6 ve IL-1 α protein ekspresyonunu azaltarak, kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır. Biyokimyasal analizler bakımından incelendiğinde, fulleren C₆₀ ile tedavi edilen grupların MDA seviyelerinde azalış, GSH seviyeleri ve CAT aktivitelerinde ise anlamlı derecede artış olduğunu belirlenmiştir. Greybink vd. (2018), fulleren C₆₀ benzersiz bir yapıya ve çok yönlü biyolojik aktiviteye sahip olduğundan lösemili hücrelerin apoptozunu indükleme özelliğinin olduğunu belirtmişlerdir. Fulleren C₆₀ yapısının antikanser tedavisi için uygulama potansiyeline sahip olduğu kanısına varmışlardır ($p<0.05$). Schuhmann ve Fluri (2017), fulleren C₆₀'ın serbest radikalleri temizleme kabiliyetlerinden dolayı, *in vivo* ve *in vitro* nöro-koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Bununla birlikte, fullerenlerin kan-beyin bariyeri (BBB), özellikle de enflamatuar koşullar altında serebral endotel hücreleri üzerindeki terapötik bir antioksidan özelliğe sahip olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Peng vd. (2017), fulleren C₆₀ nanopartiküllerin hızlı böbrek temizleme ve tümör hedefleme özelliği sayesinde bu materyalin kanser tedavisinde bir umut olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bojkova vd. (2017), metformin (MET) ve melatonin (MEL)'in, yüksek yağlı bir diyetle beslenen sıçanlarda DMBA'nın neden olduğu meme tümör oluşumunu inhibe ettiğini belirlemişlerdir. MET ve MEL verilen gruplarda kaspaz-3 protein ekspresyonunun azaldığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Salem vd. (2016), ZnO nanopartiküller ile kombine edilerek yeni sentezlenmiş bir bileşik olan betain galyum-tetraklorür'ün DMBA kaynaklı meme kanseri üzerindeki antitümör etkinliğini araştırmışlardır. DMBA verilen gruplarda CAT aktivitesi ve GSH seviyelerinin azaldığını, MDA seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Mansour vd. (2012), sıçanlarda DMBA kaynaklı oluşturulan meme kanserine karşı şizofillan (SCH) ve tamoksifen (TAM)'in antitümör etkisini araştırmışlardır. SCH ve TAM tedavisinin meme ve hepatik karsinomların gelişimini engellediğini ve hücre proliferasyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Histopatolojik bulgulara göre, DMBA grubuna kıyasla, SCH, TAM ve SCH + TAM + DMBA uygulanan grupta meme tümör gelişiminin önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. İlave olarak, TAM + DMBA grubuna kıyasla SCH + DMBA grubunda tümör çapında küçülmenin olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Saberi-Karimian vd. (2020), karaciğer hastalığı olan hastalarda 8 hafta boyunca günde 500 mg kurkuminoid tedavisinin IL-1 α protein seviyelerini önemli ölçüde azaltarak hastalarda serum inflamatuvar sitokin düzeylerini iyileştirebildiğini tespit etmişlerdir. Fontana vd. (2017), sıçanlarda DMBA ile oluşturulan meme tümörlerinde β -katenin ekspresyonu ve lokalizasyonu ile apoptoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. DMBA uygulanan gruplarda apoptoz mekanizması baskılandığından dolayı kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunun azaldığını, Bcl-2 protein ekspresyonunu arttığını belirtmişlerdir ($p<0.01$). Vereshchaka vd. (2018), antioksidan özelliğine sahip fulleren C₆₀'ın farelerin kas dokusundaki homeostazı, oksidatif stresi, kas yorgunluğunu önlemenin yanı sıra kasın normal fizyolojik durumunu koruyan daha etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu arttırdığı, Bcl-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, IL-6 ve IL-1 α protein ekspresyonunu ise anlamlı bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Nozdrenko vd. (2017), fulleren C₆₀ iskelet kasının işleyişindeki iskemik hasarın önlenmesi ve düzeltilmesi için kullanılan terapötik bir madde olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda fulleren C₆₀ kas kasılmasının terapisinde ve iskemik patolojilerin önlenmesinde koruyucu bir rolü olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0.05$). Rengarajan vd. (2015), sıçanlarda DMBA ile oluşturulan meme kanserinde D-pinitol'ün tümörüjenitesini araştırmışlardır. D-pinitol'ün DMBA verilen gruplara kıyasla kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunun arttırdığını, Bcl-2 ve NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0.01$). Karnam vd. (2017), DMBA ile indüklenen sıçanlarda meme kanserine karşı berberinin önleyici etkisini araştırmışlardır. Berberin tedavisinin tümör gelişimini inhibe ettiğini ve meme dokusunu oksidatif hasara karşı koruyabildiğini tespit etmişlerdir.

Ngamkitidechakul vd. (2010), sıçanlarda DMBA ile oluşturulan meme kanserine karşı *Phyllanthus emblica* L'nin antitümör etkilerini araştırmışlar ve DMBA uygulamasının kaspaz-3 protein ekspresyonunun azalttığını belirtmişlerdir. DNA agaroz jel görüntüsüne bakıldığında DMBA grubuna kıyasla, *Phyllanthus emblica* + DMBA grubunda meydana gelen kırılmaların (merdiven görüntüsü) nispeten daha az olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.05$). El-Aziz vd. (2005), sıçanlarda DMBA kaynaklı meme kanserine karşı melatonin (MEL), retinoik asit (RA) ve *Nigella sativa* (NS) uygulamasının DMBA'nın kanserojen etkilerini azaltarak koruyucu bir rol oynadığını belirlemişlerdir. MEL, RA ve NS tedavisinin kaspaz-3 protein ekspresyonunu arttırdığını, MDA seviyesi ve TNF- α protein ekspresyonunu ise anlamlı ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. DMBA uygulanan gruplara kıyasla MEL + DMBA, RA + DMBA ve NS + DMBA ile tedavi edilen gruplarda meme tümör çaplarında ve nekroz oluşumlarının önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir ($p<0.01$). Gan vd. (2019), DMBA kaynaklı MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında zingeron (ZO)'un antikanser özelliklerini araştırmışlardır. ZO uygulanan gruplarda Bax protein ekspresyonunun azaldığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun arttığını belirtmişlerdir. Buna ilave olarak, ZO uygulamasının CAT ve GSH seviyelerini arttırırken, ROS düzeylerinde azalmanın olduğunu tespit etmişlerdir. Buna ilave olarak, MTT (3-(4,5- dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) analizleri değerlendirildiğinde ZO ve ZO + DMBA uygulanan gruplarda hücre canlılığını arttırdığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Du vd. (2019), PSO yüklü polimer-lipid hibrid nanopartiküllerin (PSO-PLN'ler) MCF-7 insan meme kanseri hücre hattı üzerindeki etkilerini araştırmış ve PSO nanopartikülünün antitümör özelliğe sahip olduğu kanısına varmışlardır. Karimpour vd. (2019), insan meme kanseri hücre hattına uygulanan, kurkumin yüklü ikizler sürfaktan nanopartiküllerinin apoptozu indüklediğini ve antikanser özelliğine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızdan elde edilen *in vitro* sonuçlara göre, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında belirli dozlarda uygulanan fulleren C₆₀ tedavisinin kanserli hücrelerin büyümesini, göçünü ve istilasını etkileyerek etkili bir antikanser aktivite sağladığını göstermiştir ($p<0.05$). Jana vd. (2019), nanopartiküllerin meme kanseri tedavisindeki koruyucu rolünü araştırdıkları bu çalışmada, çinko oksit kaplı demir oksit nanopartiküllerinin meme kanseri hücrelerine karşı kuvvetli antikanser aktivitesine sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Zhou vd. (2020), antioksidan ve antienflamatuar aktivitelere sahip dikaffeoilkinik asitler (DCQA)'ın MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatları üzerinde moleküler bağlanma afinitesini araştırmışlardır. Moleküler doklama sonuçlarına göre, 1,3-DCQA'nın 14-3-3 τ 'ye bağlanmasının yanı sıra 14-3-3 τ 'nin aşırı ekspresyonunun MCF-7 hücre göçünü ve proliferasyonunu destekleyerek MCF-7 hücrelerinde 1,3-DCQA'nın tümör baskılayıcı etkisini tersine çevirdiğini belirtmişlerdir ($p<0.01$). Taurin uygulamasının kaspaz-3 protein ekspresyonunun azalttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir ($p<0.05$).

Kumaraguruparan vd. (2007), siyah çay polifenollerinin DMBA ile indüklenen meme karsinogenezinin, ksenobiyotik metabolize edici enzimler, hücrel redoks durumu, hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiyogenez üzerine etkilerini araştırmışlardır. DMBA verilen gruplara kıyasla siyah polifenol verilen gruplarda GSH seviyeleri ve CAT aktivitesinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, siyah polifenol verilen gruplarda meme kanser hücrelerinin proliferasyonunun baskılanması ile kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunun azaldığını, Bcl-2 ve VEGF protein ekspresyonunun arttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Vanitha vd. (2018), DMBA kaynaklı meme kanserinin ilerlemesine yol açan apoptoz ile ilişkili proteinlerin ekspresyonundaki anormallikleri araştırmayı ve taurinin bunun üzerine koruyucu etkisini ortaya çıkarmayı amaçlamışlardır. Abdel-Rahman vd. (2015), sıçan meme bezi karsinogenezinde *Eruca sativa* tohumlarının ekstraktıyla NF-κB, Bcl-2 ve COX-2 gen ekspresyonunun inhibisyonuna etkisini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre; DMBA uygulamasının MDA seviyelerinin yanı sıra NF-κB, Bcl-2 ve COX-2 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. DMBA verilen gruplara kıyasla *Eruca sativa* + DMBA verilen gruplarda meme tümör büyümesinin anlamlı şekilde azaldığı sonucuna varılmıştır ($p<0.05$). Dozie-Nwachukwu vd. (2017), biyosentezlenmiş altın nanopartiküllerinin meme kanseri hücrelerine yapışma özelliği sayesinde kanser tedavisinde önemli rol oynadığını tespit etmişlerdir. Taher vd. (2019), kitosan nanopartiküllerinin insan meme kanserine karşı sitotoksitesini değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda hem kitosan'ın hem de nanopartiküllerinin kanser hücrelerinin *in vitro* proliferasyonu inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Bizim doktora tez çalışması sonucunda elde ettiğimiz verilere göre, DMBA uygulanan gruplara kıyasla fulleren C₆₀ ile tedavi edilen gruplarda apoptoz mekanizmasının indüklenmesine bağlı olarak Bcl-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, IL-6, IL-1α ve p38α protein ekspresyonunun azaldığı, kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu ise anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p<0.05$). Bishayee ve Mandal (2014), sıçanlarda DMBA kaynaklı meme bezi karsinogenezine karşı *Trianthema portulacastrum* ekstraktının kemopreventif potansiyelini araştırmışlardır. DMBA uygulamasının Bcl-2 protein ekspresyonunun yanı sıra meme tümör hücrelerinin gelişimini ve yayılımını arttırdığını belirtmişlerdir ($p<0.01$). Shaban vd. (2016), taxol-kapsüllenmiş lipozomların ve *Eruca sativa* tohumu özünün DMBA kaynaklı meme kanserine karşı koruyucu etkilerini araştırmışlar ve DMBA uygulamasının MDA seviyelerinin yanı sıra NF-κB, Bcl-2 ve COX-2 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Klein vd. (2020), kalp rahatsızlığı olan hastalarda 7 gün boyunca 160 mg interlökin 1α ve β inhibitörü olan rilonasept tedavisinin IL-1α ve IL-1β protein seviyelerini önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir. Samy vd. (2012), DMBA ile indüklenmiş meme kanserine karşı *Calotropis procera* proteininin antitümör aktivitesini araştırmışlardır. DMBA uygulamasının GSH seviyelerini ve CAT aktivitesini azalttığı, NF-κB ve Bcl-2 protein ekspresyonunu ise anlamlı ölçüde arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Lim vd. (2009), glutamin, DMBA'nın neden olduğu oral skuamöz hücreli karsinomu üzerine etkisini araştırmışlar ve glutaminin kanseri önlediği kanısına varmışlardır. DMBA uygulamasının GSH seviyelerini azaltırken, Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Shree vd. (2017), MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında β -karotenin antioksidan özelliklerini araştırmışlardır. β -karotenin kontrol grubuna kıyasla kaspaz-3 seviyesini arttırdığı, Bcl-2 ve NF- κ B proteinlerin ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0.01$). Thanusu vd. (2010), sıçanlarda DMBA kaynaklı yanak kanserinde yeni bir bileşik olarak sentezlenen ve kullanılan 3-[2,6-bis(4-florofenil)-3-metilpiperidin-4-ilideneamino]-2 tioksoimidazolidin-4-on'un kemopreventif potansiyelini araştırmışlardır. DMBA uygulanan gruplarda MDA seviyelerinin arttığı, GSH seviyelerini ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Kim vd. (2017), leptinin meme kanseri hücreleri üzerindeki aktivasyonu ve COX-2 ekspresyonundaki değişikliklerini araştırmışlar ve leptinin COX-2'nin transkripsiyonel aktivasyonunu düzenlediği sonucuna varmışlardır. Manoharan vd. (2012), DMBA kaynaklı hamster yanak kesesi karsinogenezi üzerinde berberinin kemopreventif potansiyel etkisini incelemişler ve DMBA uygulanan gruplarda MDA seviyelerinin arttığını, GSH seviyelerinin ve CAT aktivitesinin ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Tikoo vd. (2011), tannik asit'in DMBA kaynaklı MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında antikanser aktivitesi üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Tannik asit uygulamasının p53 protein ekspresyon düzeylerini arttırırken, Bcl-2 protein ekspresyon düzeylerini anlamlı bir şekilde azattığını belirtmişlerdir ($p<0.001$). Bizim çalışmamızın biyokimyasal analizleri incelendiğinde, fulleren C₆₀ ile tedavi edilen grupların MDA seviyelerinde azalış, GSH seviyeleri ve CAT aktivitelerinde ise anlamlı derecede artış olduğunu belirlenmiştir ($p<0.05$). Raj vd. (2015), sıçanlarda DMBA kaynaklı meme bezi karsinogenezisine karşı mantar taksolün kemopreventif potansiyeli değerlendirilmiştir. DMBA uygulanan gruplara kıyasla mantar taksol verilen gruplarda GSH seviyeleri ve CAT aktivitelerinin yanı sıra tümör baskılayıcı p53 protein ekspresyonunun arttığı gözlemlenirken, MDA seviyelerinin ve Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir ($p<0.01$). DNA agaroz jel görüntüsüne bakıldığında, DMBA grubuna kıyasla Taksol + DMBA grubunda meydana gelen kırılmaların (merdiven görüntüsü) nispeten daha az olduğunu belirtmişlerdir. Bizim alışmamızın DNA agaroz jel elektroforezi sonucunda elde ettiğimiz verilerine göre, kontrol ve C₆₀ gruplarında DNA kırılmalarının olmadığı, DMBA ve C₆₀ + DMBA gruplarında ise DNA hasarı meydana geldiği tespit edilmiştir. Ercan vd. (2018), siklodekstrin nanopartiküllerin MCF-7 insan meme kanseri hücre hattı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Siklodekstrin nanopartiküllerinin MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında hücre proliferasyonunu engellediğini ve tümör oluşumunu önlemede kemoterapötik ilaçlar için umut verici bir nanopartikülat taşıyıcısı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Elshater vd. (2018), siklofosfamid ile indüklenen sıçanlarda oluşturulan hepatoksisiteye karşı fulleren C₆₀'ın koruyucu etkisini araştırmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında siklofosfamid grubunda MDA seviyelerini arttığını, fulleren C₆₀ tedavisi ile MDA seviyelerinde anlamlı bir azalmanın olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca fulleren C₆₀ tedavisi ile GSH seviyesi ve CAT aktivitesinin de arttığını tespit etmişlerdir. Ouhtit vd. (2014), güçlü fitoantioksidan ve antikanser özelliklere sahip filamentli bir mavi-yeşil mikroalg olan *Spirulina*'nın DMBA kaynaklı sıçan meme karsinogenezine karşı kemopreventif etkisini araştırmışlardır. DMBA uygulanan gruplara kıyasla DMBA + *Spirulina* uygulanan gruplarda meme kanserli hücrelerin proliferasyonun inhibe olmasından kaynaklı p53 protein ekspresyonunun arttığı, Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir (p<0.01). Aslan vd. (2018), CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda ellagik asit (EA)'ın koruyucu etkileri araştırılmış, EA gruplarına kıyasla, CCl₄ gruplarında NF-κB ve Bcl-2 ekspresyon düzeylerinin arttığını, kaspaz-3 ve Nrf-2 protein ekspresyon düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05). Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır (p<0.05). Aslan (2011), azoksimetan (AOM) ile kolorektal kanser oluşturulan sıçanlarda domates tozu (DT) verilen grupta apoptoz mekanizmasının indüklenmesine bağlı olarak kanser hücrelerinin proliferasyonunun baskılanması ile kaspaz-3, kaspaz-9, Bax ve p53 protein ekspresyon düzeylerinin arttığını, COX-2 ve Bcl-2 protein ekspresyon düzeylerinin azaldığını belirtmiştir. Dahası, AOM verilen gruplara kıyasla DT + AOM verilen gruplarda DNA hasarının önemli ölçüde azaldığını tespit etmiştir (p<0.05). Ayrıca, histopatolojik analizler sonucunda elde edilen verilere göre, AOM uygulanan gruplara kıyasla DT + AOM ile tedavi edilen gruplarda kolorektal kanserli hücrelerin küçüldüğünü tespit etmiştir. Bizim doktora tez çalışmamızın histopatolojik analizleri incelendiğinde, DMBA grubuna kıyasla fulleren C₆₀ ile tedavi edilen gruplarda meme tümör çapları ve nekroz oluşumlarının azaldığı tespit edilmiştir. Can (2014), karbontetraklorür (CCl₄) kaynaklı karaciğer doku hasarına karşı deve diken (Silybum marianum L.) verilen gruplarda kaspaz-3, kaspaz-9 ve Bax protein ekspresyon düzeylerinin arttığını, Bcl-2 protein ekspresyon düzeylerinin azaldığını tespit etmiştir (p<0.05). Ayrıca, CCl₄ verilen gruplara kıyasla deve diken verilen gruplarda DNA hasarının azaldığı tespit etmiştir. Bulgularımızda, DMBA verilen gruplara kıyasla C₆₀ + DMBA verilen gruplarda GSH seviyelerinin ve CAT aktivitelerinin yanı sıra kaspaz-3 protein ekspresyon düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı, Bcl-2 protein ekspresyon düzeyinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür (p<0.05). Aslan vd. (2020a), CCl₄ ile akciğer hasarı ile indüklenen sıçanlarda EA'nın koruyucu etkilerini araştırmışlardır. EA gruplarına kıyasla CCl₄ verilen gruplarda NF-κB, COX-2, TNF-α ve Bcl-2 protein ekspresyon düzeylerinin arttığını, kaspaz-3 ve Nrf-2 protein ekspresyon düzeylerinin ise önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05).

Aslan vd. (2015), sıçanlarda *Nigella sativa*'nın (NS) CCl₄ kaynaklı akciğer hasarına karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır. Akciğer dokusundaki MDA seviyelerinin arttığı CCl₄ grubunda arttığını, NS + CCl₄ grubunda ise azaldığını belirtmişlerdir. NS+ CCl₄ ile muamele edilen gruplarda kaspaz-3 protein ekspresyonunun arttığını, Akt protein ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05). Ayrıca, CCl₄ verilen gruplara kıyasla NS ve NS + CCl₄ verilen gruplarda DNA kırıklıklarının ve hasarının önemli ölçüde azaldığı sonucuna varmışlardır. Kumar vd. (2016), sıçanlarda DMBA kaynaklı meme karsinogenezine karşı daphnetin (DAP) uygulamasının antioksidatif ve kemoterapötik potansiyeline etkisini değerlendirmişlerdir. DMBA verilen gruplara kıyasla DMBA + DAP verilen gruplarda GSH seviyelerinin ve CAT aktivitelerinin arttığını belirtmişlerdir. DMBA + DAP verilen gruplarda meme kanseri hücrelerinin yayılımını engelleyerek antioksidan transkripsiyon faktörü olarak görev yapan Nrf-2 protein ekspresyon düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını, Erk 1/2, Akt ve NF-κB protein ekspresyon düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Aslan vd. (2020b), EA'nın sıçanlarda CCl₄ ile oluşturulan kas hasarına karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır. CCl₄ grubuna kıyasla, Nrf-2 ve kaspaz-3 protein ekspresyon düzeylerinin ve GSH, katalaz aktivitelerinin arttığını, NF-κB, Bcl-2, TNF-α, COX-2 protein ekspresyon düzeyleri ve MDA seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir (p<0.05). Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda Bcl-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, IL-6, IL-1α ve p38α protein ekspresyonunu azaltarak, kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır. Roy vd. (2018b), DMBA ile meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda vanadyum quercetin kompleksinin etkilerini araştırmışlardır. Vanadyum quercetin kompleksinin, p53, Akt / mTOR yolunu düzenleyerek meme kanserini zayıflattığını ve artan apoptotik olaylarla ilişkili hücrel proliferasyonu azalttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, DMBA verilen grupta kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunun azaldığını, VEGF protein ekspresyonunu arttığını belirtmişlerdir. Park vd. (2009), DMBA ile oluşturulan meme kanserine karşı soya peptidinin antitümör etkisini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, DMBA uygulamasının kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunu azalttığını, VEGF ve NF-κB protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir (p<0.05). Sun vd. (2019a), astraksantin katı lipid nanopartiküllerinin (SLN) ve astraksantin (AX)'in DMBA kaynaklı meme kanserine karşı kemoprotektif etkisini incelemişlerdir. DMBA verilen gruplara kıyasla DMBA + AX (5 mg / kg), DMBA + AX (50 mg / kg) ve DMBA + AX-SLN verilen gruplarda GSH seviyeleri ve CAT aktivitelerinin yanı sıra Nrf-2 protein ekspresyon düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını, Akt ve NF-κB protein ekspresyon düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.01). Liu vd. (2019), meme kanseri hücrelerinde bir fenolik bileşik olan oleuropein tedavisinin koruyucu etkilerini araştırmışlardır ve oleuropein uygulanan gruplarda NF-κB protein ekspresyon aktivitesinin ortadan kaldırarak apoptozu indüklediğini tespit etmişlerdir (p<0.01).

Aslan vd. (2020c), sıçanlarda CCl₄'ün neden olduğu beyin hasarına karşı EA'nın nöroprotektif etkisini araştırmışlardır. EA ile tedavi edilen gruplarda Nrf-2, kaspaz-3 protein ekspresyon düzeylerinin ve GSH, katalaz aktivitelerinin artarken NF-κB, TNF-α, VEGF, Bcl-2, COX-2 protein ekspresyon düzeylerini ve MDA seviyelerini azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05). Aslan vd. (2020d), sıçanlarda CCl₄'ün neden olduğu böbrek hasarına karşı EA'nın nefrotoksositeye karşı etkisini araştırmışlardır. CCl₄ verilen gruplara kıyasla EA ve CCl₄ + EA ile tedavi edilen gruplarda Nrf-2, kaspaz-3 protein ekspresyon düzeylerinin ve GSH, katalaz aktivitelerinin artarken, NF-κB, TNF-α, VEGF ve COX-2 protein ekspresyon düzeylerinin ve MDA seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir (p<0.05). Tyagi ve Patro (2019), sisplatin (CP) ile oluşturulan meme kanserine karşı salinomisin tedavisinin etkisini araştırmışlardır. SP uygulanan gruplarda NF-κB ve Bcl-2 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttırdığını, p53 ve Bax protein ekspresyon düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir (p<0.05). Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda Bcl-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, IL-6, IL-1α ve p38α protein ekspresyonunu azaltarak, kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır. Histopatolojik analizler bakımından incelendiğinde, DMBA grubuna kıyasla fulleren C₆₀ ile tedavi edilen gruplarda meme tümör çapları ve nekroz oluşumlarının azaldığı tespit edilmiştir. Biyokimyasal analizler bakımından incelendiğinde ise, fulleren C₆₀ ile tedavi edilen grupların MDA seviyelerinde azalış, GSH seviyeleri ve CAT aktivitelerinde ise anlamlı derecede artış olduğunu belirtmişlerdir. *In vitro* sonuçlarımıza göre, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında belirli dozlarda uygulanan fulleren C₆₀ tedavisinin kanserli hücrelerin büyümesini, göçünü ve istilasını etkileyerek etkili bir antikanser aktivite sağladığını göstermiştir (p<0.05). DNA agaroz jel elektroforezi sonucunda elde ettiğimiz verilere göre, kontrol ve C₆₀ gruplarında DNA kırılmalarının olmadığı, DMBA ve C₆₀ + DMBA gruplarında ise DNA hasarı meydana geldiği tespit edilmiştir. Liu vd. (2017), lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı meme kanserine karşı puerarin'in etkisini çalışmışlardır. Puerarin'in NF-κB ve Erk 1/2 yolunu bloke ederek meme kanseri hücre göçünü ve istilasını baskıladığını tespit etmişlerdir. Ayrıca LPS verilen gruplara kıyasla puerarin verilen tedavi gruplarında NF-κB, Erk 1/2, TNF-α ve IL-6 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05). Sun vd. (2019b), oroxylin A'nın meme kanseri hücre çoğalması, göçü ve epitel mezenkimal geçişi (EMT) ve olası moleküler mekanizması üzerindeki inhibe edici etkilerini incelemişlerdir. Oroxylin A uygulanan gruplarda NF-κB ve COX-2 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05). Park vd. (2012), doksorubisin kaynaklı meme kanserine karşı forkhead box protein M1 (FOXM1)'in koruyucu rolünü araştırmışlardır. FOXM1'in oluşan hasara karşı DNA onarımını arttırmanın yanı sıra NF-κB protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir (p<0.05).

Arora vd. (2014), yenilebilir bir mantardan izole edilmiş bir NF- κ B inhibitörü olan panepoksidon (PP)'un birkaç meme kanseri hücre dizisinde antitümör aktivitesini araştırmışlardır. PP'nin MCF-7 MDA-MB-231, MDA-MB-468 ve MDA-MB-453 insan meme kanseri hücre hatlarında hücre büyümesi, göç-invazyon, apoptoz ve epitel mezenkimal geçişi (EMT) ile ilgili protein ekspresyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda PP ile tedavi uygulanan gruplarda NF- κ B ve Bcl-2 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azaldığını, Bax ve kaspaz-3 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını tespit etmişlerdir ($p<0.01$). Zang vd. (2019), quinalizarin'in insan meme kanseri hücrelerindeki apoptotik etkilerini ve moleküler mekanizmalarını araştırmışlardır. Quinalizarin uygulanan gruplarda NF- κ B, Erk 1/2 ve Bcl-2 protein ekspresyonunun azaldığını, kaspaz-3 ve Bax protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca, quinalizarin uygulamasının insan meme kanseri tedavisinde ve diğer kanser türlerinin tedavisinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir ($p<0.01$). Ahmad vd. (2008), birçok kansere karşı antitümör aktivitesine sahip olan plumbagin (5-hidroksi-2-metil-1, 4-naftokinon)'in meme kanser hücrelerinde etkisi araştırılmış ve plumbagin ile tedavi edilen gruplarda NF- κ B ve Bcl-2 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azaldığını, kaspaz-3 ve kaspaz-9 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir. Han vd. (2015), meme kanseri kök hücrelerinde disulfiram (DS) tedavisinin epitel mezenkimal geçiş (EMT) ve meme kanseri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. DS tedavisinin meme kanseri hücrelerinde transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) ile indüklenen EMT'yi doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra TGF- β uygulanan gruplara kıyasla DSF ve DSF + TGF- β uygulanan gruplarda NF- κ B ve Erk 1/2 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını tespit etmişlerdir ($p<0.01$). Li vd. (2015), paklitaksel (PAC) kaynaklı oluşturulan meme kanserine karşı oksidatif stres hasarını hafifletebilen bir antioksidan olan lipoik asit'in koruyucu etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre, PAC uygulanan gruplara kıyasla LA ve PAC + LA verilen gruplarda NF- κ B protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Kim vd. (2012), bir adipokin olan visfatin'in meme kanserinin gelişimini ve ilerlemesi üzerindeki etkilerinin incelemişlerdir. Visfatin uygulanan gruplara karşı kurkumin tedavisi uygulanmış ve kurkumin uygulanan gruplarda NF- κ B protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir ($p<0.001$). Mahjoub vd. (2017), doksorubisin kaynaklı meme kanserine karşı dendrozomal nanokurkumin (DNC)'in antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. DNC'nin antiproliferatif, proapoptotik ve antimigrasyon aktivitelerini geliştirerek doksorubisinin metastatik meme kanseri hücreleri üzerinde antikanser etkilere sahip olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.01$). Dai vd. (2015), *Lentinula edodes* mantar tüketiminin insan bağışıklık fonksiyonunu iyileştirerek hücre proliferasyonu ve aktivasyonu düzenlediğini tespit etmişlerdir. Mantar tüketiminden sonra sitokin ve serumda C-reaktif proteini seviyelerinde TNF- α ve IL-1 α protein seviyelerini önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir.

Rahman vd. (2004), kemopreventif bir kimyasal olan indol-3-karbinol (I3C)'ün meme kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. I3C tedavi uygulamasının NF- κ B ve Akt protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda bu sonuçların I3C'nin kötü huylu meme epitel hücrelerinde seçici apoptozu indüklemeye kabiliyeti nedeniyle potansiyel bir kemopreventif etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Li vd. (2012), ganoderma asitlerinin metastatik meme kanseri hücrelerinin büyümesini, anjiyogenezini ve invazivliğini baskıladığı belirtmişler ve ganoderik asit Me'nin MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında hücreSEL fenotipler ve tümör büyümesi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda, ganoderma asitlerinin VEGF, IL-6 ve NF- κ B protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azalttığını ve meme kanserinin tedavisinde oldukça önemli bir role sahip olduğu kanısına varmışlardır. Bimonte vd. (2015), meme kanseri hücrelerinde kurkumin tedavisinin NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını, p53 protein ekspresyonunu ise anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir. Dahası, kurkumin'in meme kanseri hücrelerinde proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynayarak meme kanseri tedavisinde kemoterapiye yardımcı bir ilaç olarak kullanılabileceği kanısına varmışlardır ($p < 0.01$). Assar vd. (2016), güçlü bir antioksidan olan likopen'in meme kanseri hücrelerinde NF- κ B'nin sinyal yolu boyunca birçok noktada etkisini araştırmışlardır. Likopen'in $\geq 1.25 \mu\text{M}$ konsantrasyonlarında uygulanmasının meme kanseri hücre büyümesini önemli ölçüde inhibe etmesinin yanı sıra NF- κ B ve TNF- α protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir ($p < 0.05$). Hickish vd. (2017), kolorektal kanser hastalarında MABp1 antikoru tedavisinin IL-1 α protein seviyelerini anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. MABp'in inflamatuvar sinyallemenin önemli bir kaynağı olan IL-1 α 'ya karşı doğal nötralize edici etki sağlayarak antikanser aktivite sağladığını tespit etmişlerdir. Ahad vd. (2014), EA'in hiperglisemi ve insülin direnci üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, EA verilen grupta NF- κ B ve TNF- α protein ekspresyonun önemli derecede azaldığını tespit etmişlerdir ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ ile tedavi edilen gruplara kıyasla DMBA uygulanan gruplarda NF- κ B, TNF- α , COX-2, IL-6, IL-1 α ve p38 α protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Zhang vd. (2017), metforminin streptozotosin (STZ) kaynaklı diyabetik sıçanlardaki etkisini araştırmış ve metformin tedavisinin kontrol grubuna kıyasla MDA seviyelerini anlamlı derecede azalttığını tespit etmişlerdir. Wang vd. (2018), yapmış oldukları bu çalışmada obezite ve diyabetik sıçanlarda nano-oleanolik asit tedavisinin MDA seviyesini azalttığı ve CAT aktivitesini arttırdığı sonucuna varmışlardır ($p < 0.05$). Chi vd. (2019), retinal ganglion (RG) hasarı oluşturulan sıçanlarda, kök hücrelerin yüzeyinde bulunan bir protein olan Prominin-1'in (PR1P), RG hasarı üzerine etkilerini araştırmışlardır. PR1P tedavisinin sinir sisteminde koruyucu bir role sahip olmasının yanı sıra VEGF protein ekspresyonunu da anlamlı bir şekilde azalttığı sonucuna varmışlardır ($p < 0.01$).

Chen vd. (2020), bir iyonofor antibiyotik olan narasin tedavisinin meme kanseri hücrelerinde TGF- β ile indüklenen SMAD2/3 fosforilasyonunu ve epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) belirteçlerinin ifadesini indüklediğini gözlemlemişlerdir. Narasin molekülü, TGF- β reseptörünün ATP bağlayıcı cebine bağlanarak hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler ile tümör hücresi proliferasyonunu ve metastazı inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Saha vd. (2016), aspirin'in meme kanseri hücrelerinde kemo-dirence etkisini araştırmışlardır ve aspirin'in kanser kök hücrelerinin oluşturulmasından sorumlu bir NF- κ B ve IL-6 sinyal eksenini bozarak meme kanseri hastalarında yeni bir tedavi olanağı sağladığını belirtmişlerdir. Buna ilave olarak, aspirin tedavisinin meme kanseri hücrelerinin direncini inhibe ederek NF- κ B, Bcl-2 ve COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Ahmad vd. (2012), garcinol, *in vitro* ve *in vivo* EMT'yi düzenleyerek meme kanseri hücrelerine karşı antikanser etkisini araştırmışlardır. Garcinol uygulamasının NF- κ B ve GSK-3 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Xia vd. (2012), arsenik trioksitin meme kanseri hücrelerinde hücre canlılığı ve apoptoz üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Arsenik trioksit uygulamasının NF- κ B ve Bcl-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). El-Hasasna vd. (2016), *Rhus coriaria*'nın, meme kanserinin anjiyogenezini, metastazını ve tümör büyümesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. *Rhus coriaria*'nın *in vivo* tümör büyümesini ve metastazı baskılayarak, meme kanseri tedavisinde umut verici bir kemopreventif ve terapötik ilaç etkisine sahip olabileceğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, *Rhus coriaria* uygulamasının NF- κ B ve TNF- α protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Rengarajan vd. (2014), D-pinitol'un (20 μ l, 40 μ l, 60 μ l, 80 μ l, 120 μ l) dimetil sülfoksit (DMSO) kaynaklı meme kanseri hücrelerinin apoptoza etkisini incelemişlerdir. D-pinitol uygulamasının NF- κ B ve Bcl-2 protein ekspresyonunu azalttığını, Bax ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir. D-pinitol uygulanan gruplara kıyasla DMSO verilen gruplarda DNA hasarının önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Horia ve Watkins (2005), stearidonik asit ve alfa-linolenik asidin MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattı üzerindeki etkisini araştırmışlar ve stearidonik asit ve alfa-linolenik asit uygulamasının COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Kang vd. (2015), glausin'in NF- κ B aktivasyonunun baskılanması ile kanser metastazında rol alan matriks metaloproteinaz-9 gen ekspresyonunu inhibe ederek meme kanseri hücre göçünü ve istilasını inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre glausin uygulamasının NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, fulleren C₆₀ tedavisinin Bcl-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, IL-6 ve IL-1 α protein ekspresyonunu azaltarak, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında hücre canlılığını arttırdığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Horia ve Watkins (2007), N-3 çoklu doymamış yağ asitleri ve genistein, enflamatuvar prostanooidleri, COX-2 aktivitesini azaltarak ve hücre sinyallemesini değiştirerek meme kanserine karşı koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Dokosaheksaenoik asit ve genisteinin uygulamasının NF- κ B ve COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Bist vd. (2011), annexin-1'in meme kanseri hücrelerinin metastaz ve göç yeteneği üzerine etkisini araştırmışlar ve annexin-1'in meme kanseri hücrelerinin metastaz ve göç yeteneğini engellediğini belirtmişlerdir. Annexin-1 uygulamasının NF- κ B ve TNF- α protein ekspresyonunu azaltarak meme kanseri metastazını baskılamak için terapötik potansiyele sahip olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.01$). Kim vd. (2014), MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında narenciye meyvelerinde bulunan doğal bir bileşik olan obacunon'un antikanser ve anti-inflamatuvar özelliklerini incelemişlerdir. Meme kanseri hücrelerinde obacunon uygulamasının NF- κ B, COX-2, Bcl-2 ve Erk 1/2 protein ekspresyonunu azalttığını, Bax protein ekspresyonunu anlamlı şekilde arttırdığını tespit etmişlerdir ($p<0.01$). Lin vd. (2012), çeşitli kanser tedavilerinde ilaç olarak kullanılan ve Akt inhibitörü olan perifosin'in meme kanseri hücre hattındaki etkinliğini araştırmışlardır. Perifosin uygulamasının NF- κ B ve Akt protein ekspresyonunu azaltarak meme kanseri hücrelerinin tedavisinde umut verici yeni bir ilaç olabileceğini belirtmişlerdir. Park vd. (2013), insan meme kanseri hücrelerinde bir C-glikosilflavon olan luteolin 8-C- β -fucopyranoside (LU8C-FP)'nin hücre istilasının inhibe edici mekanizmasını araştırmışlardır. LU8C-FP'nin meme kanseri hücrelerinin istilasını bastırma işlevi görmesinin yanı sıra Erk 1/2 ve NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Ko vd. (2012), meme kanseri hücrelerinde resveratrolün doğal bir analogu piceatannol (3,3',4,5'-tetrahidroksi-trans-stilben)'un hücre istilasının inhibe edici mekanizmasını araştırmışlardır. Piceatannol uygulamasını NF- κ B ve Akt protein ekspresyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Hajra vd. (2018), doksorubisin (DOX) kaynaklı meme kanserine karşı indol-3-karbinol (I3C)'ün terapötik etkinliğini araştırmışlardır. I3C ve I3C + DOX ile tedavi uygulanan gruplara kıyasla DOX gruplarında NF- κ B, Bcl-2 ve VEGF protein ekspresyonunun arttığını, kaspaz-3, kaspaz-9, Bax ve Nrf-2 protein ekspresyonunun azaldığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Histopatolojik bulgulara göre, I3C + DOX ile tedavi uygulanan gruba kıyasla DOX uygulanan grupta meme tümör gelişiminin ve yayılımının fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Dinicola vd. (2014), üzüm çekirdeğinin meme kanseri hücre göçünü ve metastazını baskılayarak NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Elamin vd. (2013), zeytin yaprağının doğal bir ürünü olan oleuropein'in meme kanserine karşı koruyucu etkilerini incelemişlerdir. Oleuropein uygulamasının meme kanseri hücre hattında NF- κ B ve Bcl-2 protein ekspresyonunu azalttığını, kaspaz-3 ve Bax protein ekspresyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara ilave olarak, oleuropein'in meme kanseri hücrelerinin hücre proliferasyonu ve hücre ölümü üzerinde güçlü inhibe edici etkiye sahip olduğu kanısına varmışlardır.

Dumitru vd. (2012), p38 α protein sinyal yolunun baş ve boyun kanserinde nötrofil hücre biyolojisini modüle ederek kanser hücrelerinin gelişimini ve yayılımını önlediğini belirtmişlerdir. Godek vd. (2011), tümörlü hücrelerin çoğalmasını önlemede önemli bir peptit olan anjiyosidin uygulamasının anjiyogenezi bloke ederek tümör ilerlemesini inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, anjiyosidin uygulamasının tümör hücrelerinin yayılımını inhibe ederek NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını, p53 protein ekspresyonunu ise anlamlı bir şekilde arttırdığını tespit etmişlerdir. Yun vd. (2016), meme kanseri hücrelerinde dokosaheksaenoik asit (DHA) mekanizmasını araştırmışlardır. DHA uygulamasının meme kanserinin ilerlemesini önleyerek, COX-2, VEGF ve NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Lee (2019), turpgillerin yapısında bulunan önemli biyoaktif bileşiklerden biri olan 3,3'-diindolilmetan (DIM)'in, kanser hücrelerinin ihtiyaç duyduğu epitel-mezenkimal geçişi (EMT) engelleyerek kanser hücrelerinin yayılmasını önlediğini tespit etmiştir. DIM uygulamasının meme kanseri hücrelerinde TNF- α ve Erk 1/2 protein ekspresyonunun azalttığını belirtmiştir ($p<0.05$). Gao vd. (2018), MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında baicalin'in terapötik etkisini ve potansiyelini araştırmışlardır. Baicalin'in uygulamasının NF- κ B protein ekspresyonunun azalttığını tespit etmişlerdir. Katary vd. (2019), sisplatin (CP) kaynaklı meme kanserine karşı salvianolik asit'in etkisini araştırmışlar ve salvianolik asit'in oksitadif stres, enflamasyon ve anjiyogenezin olumsuz etkilerini azaltarak meme kanseri hücre büyümesini yavaşlattığını tespit etmişlerdir. CP uygulanan gruplara kıyasla salvianolik asit verilen tedavi gruplarında tümör büyümesinin yavaşladığını belirtmişlerdir. İlave olarak, salvianolik asit uygulamasının meme kanseri hücre hattında VEGF ve COX-2 protein ekspresyonunu azalttığını, kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Schmiech vd. (2019), boswellik ve lupeolik asit uygulamasının meme kanseri hücrelerinde tümör büyümesini önleyerek IL-1, IL-6 ve TNF- α protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Choudhury vd. (2018), *Garcinia morella* meyvesinin antioksidan, antienflamatuar ve meme kanseri hücre hattında koruyucu aktivitesini araştırmışlardır. *G. morella* ile tedavi edilen gruplarda meme kanseri hücre göçünü ve metastazının baskılanmasından dolayı Bax ve p53 protein ekspresyonunun arttığını, TNF- α protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca histopatolojik sonuçlara göre, *G. morella* tedavisinin meme dokusundaki tümör büyümesini inhibe edici etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Kabel ve Elkhoely (2016), DMBA kaynaklı meme kanserine karşı raloksifen (RAL) ve fluoksetin (FLX) kombinasyonunun antikanser etkinliğini incelemişlerdir. DMBA uygulanan gruplara kıyasla DMBA + RAL, DMBA + FLX ve DMBA + RAL + FLX gruplarında MDA seviyesinde, TNF- α ve IL-6 protein ekspresyonunun azaldığını, CAT aktivitesinin ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$).

Uehara vd. (2012), MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında vorinostat tedavisinin Bcl-2 ve Erk 1/2 protein ekspresyon düzeylerini azalttığını, kaspaz-3, Bax ve p38 α ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde arttırdığını tespit etmişlerdir. MTT testleri sonucunda MDA-MB-231 hücrelerinin canlılığının vorinostat tedavisinden 24 saat sonra önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Zhou vd. (2017), lipozomal kurkumin kombinasyonunun meme kanseri hücre hattında hücre canlılığını MTT testi ile araştırmışlardır. Lipozomal kurkumin uygulamasının, mikroRNA ekspresyonunu düzenleyerek meme kanseri hücrelerini inhibe edici etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. El-Agouza vd. (2011), antioksidan özelliğe sahip taurin uygulamasının meme kanseri tümörünün gelişimini ve ilerlemesini önlediğini tespit etmişlerdir. Taurin ile tedavi edilen gruplarda VEGF ve TNF- α protein ekspresyonunu azalttığını, kaspaz-3 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Liu vd. (2012), MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında klaudin-1'in TNF- α 'nın neden olduğu apoptoz üzerindeki anti-apoptotik etkisini araştırmışlar ve klaudin-1'in MCF-7 hücrelerinde apoptozu düzenlemede önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Klaudin-1 uygulamasının TNF- α protein ekspresyonunu azalttığını, Bax ve p53 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Bao vd. (2014), insan meme kanseri hücrelerinde daidzein uygulamasının kanser hücrelerinin metastazını engellediğini tespit etmişlerdir. Daidzein ile tedavi edilen gruplarda TNF- α ve NF- κ B protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Das vd. (2017), doksorubisin kaynaklı meme kanseri hücrelerinde etopsit'in antikanser etkisini araştırmışlar ve etopsit uygulamasının TNF- α protein ekspresyonunu azalttığını, kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9, Bax ve p53 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir ($p < 0.001$). Benesch vd. (2015), meme yağ dokusunda tümör kaynaklı oluşan iltihaplanmaya karşı ototaksin uygulamasının TNF- α protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Fan vd. (2017), doksorubisin kaynaklı meme kanseri hücrelerinde siklofosfamid uygulamasının meme dokusundaki tümör büyümesini inhibe etmesine bağlı olarak TNF- α protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Costantini vd. (2014), nar çekirdeği yağının (*Punica granatum* L.) meme kanseri hücre dizileri üzerindeki potansiyel anti-inflamatuar etkilerini incelemişler ve meme kanseri hücre hattında nar çekirdeği yağı uygulamasının TNF- α , IL-6 ve VEGF protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Arya vd. (2012), *Centratherum anthelminticum* tohumlarının meme kanserine karşı antioksidan potansiyeli ve sitotoksik etki aktivitesini araştırmışlardır. *C. anthelminticum* uygulamasının TNF- α , ve NF- κ B protein ekspresyonunu azaltarak tümör hücrelerinde inhibitör olarak rol oynadığını tespit etmişlerdir. Bizim doktora tez çalışmamızın sonuçlarına göre, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında belirli dozlarda uygulanan fulleren C₆₀ tedavisinin kanserli hücrelerin büyümesini ve göçünü etkileyerek güçlü bir antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0.05$). Qin vd. (2021), sıçanlarda vinksitin kaynaklı meme kanserine karşı gastrodin uygulamasının, TNF- α ve IL-6 protein ekspresyonunu azaltarak enflamatuar yanıtı hafiflettiği kanısına varılmıştır.

Xiong vd. (2020), meme kanseri hücrelerin *Astragalus membranaceus*'tan izole edilen polisakkaritlerin ve altın nanopartiküllerinin kombinasyonu olan PLGA nanopartikülleri ile tedavi edildiğini ve TNF- α protein ekspresyonunu azaltarak tümöre karşı güçlü bir bağışıklık sağladığını belirtmişlerdir. Hsieh vd. (2020), aspirin uygulamasının enflamatuvar yanıtı inhibe ederek adipositlerin metabolomik profilini düzenleyip meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe edip etmediğini araştırmışlardır. Aspirin tedavisinin, lipogenez, oksidatif stres ve neoplastik oluşumun baskılanmasında rol oynamasının yanı sıra meme kanseri hücre büyümesine ve göçüne katkıda bulunan obezite ile ilişkili inflamasyonu inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, aspirin uygulamasının TNF- α , IL-6 ve VEGF protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Goswami ve Walia (2016), osteoprotegerin (OPG) meme kanserinin ilerlemesine yol açan bir sitokin/kemokin olmasının yanı sıra meme kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonu ve anjiyogenezin ilerlemesinde önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. OPG uygulamasının COX-2 ve Erk 1/2 protein ekspresyonunu azalttığını, kaspaz-3 ve kaspaz-9 protein ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Holmes vd. (2011), aspirin uygulamasının meme kanseri hücrelerinin ekspresyonunu inhibe ederek COX-2 protein ekspresyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Takeda vd. (2014), kenevir bitkisinde yoğun şekilde bulunan ve seçici bir COX-2 inhibitörü olan kannabidiolik asidin (CBDA) COX-2 protein ekspresyonu ve metastaza karışan genler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. CBDA uygulamasının COX-2 protein ekspresyonunu azaltarak meme kanseri metastazının pozitif bir düzenleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Amaral vd. (2018), aspirin ve metforminin kombinasyonunun farklı tiplerdeki meme kanseri hücrelerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Aspirin ve metformin uygulamasının COX-2 protein ekspresyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Park ve Kwon (2011), MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında rottlerin'in interleukin-1 β (IL-1 β) ile indüklenen COX-2 protein ekspresyonu üzerindeki sinerjik etkisinin altında yatan moleküler mekanizmayı araştırmışlardır. Rottlerin tedavisinin iltihaplanmada önemli bir enzim olan COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Yuan vd. (2012), 1,25-dihidroksivitamin D3'ün MCF-7 insan meme kanseri hücre hattı büyümesini inhibe ederek COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Bizim tez çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, DMBA uygulanan gruplarda NF- κ B, TNF- α , COX-2 ve IL-6 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığı sonucuna varılmıştır ($p<0.05$). Zheng vd. (2014), *Glycyrrhiza glabra*'dan izole edilen ve bir flavonoid olan isoliquiritigenin uygulamasının, meme kanseri hücre göçünü ve invazyonunu önlemesinin yanı sıra COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Hirao-Suzuki vd. (2020), kenevir bitkisinin önemli bir bileşeni olan kannabidiolik asit uygulamasının MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı şekilde azalttığını belirtmişlerdir.

Rossi vd. (2018), klaudin kaynaklı meme kanserli sıçanlarda resveratrol tedavisinin obezite ile ilişkili yağ dokusu disfonksiyonunu ve tümör büyümesini inhibe ederek meme kanserli hücrelerde COX-2 protein ekspresyonunu anlamlı şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Hussain vd. (2013), MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında sülforafan (SFN) ve gempitabin kombinasyonunun hücrelerin proliferatif potansiyeli üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. SFN ve gempitabin tedavisinin COX-2 ve Bcl-2 protein ekspresyonunu anlamlı şekilde azaltarak meme kanseri tedavisi için güçlü bir antikanser etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.05$). Ren vd. (2017), kurkumin ve β -interferon (IFN- β) / retinoik asit (RA) kombinasyon tedavisinin meme kanseri hücreleri üzerindeki hücre canlılığı, apoptoz ve migrasyon üzerine etkilerini *in vivo* ve *in vitro* araştırmışlardır. Kontrol ve IFN- β + RA grubuna kıyasla kurkumin + IFN- β + RA grubunda COX-2 ve Bcl-2 protein ekspresyonunun anlamlı şekilde azaldığını belirtmişlerdir ($p<0.05$). Son vd. (2010), forbol ester kaynaklı meme kanserli hücrelere bir polifenol olan piceatannol (PIC) tedavisi uygulanmış ve forbol ester uygulanan gruplara kıyasla PIC ile tedavi edilen gruplarda NF- κ B ve COX-2 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Garg vd. (2017), MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında metotreksat (MTX) ve aseklofenak (ACL) kombinasyonu ile oluşturulmuş lipid-polimer hibrit nanopartiküllerin antikanser aktivitesini incelemişlerdir. MTX ve ACL ile kombine edilmiş nanopartikül tedavisi uygulanan gruplarda antikanser etkinliğinin arttığı ve meme dokusu hasarını azalttığını tespit etmişlerdir. Abbadessa vd. (2006), DMBA kaynaklı meme kanseri hücrelerinde aspirin metaboliti salisilat (SA)'ın kanserojen biyoaktivasyon yolağında ve sitokromda yer alan enzimlerin ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. SA uygulamasının (2 mM, 2,5 mM, 3 mM, 5 mM) COX-1 ve COX-2 protein ekspresyonunun anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. DNA agaroz jel elektroforezi sonucuna göre, kontrol ve SA gruplarında DNA kırılmalarının olmadığı, DMBA ve SA+ DMBA gruplarında ise DNA hasarı meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Özellikle DMBA verilen gruplarda DNA kırıklıklarının oldukça fazla olduğu gözlemlenmiştir. Tang vd. (2016), meme kanseri hücre hattında aspirin ve ursolik asitten oluşan yeni bir konjugat olan Asp-UA uygulamasının COX-2 ve Erk 1/2 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azaltarak meme kanseri metastazının önlenmesinde güçlü bir terapötik etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Arivazhagan ve Pillai (2014), DMBA kaynaklı meme kanseri hücrelerinde tangeretin tedavisinin (25 mg/kg) meme karsinogenezine karşı kemoterapötik etkisini ve etki mekanizmasını araştırmışlardır. DMBA uygulanan gruplara kıyasla tangeretin tedavisi uygulanan gruplarda COX-2 protein ekspresyonunu ve meme tümör hücresi proliferasyon belirteçlerini etkili bir şekilde azalttığını, p53 protein ekspresyonunu azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Bizim DNA agaroz jel elektroforezi sonucunda elde ettiğimiz verilere göre, kontrol ve C₆₀ gruplarında DNA kırılmalarının olmadığı, DMBA ve C₆₀ + DMBA gruplarında ise DNA hasarı meydana geldiği tespit edilmiştir.

Gimenez-Bastida vd. (2019), meme kanseri hücrelerinde resveratrol metabolitlerinin tedavisinin p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını tespit etmişlerdir. Yeh vd. (2019), flavopereir'in, insan meme kanseri hücrelerinde Akt, p38 α , Erk 1/2 sinyal yolu aracılığıyla hücre döngüsü durdurarak apoptozu baskıladığını tespit etmişlerdir. Flavopereir tedavisinin Akt ve Erk 1/2 protein ekspresyon düzeylerini azalttığını, p38 α protein ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde arttırdığını tespit etmişlerdir. Park vd. (2016), 12-O-tetradekanoilphorbol-13-asetat (TPA) kaynaklı meme kanserli hücrelerde resveratrol kaplı altın nanopartiküllerin (Rev-AuNP) farmakolojik etkinliğini araştırmışlardır. TPA uygulanan gruplara kıyasla Rev-AuNP ile tedavi edilen gruplarda COX-2, Erk 1/2, Akt ve NF- κ B protein ekspresyonlarının anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05). Chung vd. (2014), 12-O-tetradekanoilphorbol-13-asetat (TPA) kaynaklı insan meme epitel hücrelerinde bir izoflavon olan genistein antikanser etkisini araştırmışlardır. TPA uygulanan gruplara kıyasla genistein ve genistein + TPA tedavisinin COX-2, Erk 1/2 ve NF- κ B protein anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Rashmi vd. (2019), *Tinospora cordifolia*'dan saflaştırılan doğal bileşik olan bis (2-etil heksil) 1H-pirol-3,4-dikarboksilat'ın (TCCP) MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattı üzerindeki etkisini araştırmışlar ve TCCP (15 μ M, 25 μ M) tedavisinin Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunu azaltırken, kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Park vd. (2019), pre-mRNA işleme faktörü-4 (PRPF4) tedavisinin meme kanseri hücrelerinin büyümesini, göçünü, istilasını ve apoptozunu p38 α sinyal yoluyla etkileyerek meme kanserli hücrelerinin yayılımını önlediğini tespit etmişlerdir. Diao vd. (2016), antioksidan E vitamininin meme kanseri hücrelerinin çoğalması üzerindeki etkilerini ve altında yatan olası mekanizmaları araştırmayı amaçlamışlardır. Vitamin E (0.1 g/kg ve 0.5 g/kg) uygulamasının, hücre içi ROS seviyesini azaltırken, p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını tespit etmişlerdir (p<0.01). Luu vd. (2018), litokolik asit'in (LCA) meme kanseri hücrelerinin lipogenezi üzerindeki etkisini anti-proliferatif ve pro-apoptotik yönden değerlendirmişlerdir. LCA uygulamasının (75 μ M, 100 μ M, 150 Mm, 200 μ M) Bax, Bcl-2 ve Akt protein ekspresyonunu azaltırken, p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir. Meng vd. (2017), propofol tedavisinin meme kanseri hücrelerinde Nrf-2 ve p53 proteinlerin ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir (p<0.05). Xu vd. (2020), meme kanseri hücre hattında quercetin tedavisinin antiproliferatif etkinliğini araştırmışlar ve quercetin tedavisinin ROS seviyesini azalttığını, p53 protein ekspresyonunu ise anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir. Ye vd. (2019), auranofin ve nutlin-3a ile kombinasyon tedavisinin MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattı üzerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Kombinasyon tedavisi uygulanan gruplarda Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunu azalttığını, p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttığını tespit etmişlerdir (p<0.05).

Gong vd. (2018), MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında karotenoid lutein uygulamasının meme kanseri hücre büyümesini önemli ölçüde engellediğini ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın bulguları sonucunda, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında belirli dozlarda uygulanan fullerene C₆₀ tedavisinin kanserli hücrelerin göçünü ve büyümesini engellediği tespit edilmiştir. Nooshin vd. (2016), arsenik trioksit (ATO) kaynaklı meme kanserine karşı melatonin (MEL)'in apoptoz üzerindeki potansiyelleştirici etkisini araştırmışlardır. ATO uygulanan (25 µM) gruplara kıyasla MEL (1 nM) ile tedavi edilen gruplarda Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunu azalttığını, p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını tespit etmişlerdir. Royston vd. (2018), withaferin A (WA) ve sülforafan (SFN), epigenetik mekanizmalar aracılığıyla meme kanseri hücre döngüsü ilerlemesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. WA + SFN tedavisinin p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir (p<0.05). Komminen vd. (2019), meme kanseri hücre hattında kabazitaksel ve timokinon ile kombine edilmiş lizosom tedavisinin Bax, Bcl-2 ve NF-κB protein ekspresyonunu azalttığını, p53 proteinlerin ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişlerdir. Hallman vd. (2017), meme kanseri hücrelerinde hormon ve antihormon varlığında kurkumin tedavisinin p53 ekspresyonu üzerindeki etkilerini analiz etmişler ve kurkumin tedavisinin p53 protein ekspresyonu anlamlı bir şekilde arttırdığını tespit etmişlerdir. Mondal ve Bennett (2016), sorafenib (SF) kaynaklı meme kanseri hücre hattında doğal bir antioksidan olan resveratrol (RSV) tedavisinin apoptoz ve sinyal yolları üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Kontrol ve RSV verilen gruplara kıyasla RSV + SF ile tedavi edilen gruplarda kaspaz-3, kaspaz-9 ve p53 proteinlerin ekspresyonunun arttığını, Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. RSV + SF ile tedavi edilen gruplarda MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde hücre canlılığının (MTT) arttığını ve ROS seviyesinin azaldığını belirtmişlerdir (p<0.001). DNA agaroz jel görüntüsüne bakıldığında SF grubuna kıyasla, RSV + SF grubunda meydana gelen kırılmaların (merdiven görüntüsü) nispeten daha az olduğunu belirtmişlerdir. Li vd. (2017), antikanser özelliğe sahip fitokimyasal bir ilaç olan lirioidenin MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında hücre büyümesi ve apoptoz üzerindeki antikanser etkilerini ve altında yatan mekanizmaları araştırmışlardır. Lirioidenin verilen gruplarda kaspaz-3 ve p53 proteinlerin ekspresyonunun arttığını, Bcl-2 ve VEGF protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, lirioidenin tedavisinin hücre büyümesini baskılayarak MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinin apoptozunu indüklediği kanısına varmışlardır. Lee vd. (2007), kurşun fullerene bazlı inhibitör (difenil C₆₀ alkol) ile kompleks haline getirilmiş insan immün yetmezlik virüsü tip -1 (HIV-1) proteazın (HIVP) moleküler dinamik simülasyonlarını araştırmışlardır. Fullerene C₆₀'ın HIVP'nin boşluğuna iyi uyum hidrofobik özelliğinin yanı sıra inhibitör ile bağlanmada optimum uyumu sağlamak için enzim ve inhibitörün yapısında önemli konformasyonel değişiklik sağladığını tespit etmişlerdir.

Aborehab vd. (2020), meme kanseri hücre hattında gallik asit (GA), paklitaksel ve karboplatin kombinasyon tedavisinin antikanser aktivitesini araştırılmışlardır. GA + paklitaksel + karboplatin ile tedavi edilen gruplarda hücre canlılığının (MTT) arttığını ve ROS seviyesinin azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca, GA + paklitaksel + karboplatin ile tedavi edilen gruplarda kaspaz-3 ve p53 proteinlerin ekspresyonunun arttığını, Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. İmmünohistokimyasal bulgulara göre, GA + paklitaksel + karboplatin ile tedavi edilen gruplarda meme kanserli hücre yoğunluğunun azaldığı gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Nan vd. (2019), kaspaz-3 ile transfekte edilmiş MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında (Cas3-MCF-7 hücreleri) rotundik asidin tedavisinin apoptoz indüksiyonunun altında yatan fonksiyonları ve mekanizmaları araştırmışlardır. Rotundik asit tedavisinin Cas3-MCF-7 hücrelerinde apoptozu indüklediğini tespit etmişlerdir. MTT analizi ile elde edilen sonuçlara göre, rotundik asit tedavisinin doza bağımlı bir şekilde Cas3-MCF-7 hücre yaşayabilirliğini etkili bir şekilde inhibe ettiğini ve 12 ile 48 saat içinde kaspaz-3 aktivitesi yoluyla hücre apoptozunu indüklediğini tespit etmişlerdir. Abdelhafez vd. (2019), MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında çeşitli biyoaktif fonksiyonel gruplara sahip furokromon ve benzofuran türevlerinin sitotoksitelerini incelemişlerdir. Moleküler doklama sonuçlarına göre, furokromon'un özellikle MCF-7 insan meme kanseri hücre hattına karşı antiproliferatif aktivitelerin yanı sıra orta düzeyde çözünürlük, yüksek geçirgenlik ve ilaca benzerliği yönüyle p38 α proteini ile uyumlu bir korelasyon sergilediğini belirtmişlerdir. Alshammari vd. (2020), MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında *Cucurbita ficifolia* meyve özütünün antikanser aktivitesini araştırmışlardır. *Cucurbita ficifolia* ile tedavi edilen gruplarda kaspaz-3 ve p53 protein ekspresyonunun arttığını, Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Fleischmann vd. (2019), diz osteoartriti (OA) olan hastalarda 25 mg, 100 mg ve 200 mg lutikizumab uygulamasının IL-1 α ve IL-1 β protein seviyelerini önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir. Beberok vd. (2019), siprofloksasinin MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinin canlılığı, redoks dengesi, apoptozis, protein ekspresyonu, hücre döngüsü dağılımı ve DNA fragmentasyonu üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Siprofloksasinin doza ve zamana bağlı bir şekilde hücre canlılığını azalttığını belirtmişlerdir. Siprofloksasin tedavisinin, GSH seviyeleri ile kaspaz-3, Bax ve p53 proteinlerin ekspresyonunu arttırdığını, Bcl-2 protein ekspresyon düzeyini ise anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Ahmed ve Mohamed (2019), gentamisin kaynaklı nefrotoksisite üzerinde EGCG tedavisinin MDA ve SOD seviyelerinin yanı sıra NF- κ B ve p38 α , TNF- α ve IL-1 β protein ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Kontrol ve EGCG gruplarında böbrek bloklarında ve glomerüllerinde histolojik açıdan değişikliklerin gözlemlenmediği, gentamisin uygulanan gruplarda kortikal inflamasyon, dejenerasyon ve nekroz arasında uzanan inflamatuvar hücrelerin fokal agregasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Kim vd. (2019), meme kanseri hücre hattında *Rhus verniciflua* ekstraktının antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. *R. verniciflua*'nın gallik asit içeriği apoptotik hücrelerin sayısını önemli ölçüde arttırarak, kanser hücrelerine karşı güçlü bir koruma sağladığını tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra, *R. verniciflua* tedavisinin kaspaz-3, kaspaz-9 ve p53 proteinlerin ekspresyonunun arttırdığını, Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Lappano vd. (2017), meme kanseri hücre hattında doymuş orta zincirli yağ asidi olan laurik asit tedavisinin hem meme kanseri hem de endometriyal kanser hücrelerinde antiproliferatif ve proapoptotik etkileri üzerindeki moleküler mekanizmalarını araştırmışlardır. Laurik asit tedavisinin p53 protein ekspresyonunu arttırdığını, Erk 1/2 protein ekspresyonunu ise anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir ($p < 0.05$). Bu sonuçlara göre, laurik asit tedavisinin reaktif oksijen türleri seviyelerini azaltarak tümör büyümesini engellediğini tespit etmişlerdir. Lin vd. (2017), MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde A vitamini türevlerinden biri olan all-trans retinoik asit (ATRA) ve omega-3 (ω -3) serbest yağ asitleri kombinasyonun etkilerini araştırmışlardır. ATRA + ω -3 ile tedavi edilen gruplarda kaspaz-3, kaspaz-9 ve p53 proteinlerin ekspresyonunun arttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Chatterjee vd. (2019), MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında resveratrol (RVT)'ün antikanser aktivitesini araştırmışlar ve RVT verilen gruplarda p53 proteinlerin ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Ahamed vd. (2020), kadminyum kaynaklı meme kanserine karşı titanyum dioksit nanopartiküllerinin ($n\text{TiO}_2$) mekanizması araştırılmıştır. $n\text{TiO}_2$ tedavisinin p53 protein ekspresyonunu arttırdığını, Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonunu ise anlamlı bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. İlave olarak, $n\text{TiO}_2$ uygulamasının oksidatif stresi (ROS) ve MDA seviyesini azaltarak, GSH seviyesi ile CAT aktivitesini arttırdığını belirtmişlerdir. Wu vd. (2016), fullerenler, metalofullerenler ve hidroksillenmiş türevleri olan fullerenollerin TNF- α 'nın bir inhibitörü olan SPD304 ile aynı ligand kenetlenmesi, serbest enerjili bağlanma yöntemleri ve polar olmayan etkileşim özelliklerine sahip olması nedeniyle güçlü bağlanma afinitelerine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Fulleren ve türevlerinin bu özellikleri sayesinde güçlü bir TNF- α bir inhibitörü olabileceğini tespit etmişlerdir. Osipov vd. (2019), çözünmeyen antijenleri spesifik olarak tanıyan epitopların yapısal parametrelerini, Fab-fulleren C_{60} kompleksinin X-ışını analizini ve moleküler modellemesi ile uygun bağışıklık komplekslerinin oluşumunun karakteristik özelliklerini araştırmışlardır. Moleküler doklama simülasyon verilerinin Fab- C_{60} kompleksinin antijen bağlanma bölgelerinde güçlü bağlanma afinitesine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Mirzaei vd. (2020), diyabetik hastalarda kurkumin tedavisinin aldoz redüktaz ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini *in silico* analizlerle değerlendirmişler ve farklı biyolojik aktiviteleri olduğu bilinen kurkumin tedavisinin COX-2 inhibisyonunun yanı sıra diğer aminoasitler ve ligandlarla da güçlü bir etkileşim özelliğine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Changizi vd. (2020), Balb/c farelerinde antikanser özelliğe sahip bir polifenol bileşik olan klorojenik asit'in, p53, Bax, Bcl-2 ve kaspaz-3 sinyal yolları aracılığıyla meme kanseri tümörünün apoptoz üzerindeki mekanizmasını araştırmışlardır. Klorojenik asit ile tedavi edilen gruplarda kaspaz-3, Bax ve p53 protein ekspresyonunun arttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Özellikle klorojenik asit ile tedavi edilen gruplarda meme tümör çaplarında küçülmelerin olduğu tespit edilmiştir. Demir (2021), fulleren C₆₀ ve kurkumin tedavisinin diyabetik sıçan akciğerlerinde hiperglisemi aracılı doku hasarına karşı terapötik etkisini araştırmıştır. C₆₀ ve C₆₀ + kurkumin uygulanan gruplarda kaspaz-3 protein ekspresyonunun, GSH seviyelerinin ve CAT aktivitelerinin arttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun ve MDA seviyelerinin ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmiştir (p<0.05). C₆₀ ve C₆₀ + kurkumin tedavisinin diyabetik sıçanların akciğer dokusundaki oksidatif stresi azaltırken, dokunun antioksidan savunma kapasitesini artırarak apoptoza karşı doku koruyucu özellikler sergilediğini belirlemiştir. Ayrıca, fulleren C₆₀ gibi nanofarmasötiklerin diyabetle ilgili komplikasyonların tedavisinde umut verici bir yaklaşım olabileceğini tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda Bcl-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, IL-6, IL-1α ve p38α protein ekspresyonunu azaltarak, kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır (p<0.05). Biyokimyasal analizler bakımından incelendiğinde ise, fulleren C₆₀ ile tedavi edilen grupların MDA seviyelerinde azalış, GSH seviyeleri ve CAT aktivitelerinde ise anlamlı derecede artış olduğunu belirtmişlerdir. Demir vd. (2020), streptozotosinin kaynaklı diyabetik sıçanların beyin dokularında fulleren C₆₀ uygulamasının kaspaz-3 ve Beclin-1 protein ekspresyonunu ve GSH seviyelerini arttırdığını, Bcl-2 protein ekspresyonunu ve MDA seviyelerini ise anlamlı bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Fulleren C₆₀ tedavisinin hipokampal hücreleri antioksidan, anti-apoptotik ve otofaji akışının iyileştirilmesi yoluyla hiperglisemik strese karşı koruyabildiğini tespit etmişlerdir. Dahası, fulleren C₆₀'ın hipokampustaki fonksiyonel bozuklukları önleyebilecek Bcl-2 / Beclin-1 karşılıklı ifade yoluyla otofaji dengesini düzenlediğini belirtmişlerdir (p<0.05). Demir ve Aslan (2020), streptozotosinin neden olduğu diyabette hipergliseminin neden olduğu böbrek hasarına karşı kurkumin ile kombinasyon halinde saf fulleren C₆₀ nanopartikülün koruyucu etkisini araştırmışlardır. Fulleren C₆₀ uygulanan gruplarda kaspaz-3 protein ekspresyonunun arttığını, Bcl-2 protein ekspresyonunun ise anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (p<0.05). Bizim çalışmamızda, fulleren C₆₀ nanopartikülü ile tedavi edilen gruplarda Bcl-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, IL-6, IL-1α ve p38α protein ekspresyonunu azaltarak, kaspaz-3, Nrf-2 ve p53 protein ekspresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır. Biyokimyasal analizler bakımından incelendiğinde ise, fulleren C₆₀ ile tedavi edilen grupların MDA seviyelerinde azalış, GSH seviyeleri ve CAT aktivitelerinde ise anlamlı derecede artış olduğunu belirtmişlerdir.

Mohamad-Rosdi vd. (2018), bir benzilizokinolin alkaloidi olan anonainin, Bcl-2'ye karşı yüksek bir afinite gösterdiğini ve dolayısıyla bu bileşiğin, Bcl-2 anti-apoptotik protein ailesinin güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bu biyoaktif bileşiğin bağlanma etkileşiminde yer alan protein hedeflerinin önemli etkileşimlere sahip olması kansere karşı güçlü kemopreventif koruma sağladığını belirtmişlerdir. Karimi vd. (2019), DMBA kaynaklı meme kanserinde yüksek doz tamoksifen ve simvastatin tedavisinin şiddetli nekroz, pleomorfizmi, tümör hacmi dâhil olmak üzere meme karsinogenez parametrelerini iyileştirdiği belirtmişlerdir. Moretto vd. (2012), sigara dumanı ve bileşeni akrolein'in insan akciğer hücrelerinde p38 α sinyal yolunun enflamatuvar kaynağı olan IL-8 mRNA stabilitesinin düzenlenmesinde rol oynadığını tespit etmişlerdir. Guerenon vd. (2020), peptidoglikan yapısında olan ve tümör tiplerinin proliferasyonunu kontrol eden glypican-3 (GPC3)'ün p38 α yolu aktivasyonu ile meme tümör hücrelerinin metastatik yayılımını bloke ettiğini ve ikincil bölgede uyku halini indüklediğini tespit etmişlerdir. Wei vd. (2020), doksorubisin (DOX) kaynaklı meme kanserine karşı magnoflorine tedavisinin etkilerini *in vivo* ve *in vitro* analizlerle araştırmışlardır. Magnoflorine tedavisinin kaspaz-3, p38 α ve p53 protein ekspresyon düzeylerini arttırdığını, Bcl-2 protein ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir ($p < 0.05$). MTT analizleri sonucunda DOX uygulanan gruplarda MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında hücre canlılığının azaldığını, 10 ila 80 μ M arasında değişen doza bağlı magnoflorine tedavisinin hücre canlılığını arttırdığını tespit etmişlerdir. Histopatolojik sonuçlara göre, DOX uygulanan gruplara kıyasla Magnoflorine + DOX tedavisinin tümör hacmini ve tümör büyümesini önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Lakshmi ve Subramanian (2014), DMBA kaynaklı meme kanserli sıçanların böbrek dokularında oluşan hasara karşı tangeretin tedavisinin Nrf-2 ve HO-1 protein ekspresyon düzeylerini arttırdığını, NF- κ B, TNF- α , COX-2, IL-6 ve IL-1 β protein ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir ($p < 0.05$). Histopatolojik bulgulara göre, DMBA uygulanan gruplara kıyasla Tangeretin + DMBA tedavisinin renal inflamatuvar sitokinlerin ve tümör büyümelerini önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Dahası, DMBA verilen gruplara kıyasla kontrol ve tangeretin verilen gruplarda DNA hasarının ve kırılmaların önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir. Antognelli vd. (2014), iyonlaştırıcı radyasyon (IR) kaynaklı MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında savunma enzimlerinden olan Glyoxalase-I'in ROS ve MDA seviyelerini azalttığını, hücre canlılığını ve GSH seviyesini ise anlamlı bir şekilde arttırdığını tespit etmişlerdir. Glyoxalase-I tedavisinin kaspaz-7, Bax ve p53 protein ekspresyon düzeylerini arttırdığını, Bcl-2 ve NF- κ B protein ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir ($p < 0.01$). DNA agaroz jel elektroforezi sonuçlarına göre, kontrol ve Glyoxalase-I gruplarında DNA kırılmalarının olmadığı, IR ve Glyoxalase-I + IR gruplarında ise DNA hasarının meydana geldiği tespit edilmiştir.

Yıldız (2020), sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisinin temel bileşenleri olan hiperisin, hiperforin ve flavanoid grubunun enflamasyondan sorumlu enzimlerine (COX-2, LOX ve MAO) bağlanma afinitelerini moleküler doklama ile hesaplayarak bu enzimlere olan bağlanma ilgisini incelemişlerdir. Çalışma sonucundaki veriler değerlendirildiğinde, farklı biyolojik aktiviteleri olduğu bilinen sarı kantaron bitkisinin MAO ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonunun yanı sıra COX-2 / 5-LOX dual inhibitör potansiyellerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Junaid vd. (2016), suda çözünür fulleren C₆₀ ve türevlerinin asetilkolinesteraz, glutamat rasemaz, inozin monofosfat dehidrojenaz, lumazin sentaz, insan östrojen reseptörü alfa, dihidrofolat redüktaz ve N-miristoiltransferaz gibi enzimler arasındaki bağlanmanın analizini değerlendirmişler ve fulleren C₆₀ türevlerinin farklı protein hedeflerinin bağlanma bölgeleri ile iyi etkileşimler oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Fulleren C₆₀ türevlerinin yerleştirmenin gerçekliğini destekleyen doğal ligandlarla benzer bağlanma bölgesini işgal ettiğini ve ilaç hedefleri için iyi bir inhibitör olabileceğini belirtmişlerdir. Sahu vd. (2021), DMBA ile indüklenen meme kanserine karşı *Zanthoxylum armatum* kabuğunun meme tümörü hacmini azaltma kapasitesine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle, DMBA verilen gruplarda Nrf-2 protein ekspresyonunun yanı sıra GSH seviyesi ve CAT aktivitesinde azalmanın olduğunu, ROS seviyelerinde ise anlamlı bir şekilde artışın olduğunu tespit etmişlerdir. Moleküler doklama sonuçları, *Z. armatum* kabuğunun yapısında bulunan flavonoid, alkaloid ve glikozit gruplarına ait bileşiklerin güçlü bağlanma enerjisi ile Keap-1/Nrf-2 bağlanma bölgesine olumlu şekilde bağlanabildiğini tespit etmişlerdir (p<0.01). Mutazah vd. (2020), MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında *Clinacanthus nutans* bitkisinin yapraklarında bulunan kükürt içerikli entadamid C ve klinamit D'nin sırasıyla -4,28 kcal/mol ve -4,84 kcal/mol bağlanma enerjisi ile kaspaz-3 bağlanma bölgesine olumlu şekilde bağlanabildiğini tespit etmişlerdir. Moleküler doklama sonuçları, her iki bileşiğin de gelecekteki ilaç tasarımı ve geliştirmesi için önemli öncüler olarak hizmet edebileceğini belirtmişlerdir. Bizim doktora tez çalışmamızın moleküler doklama analizi sonuçlarına göre, fulleren C₆₀ nanopartikülünün kaspaz-3, Bcl-2, Nrf-2, NF-κB, TNF-α, COX-2, VEGF ve Akt gibi farklı protein hedeflerinin bağlanma bölgeleri ile iyi etkileşimler oluşturarak meme kanseri tedavisinde farklı ilaç hedefleri için önemli aktivite gösterebileceği kanısına varılmıştır.

5. SONUÇLAR

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en yaygın görülen malignitelerden biridir. Kanser araştırma ve tedavisindeki çarpıcı ilerlemelere rağmen, meme kanseri zorlu bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Meme kanserinin tedavisindeki sayısız ilerlemeye rağmen, metastatik hastalığın gelişimi kadınlar için tedavi edilemez ve tekrarlayan bir kanser ölümü temeli olmaktadır. Meme kanserinde nanopartikül tedavisinin gelişimi, hedefe yönelik tedavi, sitotoksik kemoterapi, radyasyon ve cerrahi gibi diğer tedavilere kıyasla daha seçkin tedavi türü olarak hızla artmaktadır (Guanghui vd., 2019). Meme kanseri oluşumunda birçok kanserojen madde rol oynamaktadır. Bu kanserojenlerden biri olan DMBA, meme kanseri oluşumunun moleküler mekanizmalarını incelemek için yaygın bir model olarak kullanılmaktadır. Bu doktora tez çalışmasından elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, meme kanseri oluşumunda kanserojen bir ajan olarak kullandığımız DMBA'nın, tümör progresyonunu arttırdığı, metastaza sebep olduğu ve DNA hasarına yol açarak meme kanserinin ilerlemesinde rol oynadığı belirlenmiştir. Bu nedenle, kanser terapisi için ilaç geliştirme alanındaki moleküler hedefleri ile dikkat çeken fulleren C₆₀'ın meme kanseri üzerindeki koruyucu ve önleyici etkisi *in vivo*, *in vitro* ve *in silico* analizler sonucunda elde edilen verilere göre belirlenmiştir.

Bu doktora tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre, dişi sıçanlarda DMBA kaynaklı oluşturulan meme kanserine karşı fulleren C₆₀ nanopartikülünün meme kanseri tedavisinde oldukça güçlü bir ilaç olabilme potansiyeline sahip olduğu söyleyebiliriz. Bu sonuçları destekleyen biyokimyasal analizleri incelediğimizde, meme dokusunda kontrol ve C₆₀ uygulanan grupta lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA seviyesinin, DMBA uygulanan gruplara kıyasla azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, fulleren C₆₀ nanopartikülünün meme kanserinde oksidatif strese karşı etkili bir koruma sağladığını göstermektedir. Hücrel savunma sistemlerinin bir belirteci olan GSH ve CAT düzeylerinin DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, C₆₀ nanopartikülünün meme kanserine karşı oldukça güçlü bir antioksidan savunma sağladığını göstermektedir (p<0.05). Buna ilave olarak, total protein seviyesinin de DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, C₆₀ nanopartikülünün meme dokusunu oksidatif stres ve hasara karşı koruyup hücrel homeostazın korunmasına yardımcı olduğunu göstermektedir (p<0.05).

Moleküler biyolojik analizler sonucunda elde ettiğimiz verileri incelediğimizde, kaspaz-3 protein ekspresyon düzeyinin C₆₀ + DMBA grubunda artarken, DMBA uygulanan grupta anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir.

Böylece, fulleren C₆₀ uygulanması ile kaspaz-3 protein ekspresyonu teşvik edilerek meme dokusunda oluşan kanserli hücrelerin proliferasyonu ve metastazı önlemede oldukça etkili bir rolü bulunmaktadır (p<0.05). DMBA uygulanan gruplara kıyasla, anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2 protein ekspresyon düzeyinin C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (p<0.05). Tümörün baskılanmasından sorumlu bir gen olan p53 protein ekspresyon düzeylerinin DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Bu durum tümör baskılayıcı bir gen olan p53'ün kanser hücrelerinin yayılımını engelleyerek tümogenez sırasında serbest radikallerin hücre içi üretimini engelleyen antioksidan bir transkripsiyon faktörü görevi gördüğünü göstermektedir (p<0.05). Antioksidan savunma sistemlerinde düzenleyici bir role sahip Nrf-2 protein ekspresyon düzeyinin DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. C₆₀ uygulamasının, NF-κB protein ekspresyon düzeyini azaltırken, DMBA uygulanan gruplarda bu düzeyin anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir. Bu durum bize, NF-κB protein ekspresyon düzeyinin meme kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir (p<0.05). Cox-2 protein ekspresyon düzeyinin DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar Cox-2 protein ekspresyonunun meme kanserinin tümörjenez ve gelişiminde oldukça etkili olduğunu göstermiştir (p<0.05). Ayrıca, tümör gelişimini ve yayılımını arttıran bir sitokin olan TNF-α protein ekspresyon düzeyinin ise DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (p<0.05). Tümör hücreleri tiplerinde çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bir sitokin olan IL-6 ve IL-1α protein ekspresyon düzeylerinin ise DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, IL-6 ve IL-1α protein ekspresyon düzeylerinin meme kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir (p<0.05). İnflamatuar yanıtta sorumlu olduğu bilinen p38α (MAPK) protein ekspresyon düzeyinin DMBA uygulanan gruplara kıyasla, C₆₀ ve C₆₀ + DMBA uygulanan gruplarda anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (p<0.05).

DNA agaroz jel elektroforezi sonucunda elde ettiğimiz verilere göre, kontrol ve C₆₀ gruplarında DNA kırılmalarının olmadığı, DMBA ve C₆₀ + DMBA gruplarında ise DNA hasarı meydana geldiği tespit edilmiştir. DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda meydana gelen kırılmaların (merdiven görüntüsü) nispeten daha az olduğu belirlenmiştir. Bu durum bize C₆₀ nanopartikülünün antikanser ve antioksidatif etkileri sayesinde meme kanserinin oluşumunu ve gelişimini engelleyebileceği belirlenmiştir.

Histopatolojik analizlerden elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, 16 hafta süren uygulama süreci sonunda sağkalım oranlarını incelediğimiz zaman DMBA uygulanan grupta 15 dişi sıçandan 5'ünün öldüğünü; C₆₀ + DMBA uygulanan grupta ise 15 dişi sıçandan 1'inin öldüğü tespit edilmiştir.

DMBA uygulanan grupta hayatta kalan 10 sıçandan 9'ünde invaziv duktal karsinom; C₆₀ + DMBA uygulanan grupta hayatta kalan 14 sıçandan 4'ünde invaziv duktal karsinomun varlığı tespit edilmiştir. DMBA grubunda invaziv duktal karsinomda solid tümör alanlar ve nekrozun varlığı gözlemlenmiştir. C₆₀ + DMBA grubuna kıyasla DMBA grubunda mitoz hücre sayısında artışın olduğu belirlenmiştir. DMBA grubunda mitoz sayısındaki artış bize kanser hücrelerinin sayısında artış olduğu ve kanserleşme sürecinin ilerlediğini göstermektedir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda karsinom sayısında azalma gözlemlenmiştir. DMBA grubuna kıyasla C₆₀ + DMBA grubunda bulunan karsinomların tümör çaplarında küçülmelerin olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde, fulleren C₆₀ nanopartikülünün meme kanseri tedavisinde etkili bir antikanser aktiviteye sahip olduğu ve bu özelliği sayesinde sağkalım oranlarını arttırarak önemli derecede koruma sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca, koruyucu ve tedavi edici özelliği sayesinde yerli ilaç üretimi yolunda yeni bir ilaç olma potansiyeli ile ülkemizin ekonomisine önemli katkı sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

In vitro analizlerimiz sonucunda elde edilen verilere göre, kontrol grubuna kıyasla 0.1, 6.25, 12.5, 25 mg/ml dozlardaki fulleren C₆₀ tedavisinin istatistiksel açıdan bir değişim göstermediği belirlenmiştir. Özellikle 50 mg/ml ve en yüksek doz olan 100 mg/ml fulleren C₆₀'a maruz bırakılan grubun hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar bize, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında belirli dozlarda uygulanan fulleren C₆₀ tedavisinin kanserli hücrelerin büyümesini, göçünü ve istilasını etkileyerek etkili bir antikanser aktivite sağladığını göstermiştir (p<0.05).

In silico analizlerimiz sonucunda, moleküler doklama çalışmalarının kanserle ilgili bazı makromoleküllerin fulleren C₆₀ ile Van der Waals etkileşimleri, Pi-Pi etkileşimleri ve Pi-kasyon etkileşimleri dâhil olmak üzere etkileşim modlarının bazı belirli kokristaller ile benzer şekilde olduğunu ortaya çıkarmıştır.

ÖNERİLER

Meme kanseri dünya çapında kansere bağlı kadın ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Özellikle kadın popülasyonunun yaşam kalitesini etkileyen, sürekli tıbbi destek almasını gerektiren veya günlük yaşamını kısıtlayan bir durumdur. Son yıllarda, meme kanseri üzerine yapılan çalışmalarda nanopartikülat maddelerin hem farmasötik araştırmalarda hem de klinik ortamlarda uygulanmasının oldukça etkili sonuçlar oluşturduğu belirlenmiştir. Bu nanopartikülat maddelerden biri olan fulleren C_{60} 'ın meme kanserine karşı koruyucu ve tedavi edici etkisinin yanı sıra akciğer, karaciğer ve kalp gibi organlarda antitümör, antioksidan ve antikanser aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Fulleren C_{60} 'ın serbest radikalleri etkisiz hale getirme kabiliyetleri sayesinde kanser hücrelerine uygulanması reaktif oksijen türleri (ROS) konsantrasyonunu azaltarak tümör büyümesini inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Fulleren C_{60} 'ın serviks, larinks, akciğer ve kolon karsinomu gibi kanser çeşitlerine karşı güçlü aktivite gösterdiği *in vivo*, *in vitro* ve *in silico* çalışmalarla belirlenmiştir. Bu doktora tez çalışmasından elde edilen verilere göre, meme kanseri oluşumunda kanserojen bir ajan olarak kullanacağımız DMBA'nın, tümör progresyonunu arttırdığı, metastaza sebep olduğu ve DNA hasarına yol açarak meme kanserinin ilerlemesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ispatlanmıştır. Bu nedenle kanser terapisi için ilaç geliştirme alanındaki moleküler hedefleri ile dikkat çeken fulleren C_{60} 'ın meme kanseri üzerinde koruyucu ve önleyici bir moleküler mekanizmaya sahip olması yönüyle büyük önem arz etmektedir. Meme kanserinde fulleren C_{60} tedavisinin sunacağı olumlu katkılar ve yeni tedavi olanakları hem kişinin psikolojik açıdan kendini iyi hissetmesine hem de istediği standartlarda yaşayabilmesine imkân sunacaktır. Böylece, ülkemizin kadın popülasyonunun yaşadığı meme kanseri tedavi sorunları aşılaraq mevcut sorunlara çözüm olanakları bulunacaktır. Bu sonuçlar doğrultusunda, fulleren C_{60} 'ın gelecekteki kanser hastalarının tedavisinde ümit verici bir ilaç olarak kullanılacağı öngörülmektedir. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre, meme kanserine yönelik olarak yapılan ilaç geliştirme çalışmalarına katkı yapabilecektir. Fulleren C_{60} tedavisinin meme kanserinde sunacağı yeni tedavi olanakları ile kanser ilaçlarına yapılan harcamaların azalması öngörülmektedir. Meme kanseri tedavisine yönelik farklı alanlarda yapılacak olan yeni proje ortaklıklarına imkân sağlayacaktır. Aynı zamanda antikanser ve antitümör bir rol üstlenen fulleren C_{60} nanopartikülü gelecekte yapılan diğer çalışmalara fayda sağlayarak literatürde meme kanseri tedavisine yönelik eksikliklerin giderilmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- Abbadessa, G.; Spaccamiglio, A.; Sartori, M.L.; Nebbia, C.; Dacasto, M.; Di Carlo, F.; Racca, S. (2006). The Aspirin Metabolite, Salicylate, Inhibits 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene-DNA Adduct Formation in Breast Cancer Cells, *International Journal of Oncology*, 28 (5), 1131-1140.
- Abdelhafez, O.M.; Ahmed, E.Y.; Latif, N.A.A.; Arafa, R.K.; Abd Elmageed, Z.Y.; Ali, H.I. (2019). Design and Molecular Modeling of Novel p38 α MAPK Inhibitors Targeting Breast Cancer, Synthesized from Oxygen Heterocyclic Natural Compounds, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27 (7), 1308-1319.
- Abdel-Rahman, S.; Shaban, N.; Haggag, A.; Awad, D.; Bassiouny, A.; Talaat, I. (2016). Inhibition of NF- κ B, Bcl-2 and COX-2 Gene Expression by an Extract of *Eruca sativa* Seeds during Rat Mammary Gland Carcinogenesis, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16 (18), 8411-8418.
- Abeşka, Y. (2019). *Green Synthesis of Silver Nanoparticles by Caulerpa SPP*, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Aborehab, N.M.; Elnagar, M.R.; Waly, N.E. (2020). Gallic Acid Potentiates the Apoptotic Effect of Paclitaxel and Carboplatin via Overexpression of Bax and p53 on the MCF-7 Human Breast Cancer Cell Line, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, e22638.
- Acar, U. (2017). *Elazığ İli Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde Çalışan Hemşirelerin Meme Kanseri Konusunda Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Addie, M.; Ballard, P.; Buttar, D.; Crafter, C.; Currie, G.; Davies, B.R.; Debreczeni, J.; Dry, H.; Dudley, P.; Greenwood, R.; Johnson, P.D.; Kettle, J.G.; Lane, C.; Lamont, G.; Leach, A.; Luke, R.W.A.; Morris, J.; Ogilvie, D.; Page, K.; Pass, M.; Pearson, S.; Ruston, L. (2013). Discovery of 4-Amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-Hydroxypropyl]-1-(7H-Pyrrolo[2,3-D] Pyrimidin-4-Yl) Piperidine-4-Carboxamide (AZD5363), an Orally Bioavailable, Potent Inhibitor of Akt Kinases, *Journal of Medicinal Chemistry*, 56 (5), 2059-2073.
- Ağca, C.A. (2009). *7,12-DMBA Uygulanan Ratların Karaciğer Dokusunda Bazı Apoptotik Markerlar Üzerine Likopenin Etkileri*, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ahad, A.; Ganai, A.A.; Mujeed, M.; Siddiqui, W.A. (2014). Ellagic Acid, an NF- κ B Inhibitor, Ameliorates Renal Function in Experimental Diabetic Nephropathy, *Chemico-Biological Interactions*, 219, 64-75.
- Ahamed, M.; Akhtar, M.J.; Alaizeri, Z.M.; Alhadlaq, H.A. (2020). TiO₂ Nanoparticles Potentiated the Cytotoxicity, Oxidative Stress and Apoptosis Response of Cadmium in Two Different Human Cells, *Environmental Science and Pollution Research*, 27 (10), 10425-10435.
- Ahmad, A.; Banerjee, S.; Wang, Z.; Kong, D.; Sarkar, F.H. (2008). Plumbagin-Induced Apoptosis of Human Breast Cancer Cells is Mediated by Inactivation of NF- κ B and Bcl-2, *Journal of Cellular Biochemistry*, 105 (6), 1461-1471.
- Ahmad, A.; Sarkar, S.H.; Bitar, B.; Ali, S.; Aboukameel, A.; Sethi, S.; Li, Y.; Bao, B.; Kong, D.; Banerjee, S.; Padhye, S.B.; Sarkar, F.H. (2012). Garcinol regulates EMT and Wnt Signaling Pathways *In Vitro* and *In Vivo*, Leading to Anticancer Activity Against Breast Cancer Cells, *Molecular Cancer Therapeutics*, 11 (10), 2193-2201.
- Ahmed, H.I.; Mohamed, E.A. (2019). Candesartan and Epigallocatechin-3-Gallate Ameliorate Gentamicin-Induced Renal Damage in Rats Through p38-MAPK and NF- κ B Pathways, *Journal Biochemical and Molecular Toxicology*, 33 (3), e22254.

- Akyol, Z.; Gürkan, A.; Arisan, E.D.; Yerlikaya, P.; Unsal, N. (2016). DENSpm Overcame Bcl-2 Mediated Resistance Against Paclitaxel Treatment in MCF-7 Breast Cancer Cells via Activating Polyamine Catabolic Machinery, *Biomed Pharmacother*, 84, 2029-2041.
- Alshammari, G.M.; Balakrishnan, A.; Alshatwi, A.A.; Al-Khalifa, A. (2020). *Cucurbita ficifolia* Fruit Extract Induces Tp53/Caspase-Mediated Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells, *BioMed Research International*, 1-11.
- Altınbaşak, M. (2019). *Karbondetraklorür (CCl₄) ile Deneysel Oksidatif Stres ve Karaciğer Harabiyeti Oluşturulan Sıçanlarda Aliç (Crataegus orientalis) Bitkisinin Meyve Liyofilize Ekstraktının Karaciğer Koruyucu ve Antioksidan Rolünün Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Aly, F.M.; Kotb, A.M.; Haridy, M.A.M.; Hammad, S. (2018). Impacts of Fullerene C₆₀ and Virgin Olive Oil on Cadmium-Induced Genotoxicity in Rats, *Science of the Total Environment*, 630, 750-756.
- Amaral, M.E.A.; Nery, L.R.; Leite, C.E.; Azevedo Junior, W.F.; Campos, M.M. (2018). Pre-Clinical Effects of Metformin and Aspirin on the Cell Lines of Different Breast Cancer Subtypes, *Investigational New Drugs*, 36 (5), 782-796.
- An, X.; Shang, F. (2018). RA-XII Exerts Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activities on Lipopolysaccharide Induced Acute Renal Injury by Suppressing NF-κB and MAPKs Regulated by HO-1/Nrf-2 Pathway, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495 (3), 2317-2323.
- Andrievsky, G.V.; Bruskov, V.I.; Tykhomyrov, A.A.; Gudkov, S.V. (2009). Peculiarities of the Antioxidant and Radioprotective Effects of Hydrated C₆₀ Fullerene Nanostuctures *In Vitro* and *In Vivo*, *Free Radical Biology & Medicine*, 47, 786–793.
- Antmen, Ş.E. (2005). *Beta Talasemide Oksidatif Stres*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Antognelli, C.; Palumbo, I.; Aristei, C.; Talesa, V. (2014). Glyoxalase-I Inhibition Induces Apoptosis in Irradiated MCF-7 Cells via a Novel Mechanism Involving Hsp27, p53 and NF-κB, *British Journal of Cancer*, 111 (2), 395-406.
- Apdik, H. (2018). *The Effects of Bisphosphonates on Osteonecrosis of Jaw Bone: A Stem Cell Perspective*, Doktora Tezi, Yeditepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Arı, B. (2008). *p53 Yolağında Yer Alan MDM2 ve p53 Genlerinde Görülen Tek Nükleotid Polimorfizimlerinin Meme Kanseri Hastalarında Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Arivazhagan, L.; Pillai, S.S. (2014). Tangeretin, a Citrus Pentamethoxyflavone, Exerts Cytostatic Effect via p53/p21 Up-Regulation and Suppresses Metastasis in 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene-Induced Rat Mammary Carcinoma, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25 (11), 1140-1153.
- Arora, R.; Yates, C.; Gary, B.D.; McClellan, S.; Tan, M.; Xi, Y.; Reed, E.; Piazza, G.A.; Owen, L.B.; Dean-Colomb, W. (2014). Panepoxydone Targets NF-κB and FOXM1 to Inhibit Proliferation, Induce Apoptosis and Reverse Epithelial to Mesenchymal Transition in Breast Cancer, *PLoS One*, 9 (6), e98370.
- Arsalan, E. (2019). *Sıçanlarda Oluşturulan Akciğer Hasarında Epigallocateşin-3-Gallatin Kaspaz-3, Bcl-2, TNF-alfa, Nrf-2 ve NF-κB Proteinlerinin Ekspresyonuna Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Arya, A.; Achoui, M.; Cheah, S.C.; Abdelwahab, S.I.; Narrima, P.; Mohan, S.; Mustafa, M.R.; Mohd, M.A. (2012). Chloroform Fraction of *Centratherum anthelminticum* (L.) Seed Inhibits Tumor Necrosis Factor Alpha and Exhibits Pleotropic Bioactivities: Inhibitory Role in Human Tumor Cells, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-11.

- Arya, V.; Singh, S.; Daniel, M.J. (2016). Clinicopathological Correlation of Bcl-2 Oncoprotein Expression in Oral Precancer and Cancer, *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6 (1), 19-24.
- Asada, R.; Liao, F.; Saitoh, Y.; Miwa, N. (2014). Photodynamic Anti-Cancer Effects of Fullerene [C₆₀]-PEG Complex on Fibrosarcomas Preferentially over Normal Fibroblasts in Terms of Fullerene Uptake and Cytotoxicity, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 390, 175-184.
- Ashcroft, J.M.; Tsybouski, D.A.; Hartman, K.B.; Zakharian, T.Y.; Marks, J.W.; Weisman, R.B.; Rosenblum, M.; Wilson, L.J. (2006). Fullerene (C₆₀) Immunoconjugates: Interaction of Water-Soluble C₆₀ Derivatives with the Murine Anti-Gp240 Melanoma Antibody, *Chemical Communications*, 28, 3004-3006.
- Aslan, A. (2011). *Ratlarda Azoksimetan Uygulanarak Oluşturulan Kolorektal Kanserde Likopenin Siklooksijenaz-2 (COX-2), Kaspaz-3, Kaspaz-9, Bax, Bcl-2, p53 Proteinlerinin Ekspresyonu ve DNA Hasarı Üzerine Etkisi*, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Aslan, A.; Boydak, D.; Can, M.I.; Kuloglu, T.; Baspinar, S. (2015). *Nigella sativa* Improves the Carbon Tetrachloride-Induced Lung Damage in Rats Through Repression of Erk/Akt Pathway, *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 10, 654-659.
- Aslan, A.; Hussein, Y.T.; Gok, O.; Beyaz, S.; Erman, O.; Baspinar, S. (2020a). Ellagic Acid Ameliorates Lung Damage in Rats via Modulating Antioxidant Activities, Inhibitory Effects on Inflammatory Mediators and Apoptosis Inducing Activities, *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 7526-7537.
- Aslan, A.; Gok, O.; Beyaz, S.; Erman, O. (2020b). The Effect of Ellagic Acid on Caspase-3/Bcl-2/Nrf-2/NF-κB/TNF-α /COX-2 Gene Expression Product Apoptosis Pathway: A New Approach for Muscle Damage Therapy, *Molecular Biology Reports*, 47, 2573-2582.
- Aslan, A.; Gok, O.; Beyaz, S.; Arslan, E.; Erman, O.; Agca, C.A. (2020c). The Preventive Effect of Ellagic Acid on Brain Damage in Rats via Regulating of Nrf-2, NF-κB and Apoptotic Pathway, *Journal Food Biochemistry*, 44 (6), e13217.
- Aslan, A.; Gok, O.; Beyaz, S.; Agca, C.A.; Erman, O.; Zerek, A. (2020d). Ellagic Acid Prevents Kidney Injury and Oxidative Damage via Regulation of Nrf-2/NF-κB Signaling in Carbon Tetrachloride Induced Rats, *Molecular Biology Reports*, 47 (10), 7959-7970.
- Aslan, A.; Gok, O.; Erman, O. (2017). The Protective Effect of Kiwi Fruit Extract Against to Chromium Effect on Protein Expression in *Saccharomyces cerevisiae*, *Progress in Nutrition*, 19 (4), 472-476.
- Aslan, A.; Gok, O.; Erman, O.; Kuloğlu, T. (2018). Ellagic Acid Impedes Carbontetrachloride Induced Liver Damage in Rats Through Suppression of NF-κB, Bcl-2 and Regulating Nrf-2 and Caspase Pathway, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 662-669.
- Assar, E.A.; Vidalle, M.C.; Chopra, M.; Hafizi, S. (2016). Lycopene Acts Through Inhibition of IκB Kinase to Suppress NF-κB Signaling in Human Prostate and Breast Cancer Cells, *Tumor Biology*, 37 (7), 9375-9385.
- Ateşşahin, D. (2016). *Deneyisel Hiperkolesterolemi Oluşturulan Sıçanlarda Likopenin Kolesterol Düzeyleri ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri*, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Baati, T.; Bourasset, F.; Gharbi, N.; Njim, L.; Abderrabba, M.; Kerkeni, A.; Szwarc, H.; Moussa, F. (2012). The Prolongation of the Lifespan of Rats by Repeated Oral Administration of [60] Fullerene, *Biomaterials*, 33, 4936-4946.
- Bachstetter, A.D.; Van Eldik, L.J. (2010). The p38 MAP Kinase Family as Regulators of Proinflammatory Cytokine Production in Degenerative Diseases of the CNS, *Aging and Disease*, 1 (3), 199-211.

- Baloğlu, O. (2013). *Analysis of 3' UTR Shortening Events in Breast Cancer*, Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Bao, C.; Namgung, H.; Lee, J.; Park, H.C.; Ko, J.; Moon, H.; Ko, H.W.; Lee, H.J. (2014). Daidzein Suppresses Tumor Necrosis Factor- α Induced Migration and Invasion By Inhibiting Hedgehog/Gli1 Signaling in Human Breast Cancer Cells, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62 (17), 3759-3767.
- Barabutis, N.; Schally, A.V.; Siejka, A. (2018). p53, GHRH, Inflammation and Cancer, *EBioMedicine*, 37, 557-562.
- Barrera, G.; Pizzimenti, S.; Daga, M.; Dianzani, C.; Arcaro, A.; Cetrangolo, G.P.; Giordana, G.; Cucci, M.A.; Graf, M.; Gentile, F. (2018). Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders, *Antioxidants*, 7 (8), 102-119.
- Basak, P.; Sadhukhan, P.; Sarkar, P.; Sil, P.C. (2017). Perspectives of the Nrf-2 Signaling Pathway in Cancer Progression and Therapy, *Toxicology Reports*, 4, 306–318.
- Basaranlar, G.; Derin, N.; Manas, C.K.; Tanriover, G.; Aslan, M. (2019). The Effects of Sulfite on cPLA2, Caspase-3, Oxidative Stress and Locomotor Activity in Rats, *Food and Chemical Toxicology*, 123, 453-458.
- Basu, A.K. (2018). DNA Damage, Mutagenesis and Cancer, *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (4), 970.
- Beberok, A.; Wrzeński, D.; Rzepka, Z.; Respondek, M.; Buszman, E. (2018). Ciprofloxacin Triggers the Apoptosis of Human Triple-Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells via the p53/Bax/Bcl-2 Signaling Pathway, *International Journal of Oncology*, 52 (5), 1727-1737.
- Bekhbat, M.; Rowson, S.A.; Neigh, G.N. (2017). Checks And Balances: The Glucocorticoid Receptor and NF- κ B in Good Times and Bad, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 46, 15–31.
- Benesch, M.G.; Tang, X.; Dewald, J.; Dong, W.F.; Mackey, J.R.; Hemmings, D.G.; McMullen, T.P.W.; Brindley, D.N. (2015). Tumor-Induced Inflammation in Mammary Adipose Tissue Stimulates a Vicious Cycle of Autotaxin Expression and Breast Cancer Progression, *The FASEB Journal*, 29 (9), 3990-4000.
- Bimonte, S.; Barbieri, A.; Palma, G.; Rea, D.; Luciano, A.; D'Aiuto, M.; Arra, C.; Izzo, F. (2015). Dissecting the Role of Curcumin in Tumour Growth and Angiogenesis in Mouse Model of Human Breast Cancer, *BioMed Research International*, 1-7.
- Bishayee, A.; Mandal, A. (2014). *Trianthema portulacastrum* Linn. Exerts Chemoprevention of 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene-Induced Mammary Tumorigenesis in Rats, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 768, 107-118.
- Bishayee, A.; Mandal, A.; Thoppil, R.J.; Darvesh, A.S.; Bhatia, D. (2013). Chemopreventive Effect of a Novel Oleanane Triterpenoid in a Chemically Induced Rodent Model of Breast Cancer, *International Journal of Cancer*, 133 (5), 1054-1063.
- Bist, P.; Leow, S.C.; Phua, Q.H.; Shu, S.; Zhuang, Q.; Loh, W.T.; Nguyen, T.H.; Zhou, J.B.; Hooi, S.C.; Lim, L.H.K. (2011). Annexin-1 Interacts with NEMO and RIP1 to Constitutively Activate IKK Complex and NF- κ B: Implication in Breast Cancer Metastasis, *Oncogene*, 30 (28), 3174-3185.
- Bojkova, B.; Kajo, K.; Kiskova, T.; Kubatka, P.; Zubor, P.; Solar, P.; Pec, M.; Adamkov, M. (2018). Metformin and Melatonin Inhibit DMBA-Induced Mammary Tumorigenesis in Rats Fed a High-Fat Diet, *Anti-Cancer Drugs*, 29 (2), 128-135.
- Bozukluhan, K.; Merhan, O.; Özcan, A.; Gökçe, H.İ.; Gökçe, G. (2017). *Toxocara vitulorum* ile Doğal Enfekte Buzağlarda Serum Haptoglobin Düzeyi, Oksidatif Belirteçler ve Bazı Biyokimyasal

Parametrelerin Düzeyinin Belirlenmesi, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 64 (2), 75-79.

- Busch, C.J.; Binder, C.J. (2017). Malondialdehyde Epitopes as Mediators of Sterile Inflammation, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1862 (4), 398-406.
- Can, M.İ. 2014. Karbon Tetraklorür (CCl₄) ile Karaciğer Hasarı Oluşturulmuş Ratlarda Deve Dikeni (*Silybum marianum* L.)'nin Kaspaz-3, Kaspaz-9, Bax, Bcl-2 Proteinlerinin Ekspresyonu ve DNA Hasarı Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Cavalli, G.; Colafrancesco, S.; Emmi, G.; Imazio, M.; Lopalco, G.; Maggio, M.C.; Jurgen, S.; Dinarello, C.A. (2021). Interleukin 1 α : a Comprehensive Review on the Role of IL-1 α in the Pathogenesis and Targeted Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases, *Autoimmunity Reviews*, 102763.
- Changizi, Z.; Moslehi, A.; Rohani, A.H.; Eidi, A. (2020). Chlorogenic Acid Induces 4T1 Breast Cancer Tumor's Apoptosis via p53, Bax, Bcl-2, and Caspase-3 Signaling Pathways in Balb/C Mice, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, e22642.
- Chartterjee, N.; Walker, G.C. (2017). Mechanisms of DNA Damage, Repair and Mutagenesis, *Enviromental and Molecular Mutagenesis*, 58 (5), 235-263.
- Chatterjee, B.; Ghosh, K.; Kanade, S.R. (2019). Resveratrol Modulates Epigenetic Regulators of Promoter Histone Methylation and Acetylation that Restores BRCA1, p53, p21CIP1 in Human Breast Cancer Cell Lines, *BioFactors*, 45 (5), 818-829.
- Chen, J.; Huang, X.; Li, N.; Liu, B.; Ma, Z.; Ling, J.; Yang, W.; Li, T. (2020). Narasin Inhibits Tumor Metastasis and Growth of ER α Positive Breast Cancer Cells by Inactivation of the TGF β /SMAD3 and IL 6/STAT3 Signaling Pathways, *Molecular Medicine Reports*, 22 (6), 5113-5124.
- Chi, Z.L.; Adini, A.; Birsner, A.E.; Bazinet, L.; Akula, J.D.; Damato, R.J. (2019). PR1P Ameliorates Neurodegeneration Through Activation of VEGF Signaling Pathway and Remodeling of the Extracellular Environment, *Neuropharmacology*, 148, 96-106.
- Chiu, C.Y.; Kim, B.; Gorodetsky, A.A.; Sattler, W.; Wei, S.; Sattler, A.; Steigerwald, M.; Nuckolls, C. (2011). Shape-Shifting in Contorted Dibenzo-tetrathienocoronenes, *Chemical Science*, 2 (8), 1480-1486.
- Choudhury, B.; Kandimalla, R.; Elancheran, R.; Bharali, R.; Kotoky, J. (2018). *Garcinia morella* Fruit, a Promising Source of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents Induces Breast Cancer Cell Death via Triggering Apoptotic Pathway, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 562-573.
- Chung, M.H.; Kim, D.H.; Na, H.K.; Kim, J.H.; Kim, H.N.; Haegeman, G.; Surh, Y.J. (2014). Genistein Inhibits Phorbol Ester-Induced NF- κ B Transcriptional Activity and COX-2 Expression by Blocking the Phosphorylation of p65/RelA in Human Mammary Epithelial Cells, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 768, 74-83.
- Cooper, D.M. (2012). The Balance Between Life and Death: Defining a Role for Apoptosis in Aging, *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 4, 2-14.
- Costantini, S.; Rusolo, F.; De Vito, V.; Moccia, S.; Picariello, G.; Capone, F.; Guerriero, E.; Castello, G.; Volpe, M.G. (2014). Potential Anti-Inflammatory Effects of the Hydrophilic Fraction of Pomegranate (*Punica granatum* L.) Seed Oil on Breast Cancer Cell Lines, *Molecules*, 19 (6), 8644-8660.
- Dai, X.; Stanilka, J.M.; Rowe, C.A.; Esteves, E.A.; Nieves J.C.; Spaiser, S.J.; Christman, M.C.; Henken, B.B.; Percival, S.S. (2015). Consuming *Lentinula edodes* (Shiitake) Mushrooms Daily Improves Human Immunity: A Randomized Dietary Intervention in Healthy Young Adults, *Journal of the American College of Nutrition*, 34 (6), 478-487.

- Darcy, M.S. (2019). Cell Death: A Review of the Major Forms of Apoptosis, *Necrosis and Autophagy*, *Cell Biology International*, 43 (6), 582-592.
- Das, S.; Tripathi, N.; Siddharth, S.; Nayak, A.; Nayak, D.; Sethy, C.; Bharatam, P.V.; Kundu, C.N. (2017). Etoposide and Doxorubicin Enhance the Sensitivity of Triple Negative Breast Cancers Through Modulation of TRAIL-DR5 Axis, *Apoptosis*, 22 (10), 1205-1224.
- Değer, N. (2018). *Functional Analysis of Transgelin in Breast Cancer*, Yüksek Lisans Tezi, Bilkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Demir, E. (2021). Therapeutic Effect of *Curcumin* and C₆₀ Fullerene Against Hyperglycemia-Mediated Tissue Damage in Diabetic Rat Lungs, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 53 (1), 25-38.
- Demir, E.; Aslan, A. (2020). Protective Effect of Pristine C₆₀ Fullerene Nanoparticle in Combination with *Curcumin* Against Hyperglycemia-Induced Kidney Damage in Diabetes Caused by Streptozotocin, *Journal of Food Biochemistry*, 44 (11), e13470.
- Demir, E.; Nedzvetsky, V.S.; Agca, C.A.; Kirici, M. (2020). Pristine C₆₀ Fullerene Nanoparticles Ameliorate Hyperglycemia-Induced Disturbances via Modulation of Apoptosis and Autophagy Flux, *Neurochemical Research*, 45 (10), 2385-2397.
- Deshmukh, P.; Unni, S.; Krishnappa, G.; Padmanabhan, B. (2017). The Keap1–Nrf-2 Pathway: Promising Therapeutic Target to Counteract ROS-Mediated Damage in Cancers and Neurodegenerative Diseases, *Biophysical Reviews*, 9 (1), 41-56.
- Diao, Q.X.; Zhang, J.Z.; Zhao, T.; Xue, F.; Gao, F.; Ma, S.M.; Wang, Y. (2016). Vitamin E Promotes Breast Cancer Cell Proliferation by Reducing ROS Production and p53 Expression, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20 (12), 2710-2717.
- Dinicola, S.; Pasqualato, A.; Cucina, A.; Coluccia, P.; Ferranti, F.; Canipari, R.; Proietti, S.; Danselmi, F.; Ricci, G.; Palombo, A.; Bizzarri, M. (2014). Grape Seed Extract Suppresses MDA-MB231 Breast Cancer Cell Migration and Invasion, *European Journal of Nutrition*, 53 (2), 421-431.
- Disis, M.L.; Stanton, S.E. (2018). Immunotherapy in Breast Cancer: An Introduction, *The Breast*, 37, 196-199.
- Distelhorst, C.W. (2018). Targeting Bcl-2-IP3 Receptor Interaction to Treat Cancer: A Novel Approach Inspired by Nearly a Century Treating Cancer with Adrenal Corticosteroid Hormones, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1865 (11), 1795-1804I
- Dozie-Nwachukwu, S.O.; Obayemi, J.D.; Danyuo, Y.; Anuku, N.; Odusanya, O.S.; Malatesta, K.; Soboyejo, W.O. (2017). A Comparative Study of the Adhesion of Biosynthesized Gold and Conjugated Gold/Prodigosin Nanoparticles to Triple Negative Breast Cancer Cells, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 28 (9), 143.
- Du, M.; Ouyang, Y.; Meng, F.; Zhang, X.; Ma, Q.; Zhuang, Y.; Liu, H.; Pang, M.; Cai, Y. (2019). Polymer-Lipid Hybrid Nanoparticles: A Novel Drug Delivery System for Enhancing the Activity of Psoralen Against Breast Cancer, *International Journal of Pharmaceutics*, 561, 274-282.
- Duffy, M.J.; Synnott, N.C.; Crown, J. (2017). Mutant p53 as a Target for Cancer Treatment, *European Journal of Cancer*, 83, 258-265.
- Duggan, K.C.; Walters, M.J.; Musee, J.; Harp, J.M.; Kiefer, J.R.; Oates, J.A.; Marnett, L.J. (2010). Molecular Basis For Cyclooxygenase Inhibition by the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Naproxen, *Journal of Biological Chemistry*, 285 (45), 34950-34959.
- Dumanlı, M. (2015). *Kanserli ve Sağlıklı Bireylerin Kan Metabolit Kompozisyonlarının Karşılaştırılarak Kanser Teşhisinde Kullanılabilecek Yeni Biyomarkörlerin Belirlenmesi*, Doktora Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

- Dumitru, C.A.; Fechner, M.K.; Hoffmann, T.K.; Lang, S.; Brandau, S. (2012). A Novel p38-MAPK Signaling Axis Modulates Neutrophil Biology in Head and Neck Cancer, *Journal of Leukocyte Biology*, 91 (4), 591-598.
- Dwivedi, D.; Megha, K.; Mishra, R.; Mandal, P.K. (2020). Glutathione in Brain: Overview of Its Conformations, Functions, Biochemical Characteristics, Quantitation and Potential Therapeutic Role in Brain Disorders, *Neurochemical Research*, 1-20.
- Ecevit, H. (2018). *Oksidatif Stresin Apoptosis ve Hücre Proliferasyonu Üzerine Olan Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- El-Agouza, I.M.; Eissa, S.S.; El Houseini, M.M.; El-Nashar, D.E.; Abd El Hameed, O.M. (2011). Taurine: A Novel Tumor Marker for Enhanced Detection of Breast Cancer Among Female Patients, *Angiogenesis*, 14 (3), 321-330.
- El-Hasasna, H.; Saleh, A.; Al Samri, H.; Athamneh, K.; Attoub, S.; Arafat, K.; Benhalilou, N.; Alyan, S.; Viallet, J.; Al Dhaheri, Y.; Eid, A.; Iratni, R. (2016). *Rhus coriaria* Suppresses Angiogenesis, Metastasis and Tumor Growth of Breast Cancer Through Inhibition of STAT3, NF- κ B and Nitric Oxide Pathways, *Scientific Reports*, 6, 21144.
- Elamin, M.H.; Daghestani, M.H.; Omer, S.A.; Elobeid, M.A.; Virk, P.; Al-Olayan, E.M.; Hassan, Z.K.; Mohammed, O.B.; Aboussekhra, A. (2013). Olive Oil Oleuropein has Anti-Breast Cancer Properties with Higher Efficiency on ER-Negative Cells, *Food and Chemical Toxicology*, 53, 310-316.
- El-Aziz, M.A.A.; Hassan, H.A.; Mohamed, M.H.; Meki, A.R.M.; Abdel-Ghaffar, S.K.; Hussein, M.R. (2005). The Biochemical and Morphological Alterations Following Administration of Melatonin, Retinoic Acid and *Nigella sativa* in Mammary Carcinoma: An Animal Model, *International Journal of Experimental Pathology*, 86 (6), 383-396.
- Ellman, G. (1959). Tissue Sulphydryl Groups, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82, 70-77.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death, *Toxicologic Pathology*, 35 (4), 495-516.
- Elshater, A.E.A.; Haridy, M.A.M.; Salman, M.M.A.; Fayyad, A.S.; Hammad, S. (2018). Fullerene C₆₀ Nanoparticles Ameliorated Cyclophosphamide-Induced Acute Hepatotoxicity in Rats, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 97, 53-59.
- Ercan, A.; Çelebier, M.; Varan, G.; Öncül, S.; Nenni, M.; Kaplan, O.; Bilensoy, E. (2018). Global Omics Stratejileri, Siklodekstrin Nanopartiküllerin MCF-7 Meme Kanseri Hücreleri Üzerindeki Etkisini Araştırmak İçin Kullanılır, *Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi*, 123, 377-386.
- Erdokur, Ö.N. (2019). *The Preparation and Characterization of Cafestol Loaded CuO Nanoparticles*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Eroğlu, C. (2019). *Uzun Kodlamayan RNA ZEB2NAT'ın MCF-7 VE MDA-MB-231 Meme Kanseri Hücre Hatlarında Emt, Metastaz ve Apoptoz Üzerinden Etkilerinin Araştırılması*, Doktora Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Fan, C.; Georgiou, K.R.; Morris, H.A.; McKinnon, R.A.; Keefe, D.M.; Howe, P.R.; Xian, C.J. (2017). Combination Breast Cancer Chemotherapy with Doxorubicin and Cyclophosphamide Damages Bone and Bone Marrow in a Female Rat Model, *Breast Cancer Research and Treatment*, 165 (1), 41-51.
- Faraj, A.; Agca, C.; Nedzvetsky, V.; Tykhomyrov, A.; Prischepa, I.; Kyrychenko, S. (2016). Nanoparticles C₆₀ Fullerene Modulate Apoptosis and Proliferation of Glioblastoma U-373 Cells, *Вісник Львівського Університету, Серія Біологічна*, 73, 263-263.

- Faraj, A.M. (2017). *The Role of C₆₀ Nanoparticle on Apoptosis and Autophagy in Human Glioma Cell Line*, Yüksek Lisans Tezi, Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Fleischmann, R.M.; Bliddal, H.; Blanco, F.J.; Schnitzer, T.J.; Peterfy, C.; Chen, S.; Wang, L.; Feng, S.; Conaghan, P.C.; Berenbaum, F.; Pelletier, J.P.; Pelletier, J.M.; Vaeterlein, O.; Kaeley, G.S.; Liu, W.; Kosloski, M.P.; Levy, G.; Zhang, L.Z.; Medema, J.K. (2019). A Phase II Trial of Lutikizumab, an Anti-Interleukin-1 α/β Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Knee Osteoarthritis Patients with Synovitis, *Arthritis & Rheumatology*, 71 (7), 1056-1069.
- Folkmann, J.K.; Risom, L.; Jacobsen, N.R.; Wallin, H.; Loft, S.; Moller, P. (2009). Oxidatively Damaged DNA in Rats Exposed by Oral Gavage to C₆₀ Fullerenes and Single-Walled Carbon Nanotubes, *Environmental Health Perspectives*, 117 (5), 703-708.
- Fontana, C.L.; Zyla, L.E.; Santiano, F.E.; Sasso, C.V.; Cuello-Carrion, F.D.; Creydt, V.P.; Fanelli M.A.; Caron, R.W. (2017). Hypothyroidism Reduces Mammary Tumor Progression via B-Catenin-Activated Intrinsic Apoptotic Pathway in Rats, *Histochemistry and Cell Biology*, 147 (6), 759-769.
- Forman, H.J.; Zhang, H.; Rinna, A. (2009). Glutathione: Overview of its Protective Roles, Measurement and Biosynthesis, *Molecular Aspects of Medicine*, 30 (1-2), 1-12.
- Franskevych, D.V.; Prylutska, S.V.; Grynyuk, I.I.; Grebinyk, D.M.; Matyshevska, O.P. (2015). Enhanced Cytotoxicity of Photoexcited Fullerene C₆₀ and Cisplatin Combination Against Drug Resistant Leukemic Cells, *Experimental Oncology*, 37 (3), 187-191.
- Friedmann-Morvinski, D.; Narasimamurthy, R.; Xia, Y.; Myskiw, C.; Soda, Y.; Verma, I.M. (2016). Targeting NF- κ B in Glioblastoma: A Therapeutic Approach, *Drug Therapy*, 2, 1-11.
- Gan, H.; Zhang, Y.; Zhou, Q.; Zheng, L.; Xie, X.; Veeraraghavan, V.P.; Mohan, S.K. (2019). Zingerone Induced Caspase-Dependent Apoptosis in MCF-7 Cells and Prevents 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene-Induced Mammary Carcinogenesis in Experimental Rats, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33 (10), e22387.
- Gao, Y.; Liu, H.; Wang, H.; Hu, H.; He, H.; Gu, N.; Han, X.; Guo, Q.; Liu, D.; Cu, S.; Shao, H.; Jin, C.; Wu, Q. (2018). Baicalin Inhibits Breast Cancer Development via Inhibiting I κ B Kinase Activation *In Vitro* and *In Vivo*, *International Journal of Oncology*, 53 (6), 2727-2736.
- Garg, N.K.; Tyagi, R.K.; Sharma, G.; Jain, A.; Singh, B.; Jain, S.; Katare, O.P. (2017). Functionalized Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles Mediated Codelivery of Methotrexate and Aceclofenac: A Synergistic Effect in Breast Cancer with Improved Pharmacokinetics Attributes, *Molecular Pharmaceutics*, 14 (6), 1883-1897.
- Garimella, R.; Eltorai, A.E. (2017). Nanotechnology in Orthopedics, *Journal of Orthopaedics*, 14 (1), 30-33.
- Gelmez, A.B. (2018). *Expression of Aquaporin 1, 3, And 4 in T Cell Activation and Apoptosis*, Yüksek Lisans Tezi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ghosh, G.; Van Duyne, G.; Ghosh, S.; Sigler, P.B. (1995). Structure of NF- κ B p50 Homodimer Bound to a κ B Site, *Nature*, 373 (6512), 303-310.
- Gimenez-Bastida, J.A.; Avila-Galvez, M.A.; Espin, J.C.; Gonzalez-Sarrias, A. (2019). Conjugated Physiological Resveratrol Metabolites Induce Senescence in Breast Cancer Cells: Role of p53/p21 and p16/Rb Pathways, and ABC Transporters, *Molecular Nutrition & Food Research*, 63 (22), 1900629.
- GLOBOCAN, (2020). *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase, International Agency for Research on Cancer*, (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/40-All-cancers-excluding-non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>).

- Godek, J.; Sargiannidou, I.; Patel, S.; Hurd, L.; Rothman, V.L.; Tuszynski, G.P. (2011). Angiocidin Inhibits Breast Cancer Proliferation Through Activation of Epidermal Growth Factor Receptor and Nuclear Factor Kappa (NF- κ B), *Experimental and Molecular Pathology*, 90 (3), 244-251.
- Gomes, A.S.; Ramos, H.; Soares, J.; Saraiva, L. (2018). p53 and Glucose Metabolism: An Orchestra to Be Directed in Cancer Therapy, *Pharmacological Research*, 131, 75-86.
- Gong, X.; Smith, J.R.; Swanson, H.M.; Rubin, L.P. (2018). Carotenoid Lutein Selectively Inhibits Breast Cancer Cell Growth and Potentiates the Effect of Chemotherapeutic Agents Through ROS-Mediated Mechanisms, *Molecules*, 23 (4), 905.
- Goswami, S.; Sharma-Walia, N. (2016). Crosstalk Between Osteoprotegerin (OPG), Fatty Acid Synthase (FASN) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Breast Cancer: Implications in Carcinogenesis, *Oncotarget*, 7 (37), 58953.
- Grebinyk, A.; Grebinyk, S.; Prylutska, S.; Ritter, U.; Matyshevska, O.; Dandekar, T.; Frohme, M. (2018). C₆₀ Fullerene Accumulation in Human Leukemic Cells and Perspectives of LED-Mediated Photodynamic Therapy, *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 319–327.
- Grigoras, A.G. (2017). Catalase Immobilization-A Review, *Biochemical Engineering Journal*, 117, 1-20.
- Grossi, M.R.; Berni, A.; Pepe, G.; Filippi, S.; Meschini, R.; Papeschi, C.; Natarajan, A.T.; Palitti, F. (2014). Evaluation of the Effects of Ellagic Acid (EA) on 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene (DMBA) Induced Micronuclei in Mammalian Cells *In Vitro* and *In Vivo*, *Toxicology Letters*, 224, 240–245.
- Guanghui, R.; Xiaoyan, H.; Shuyi, Y.; Jun, C.; Guobin, Q. (2019). An Efficient or Methodical Review of Immunotherapy Against Breast Cancer, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33 (8), e22339.
- Guereno, M.; Pastore, M.D.; Lugones, A.C.; Cercato, M.; Todaro, L.; Urtreger, A.; Peters, M.G. (2020). Glypican-3 (GPC3) Inhibits Metastasis Development Promoting Dormancy in Breast Cancer Cells by p38 MAPK Pathway Activation, *European Journal of Cell Biology*, 99 (6), 151096.
- Guo, Y.; Xu, F.; Lu, T.; Duan, Z.; Zhang, Z. (2012). Interleukin-6 Signaling Pathway in Targeted Therapy for Cancer, *Cancer Treatment Reviews*, 38 (7), 904-910.
- Gül, F. (2018). *Sıçan Meme Kanseri Modelinde Nar Ekstresi ve Tangeretinin Koruyucu Etkinliği*, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Gürses, H.E. (2015). *Myrtus communis (Mersin Otu)'in Meme Kanseri ve Baş-Boyun Kanseri Hücre Hatlarında Terapötik Etkisinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Turgut Özal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Güzel, M.A. (2018). *DPPL2 Proteinin Apoptoz Üzerine Etkisinin Meme Kanseri Hücrelerinde Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Hajra, S.; Patra, A.R.; Basu, A.; Saha, P.; Bhattacharya, S. (2018). Indole-3-Carbinol (I3C) Enhances the Sensitivity of Murine Breast Adenocarcinoma Cells to Doxorubicin (DOX) Through Inhibition of NF- κ B, Blocking Angiogenesis and Regulation of Mitochondrial Apoptotic Pathway, *Chemico-Biological Interactions*, 290, 19-36.
- Hallman, K.; Aleck, K.; Dwyer, B.; Lloyd, V.; Quigley, M.; Sitto, N.; Siebert, A.E.; Dinda, S. (2017). The Effects of Turmeric (*Curcumin*) on Tumor Suppressor Protein (p53) And Estrogen Receptor (ER α) in Breast Cancer Cells, *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 153-161.
- Hamaguchi, T.; Wakabayashi, H.; Matsumine, A.; Sudo, A.; Uchida, A. (2011). TNF Inhibitor Suppresses Bone Metastasis in a Breast Cancer Cell Line, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 407 (3), 525-530.

- Hamam, H. (2019). *Determination of Some Antioxidant Activities (Superoxide Dismutase, Catalase, and Reducing Glutathione) and Oxidative Stress Level (Malondialdehyde Acid) in Cirrhotic Liver Patients*, Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Han, D.; Wu, G.; Chang, C.; Zhu, F.; Xiao, Y.; Li, Q.; Zhang, T.; Zhang, L. (2015). Disulfiram Inhibits TGF- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Stem-Like Features in Breast Cancer via ERK/NF- κ B/Snail Pathway, *Oncotarget*, 6 (38), 40907.
- Hayal, T.B. (2019). *The Differential Effect of USP7 on Breast Cancer Cell Lines*, Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Hazrati, M.K.; Hadipour, N.L. (2016). Adsorption Behavior of 5-Fluorouracil on Pristine, B-, Si, and Al-doped C₆₀ Fullerenes: A First-Principles Study, *Physics Letters A*, 380 (7-8), 937-941.
- He, M.M.; Smith, A.S.; Oslob, J.D.; Flanagan, W.M.; Braisted, A.C.; Whitty, A.; Cancilla, M.T.; Wang, J.; Lugovskoy, A.A.; Yoburn, J.C.; Fung, A.D.; Farrington, G.; Eldredge, J.K.; Day, E.S.; Cruz, L.A.; Cachero, T.G.; Miller, S.K.; Friedman, J.E.; Choong, I.C.; Cunningham, B.C. (2005). Small-Molecule Inhibition of TNF- α , *Science*, 310 (5750), 1022-1025.
- Henriques, D.; Moreira, R.; Schwamborn, J.C.; Pereira de Almeida, L.; Mendonca, L.S. (2019). Successes and Hurdles in Stem Cells Application and Production for Brain Transplantation, *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1-16.
- Hermawan, A.; Putri, H. (2018). Current Report of Natural Product Development Against Breast Cancer Stem Cells, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 104, 114-132.
- Hickish, T.; Andre, T.; Wyrwicz, L.; Saunders, M.; Sarosiek, T.; Kocsis, J.; Nemecek, R.; Rogowski, W.; Lesniewski-Kmak, K.; Petruzelka, L.; Apte, R.N.; Mohanty, P.; Stecher, M.; Simard, J.; Gramont, A. (2017). MABp1 As a Novel Antibody Treatment for Advanced Colorectal Cancer: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study, *The Lancet Oncology*, 18 (2), 192-201.
- Hirao-Suzuki, M.; Takeda, S.; Koga, T.; Takiguchi, M.; Toda, A. (2020). Cannabidiolic Acid Dampens the Expression of Cyclooxygenase-2 in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells: Possible Implication of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β/δ Abrogation, *The Journal of Toxicological Sciences*, 45 (4), 227-236.
- Holmes, M.D.; Chen, W.Y.; Schnitt, S.J.; Collins, L.; Colditz, G.A.; Hankinson, S.E.; Tamimi, R.M. (2011). COX-2 Expression Predicts Worse Breast Cancer Prognosis and Does Not Modify the Association with Aspirin, *Breast Cancer Research and Treatment*, 130 (2), 657-662.
- Horia, E.; Watkins, B.A. (2005). Comparison of Stearidonic Acid and α -Linolenic Acid on PGE₂ Production and COX-2 Protein Levels in MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Cultures, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16 (3), 184-192.
- Horia, E.; Watkins, B.A. (2007). Complementary Actions of Docosahexaenoic Acid and Genistein on COX-2, PGE₂ and Invasiveness in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells, *Carcinogenesis*, 28 (4), 809-815.
- Hsieh, C.C.; Chiu, H.H.; Wang, C.H.; Kuo, C.H. (2020). Aspirin Modifies Inflammatory Mediators and Metabolomic Profiles and Contributes to the Suppression of Obesity-Associated Breast Cancer Cell Growth, *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (13), 4652.
- Huang, J.; Zhou, C.; He, J.; Hu, Z.; Guan, W.C.; Liu, S.H. (2016). Protective Effect of Reduced Glutathione C₆₀ Derivative Against Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis in HEK 293t Cells, *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 36 (3), 356-363.

- Huang, K.H.; Fang, W.L.; Li, A.F.Y.; Liang, P.H.; Wu, C.W.; Shyr, Y.M.; Yang, M.H. (2018). Caspase-3, a Key Apoptotic Protein, As a Prognostic Marker in Gastric Cancer After Curative Surgery, *International Journal of Surgery*, 52, 258-263.
- Hussain, A.; Javeria, M.; Sathyen, A.P.; Salema, B.; Qurrat El-Ain, N.; Geetganga, H.; Javed, E.; Khan, M.A.; Sharma, C. (2013). Sulforaphane Inhibits Growth of Human Breast Cancer Cells and Augments the Therapeutic Index of the Chemotherapeutic Drug, Gemcitabine, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14, 5855-5860.
- Isabella, S.; Mirunalini, S. (2019). 3, 3'-Diindolylmethane-Encapsulated Chitosan Nanoparticles Accelerate Molecular Events During Chemical Carcinogen-Induced Mammary Cancer in Sprague Dawley Rats, *Breast Cancer*, 26 (4), 499-509.
- İşeri, Ö. (2009). *Investigation of Docetaxel and Doxorubicin Resistance in MCF-7 Breast Carcinoma Cell Line*, Doktora Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Jain, V.; Kumar, H.; Anod, H.V.; Chand, P.; Gupta, N.V.; Dey, S.; Kesharwani, S.S. (2020). A Review of Nanotechnology-Based Approaches for Breast Cancer and Triple-Negative Breast Cancer, *Journal of Controlled Release*, 326, 628-647.
- Jana, A.; Krett, N.L.; Guzman, G.; Khalid, A.; Ozden, O.; Staudacher, J.J.; Bauer, J.; Baik, S.H.; Carroll, T.; Jung, B. (2017). NF- κ B is Essential for Activin-Induced Colorectal Cancer Migration via Upregulation of PI3K-MDM2 Pathway, *Oncotarget*, 8 (23), 37377.
- Jana, T.K.; Jana, S.K.; Kumar, A.; De, K.; Maiti, R.; Mandal, A.K.; Chatterjee, T.; Chatterjee, B.K.; Chakrabarti, P.; Chatterjee, K. (2019). The Antibacterial and Anticancer Properties of Zinc Oxide Coated Iron Oxide Nanotextured Composites, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 177, 512-519.
- Ju, J.; Zhu, A.; Yuan, P. (2018). Progress in Targeted Therapy for Breast Cancer, *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 4, 64-175.
- Junaid, M.; Almuqri, E.A.; Liu, J.; Zhang, H. (2016). Analyses of the Binding Between Water Soluble C₆₀ Derivatives and Potential Drug Targets Through a Molecular Docking Approach, *Plos One*, 11 (2), e0147761.
- Kabel, A.M.; Elkhoely, A.A. (2016). Ameliorative Potential of Fluoxetine/Raloxifene Combination on Experimentally Induced Breast Cancer, *Tissue and Cell*, 48 (2), 89-95.
- Kang, H.; Jang, S.W.; Pak, J.H.; Shim, S. (2015). Glaucine Inhibits Breast Cancer Cell Migration and Invasion by Inhibiting MMP-9 Gene Expression Through the Suppression of NF- κ B Activation, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 403 (1-2), 85-94.
- Karataş, Ö.F. (2014). *İnsan Skuamöz Hücreli Larenks Karsinomunda Kanseri Kök Hücrelerine Özgü miRNA'ların Profillenmesi ve MİR-145'in Larenks Kanseri ve Kanseri Kök Hücrelerindeki Fonksiyonunun Araştırılması*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Karimi, B.; Ashrafi, M.; Shomali, T.; Yektaseresht, A. (2019). Therapeutic Effect of Simvastatin on DMBA-Induced Breast Cancer in Mice, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 33 (1), 84-93.
- Karimpour, M.; Feizi, M.A.H.; Mahdavi, M.; Krammer, B.; Verwanger, T.; Najafi, F.; Babaei, E. (2019). Development of Curcumin Loaded Gemini Surfactant Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Evaluation of Anticancer Activity Against Human Breast Cancer Cell Lines, *Phytomedicine*, 57, 183-190.
- Karnam, K.C.; Ellutlaa, M.; Boddulurua, L.N.; Kasalaa, E.R.; Uppulapua, S.K.; Kalyankumarrajua, M.; Lahkara, M. (2017). Preventive Effect of Berberine Against DMBA-Induced Breast Cancer in Female Sprague Dawley Rats, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 207-214.

- Katary, M.A.; Abdelsayed, R.; Alhashim, A.; Abdelhasib, M.; Elmarakby, A.A. (2019). Salvianolic Acid Slows the Progression of Breast Cancer Cell Growth via Enhancement of Apoptosis and Reduction of Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis, *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (22), 5653.
- Kaushal, J.; Mehandia, S.; Singh, G.; Raina, A.; Arya, S.K. (2018). Catalase Enzyme: Application in Bioremediation and Food Industry, *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 16, 192-199.
- Kaya, C.; Çalışkan, Y.; Yönden, Z. (2012). Apoptosis, *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 3 (11), 27-37.
- Kaya, S.B. (2017). *Meme Kanseri Dokusunda MED13 VE SRP9 Gen İfade Düzeylerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kepinska, M.; Kizek, R.; Milnerowicz, H. (2018). Metallothionein and Superoxide Dismutase Antioxidative Protein Status in Fullerene-Doxorubicin Delivery to MCF-7 Human Breast Cancer Cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (3253), 2-17.
- Kerdelhue, B.; Forest, C.; Coumoul, X. (2016). Dimethyl-Benz [A] Anthracene: A Mammary Carcinogen and a Neuroendocrine Disruptor, *Biochimie Open*, 3, 49-55.
- Khalilzadeh, B.; Shadjou, N.; Kanberoglu, G.S.; Afsharan, H.; Guardia, M.; Charoudeh, H.N.; Ostadrahimi, A.; Rashidi, M.R. (2018). Advances in Nanomaterial Based Optical Biosensing and Bioimaging of Apoptosis via Caspase-3 Activity: A Review, *Microchimica Acta*, 185 (9), 434.
- Kim, E.; Han, S.Y.; Hwang, K.; Kim, D.; Kim, E.M.; Hossain, M.A.; Kim, J.H.; Cho, J.Y. (2019). Antioxidant and Cytoprotective Effects of (–)-Epigallocatechin-3-(3'-O-methyl) Gallate, *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (16), 3993.
- Kim, H.G.; Jin, S. W.; Kim, Y.A.; Khanal, T.; Lee, G.H.; Kim, S.J.; Rhee, S.D.; Chung, Y.C.; Hwang, Y.J.; Jeong, T.C.; Jeong, H.G. (2017). Leptin Induces CREB-Dependent Aromatase Activation through COX-2 Expression in Breast Cancer Cells, *Food and Chemical Toxicology*, 106, 232-241.
- Kim, J.; Jayaprakasha, G.K.; Patil, B.S. (2014). Obacunone Exhibits Anti-Proliferative and Anti-Aromatase Activity *In Vitro* by Inhibiting the p38 MAPK Signaling Pathway in MCF-7 Human Breast Adenocarcinoma Cells, *Biochimie*, 105, 36-44.
- Kim, S.R.; Park, H.J.; Bae, Y.H.; Ahn, S.C.; Wee, H.J.; Yun, I.; Jang, H.O.; Bae, M.K.; Bae, S.K. (2012). *Curcumin* Down-Regulates Visfatin Expression and Inhibits Breast Cancer Cell Invasion, *Endocrinology*, 153 (2), 554-563.
- Klein, A.L.; Imazio, M.; Brucato, A.; Cremer, P.; LeWinter, M.; Abbate, A.; Lin, D.; Martini, A.; Beutler, A.; Chang, S.; Fang, F.; Gervais, A.; Perrin, R.; Paolini, J.F. (2020). RHAPSODY: Rationale for and Design of a Pivotal Phase 3 Trial to Assess Efficacy and Safety of Rilonacept, an Interleukin-1 α and Interleukin-1 β Trap, in Patients with Recurrent Pericarditis, *American Heart Journal*, 228, 81-90.
- Ko, H.S.; Lee, H.J.; Kim, S.H.; Lee, E.O. (2012). Piceatannol Suppresses Breast Cancer Cell Invasion Through the Inhibition of MMP-9: Involvement of PI3K/AKT and NF- κ B Pathways, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60 (16), 4083-4089.
- Kommineni, N.; Saka, R.; Bulbake, U.; Khan, W. (2019). Cabazitaxel and Thymoquinone Co-Loaded Lipospheres As a Synergistic Combination for Breast Cancer, *Chemistry and Physics of Lipids*, 224, 104707.
- Köseer, A.S. (2018). *Evaluation of Tagln as a Diagnostic Marker in Breast Cancer*, Yüksek Lisans Tezi, Bilkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

- Kumar, A.; Jha, S.; Pattanayak, S.P. (2016). Daphnetin Ameliorates 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene-Induced Mammary Carcinogenesis Through Nrf-2-Keap1 and NF- κ B Pathways, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 439-448.
- Kumaraguruparan, R.; Seshagiri, P.B.; Hara, Y.; Nagini, S. (2007). Chemoprevention of Rat Mammary Carcinogenesis by Black Tea Polyphenols: Modulation of Xenobiotic-Metabolizing Enzymes, Oxidative Stress, Cell Proliferation, Apoptosis, and Angiogenesis, *Molecular Carcinogenesis*, 46 (9), 797-806.
- Laemmli, U.K. (1970). Cleavage of Structural Proteins During the Assembly of the Head of Bacteriophage T4, *Nature*, 227, 680-685.
- Lakshmi, A.; Subramanian, S.P. (2014). Tangeretin Ameliorates Oxidative Stress in the Renal Tissues of Rats with Experimental Breast Cancer Induced by 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene, *Toxicology Letters*, 229 (2), 333-348.
- Lao, F.; Chen, L.; Li, W.; Ge, C.; Qu, Y.; Sun, Q.; Zhao, Y.; Han, D.; Chen, C. (2009). Fullerene Nanoparticles Selectively Enter Oxidation-Damaged Cerebral Microvessel Endothelial Cells and Inhibit JNK-Related Apoptosis, *Acs Nano*, 3 (11), 3358-3368.
- Lappano, R.; Sebastiani, A.; Cirillo, F.; Rigracciolo, D.C.; Galli, G.R.; Curcio, R.; Malaguarnera, R.; Belfiore, A.; Cappello, A.R.; Maggiolini, M. (2017). The Lauric Acid-Activated Signaling Prompts Apoptosis in Cancer Cells, *Cell Death Discovery*, 3 (1), 1-9.
- Lee, J. (2019). 3,3'-Diindolylmethane Inhibits TNF- α and TGF- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer Cells, *Nutrition and Cancer*, 71 (6), 992-1006.
- Lee, S.; Li, J.; Zhou, X.; Yin, J.; Yoon, J. (2018). Recent Progress on the Development of Glutathione (GSH) Selective Fluorescent and Colorimetric Probes, *Coordination Chemistry Reviews*, 366, 29-68.
- Lee, V.S.; Nimmanpipug, P.; Aruksakunwong, O.; Promsri, S.; Sompornpisut, P.; Hannongbua, S. (2007). Structural Analysis of Lead Fullerene-Based Inhibitor Bound to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease in Solution from Molecular Dynamics Simulations, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26 (2), 558-570.
- Li, B.J.; Hao, X.Y.; Ren, G.H.; Gong, Y. (2015). Effect of Lipoic Acid Combined with Paclitaxel on Breast Cancer Cells, *Genetics and Molecular Research*, 14 (4), 1793-1740.
- Li, F.; Wang, Y.; Wang, X.; Li, J.; Cui, H.; Niu, M. (2012). Ganoderic Acids Suppress Growth and Angiogenesis by Modulating the NF- κ B Signaling Pathway in Breast Cancer Cells, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 50 (10), 712-721.
- Li, Y.; Liu, S.; Zhang, Y.; Gao, Q.; Sun, W.; Fu, L.; Cao, J. (2018). Histone Demethylase JARID1B Regulates Proliferation and Migration of Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells in Mice with Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension via Nuclear Factor-Kappa B (NF- κ B), *Cardiovascular Pathology*, 37, 8-14.
- Li, Z.H.; Gao, J.; Hu, P.H.; Xiong, J.P. (2017). Anticancer Effects of Liriodenine on the Cell Growth and Apoptosis of Human Breast Cancer MCF-7 Cells Through the Upregulation of p53 Expression, *Oncology Letters*, 14 (2), 1979-1984.
- Lim, V.; Korourian, S.; Todorova, V.K.; Kaufmann, Y.; Klimberg, V.S. (2009). Glutamine Prevents DMBA-Induced Squamous Cell Cancer, *Oral Oncology*, 45 (2), 148-155.
- Liman, N.; Suna, D.C. (2017). Hücre Koruyucu Bir Mekanizma: Otofaji, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26 (3), 275-281.
- Lin, C.M.; Lu, T.Y. (2012). C₆₀ Fullerene Derivatized Nanoparticles and Their Application to Therapeutics, *Recent Patents on Nanotechnology*, 6 (2), 105-113.

- Lin, G.; Zhu, S.; Wu, Y.; Song, C.; Wang, W.; Zhang, Y.; Chen, Y.L.; He, Z. (2017). ω -3 Free Fatty Acids and All-Trans Retinoic Acid Synergistically Induce Growth Inhibition of Three Subtypes of Breast Cancer Cell Lines, *Scientific Reports*, 7 (1), 1-10.
- Lin, X.; Zhang, X.; Wang, Q.; Li, J.; Zhang, P.; Zhao, M.; Li, X. (2012). Perifosine Downregulates MDR1 Gene Expression and Reverses Multidrug-Resistant Phenotype by Inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B Signaling Pathway in a Human Breast Cancer Cell Line, *Neoplasia*, 59 (3), 248-256.
- Ling, J.; Kumar, R. (2012). Crosstalk Between NF- κ B and Glucocorticoid Signaling: A Potential Target of Breast Cancer Therapy, *Cancer Letters*, 322 (2), 119-126.
- Liu, L.; Ahn, K.S.; Shanmugam, M.K.; Wang, H.; Shen, H.; Arfuso, F.; Chinnathambi, A.; Alharbi, S.A.; Sethi, G.; Tang, F.R. (2019). Oleuropein Induces Apoptosis via Abrogating NF- κ B Activation Cascade in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer Cells, *Journal of Cellular Biochemistry*, 120 (3), 4504-4513.
- Liu, X.; Zhao, W.; Wang, W.; Lin, S.; Yang, L. (2017). Puerarin Suppresses LPS-Induced Breast Cancer Cell Migration, Invasion and Adhesion by Blockage NF- κ B and Erk Pathway, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 429-436.
- Liu, Y.; Wang, L.; Lin, X.Y.; Wang, J.; Yu, J.H.; Miao, Y.; Wang, E.H. (2012). Anti-Apoptotic Effect of Claudin-1 on TNF- α Induced Apoptosis in Human Breast Cancer MCF-7 Cells, *Tumor Biology*, 33 (6), 2307-2315.
- Lo, S.C.; Li, X.; Henzl, M.T.; Beamer, L.J.; Hannink, M. (2006). Structure of the Keap1: Nrf-2 Interface Provides Mechanistic Insight into Nrf-2 Signaling, *The EMBO Journal*, 25 (15), 3605-3617.
- Lukens, J.R.; Gross, J.M.; Kanneganti, T.D. (2012). IL-1 Family Cytokines Trigger Sterile Inflammatory Disease, *Frontiers in Immunology*, 3 (315), 1-12.
- Luu, T.H.; Bard, J.M.; Carbonnelle, D.; Chaillou, C.; Huvelin, J.M.; Bobin-Dubigeon, C.; Nazih, H. (2018). Lithocholic Bile Acid Inhibits Lipogenesis and Induces Apoptosis in Breast Cancer Cells, *Cellular Oncology*, 41 (1), 13-24.
- Lv, H.; Zhen, C.; Liu, J.; Yang, P.; Hu, L.; Shang, P. (2019). Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-16.
- Mahjoub, M.A.; Bakhshinejad, B.; Sadeghizadeh, M.; Babashah, S. (2017). Combination Treatment with Dendrosomal Nanocurcumin and Doxorubicin Improves Anticancer Effects on Breast Cancer Cells Through Modulating CXCR4/NF- κ B/Smo Regulatory Network, *Molecular Biology Reports*, 44 (4), 341-351.
- Maji, S.; Panda, S.; Samal, S.K.; Shriwas, O.; Rath, R.; Pellicchia, M.; Emdad, L.; Das, S.K.; Fisher, P.B.; Dash, R. (2018). Bcl-2 Antiapoptotic Family Proteins and Chemoresistance in Cancer, *Advances in Cancer Research*, 137, 37-74.
- Manoharan, S.; Sindhu, G.; Vinothkumar, V.; Kowsalya, R. (2012). Berberine Prevents 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene-Induced Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis: A Biochemical Approach, *European Journal of Cancer Prevention*, 21 (2), 182-192.
- Mansour, A.; Daba, A.; Baddour, N.; El-Saadani, M.; Aleem, E. (2012). Schizophyllan Inhibits the Development of Mammary and Hepatic Carcinomas Induced by 7,12 Dimethylbenz [A] Anthracene and Decreases Cell Proliferation: Comparison with Tamoxifen, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 138 (9), 1579-1596.
- Marques, R.; Vaz, C.V.; Maia, C.J.; Gomes, M.; Gama, A.; Alves, G.; Santos, C.R.; Schmitt, F.; Socorro, S. (2015). Histopathological and *In Vivo* Evidence of Regucalcin as a Protective Molecule in Mammary Gland Carcinogenesis, *Experimental Cell Research*, 330 (2), 325-335.

- Martinez, M.T.; Bermejo, B.; Hernando, C.; Gambardella, V.; Cejalvo, M.J.; Lluch, A. (2018). Breast Cancer in Pregnant Patients: A Review of the Literature, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 230, 222–227.
- Meng, C.; Song, L.; Wang, J.; Li, D.; Liu, Y.; Cui, X. (2017). Propofol Induces Proliferation Partially via Downregulation of p53 Protein and Promotes Migration via Activation of the Nrf-2 Pathway in Human Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231, *Oncology Reports*, 37 (2), 841-848.
- Mhamdi, A.; Noctor, G.; Baker, A. (2012). Plant Catalases: Peroxisomal Redox Guardians, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 525 (2), 181-194.
- Mirzaei, M.; Harismah, K.; Soleimani, M.; Mousavi, S. (2020). Inhibitory Effects of Curcumin on Aldose Reductase and Cyclooxygenase-2 Enzymes, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-7.
- Mohamad-Rosdi, M.N.; Arif, S.M.; Bakar, M.H.A.; Razali, S.A.; Zulkifli, R.M.; Yaakob, H. (2018). Molecular Docking Studies of Bioactive Compounds from *Annona muricata* Linn as Potential Inhibitors for Bcl-2, Bcl-w and Mcl-1 Antiapoptotic Proteins, *Apoptosis*, 23 (1), 27-40.
- Mondal, A.; Bennett, L.L. (2016). Resveratrol Enhances the Efficacy of Sorafenib Mediated Apoptosis in Human Breast Cancer MCF-7 Cells Through ROS, Cell Cycle Inhibition, Caspase 3 and PARP Cleavage, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1906-1914.
- Morales-Gonzalez, J.A.; Madrigal-Santillan, E.; Morales Gonzalez, A.; Bautista, M.; Gayosso-Islas, E.; Sanchez-Moreno, C. (2015). What is Known Regarding the Participation of Factor Nrf-2 in Liver Regeneration?, *Cells*, 4 (2), 169-177.
- Moretto, N.; Bertolini, S.; Iadicicco, C.; Marchini, G.; Kaur, M.; Volpi, G.; Patacchini, R.; Singh, Dave.; Facchinetti, F. (2012). Cigarette Smoke and its Component Acrolein Augment IL-8/CXCL8 mRNA Stability via p38 MAPK/MK2 Signaling in Human Pulmonary Cells, *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 303 (10), L929-L938.
- Morris, G.M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M.F.; Belew, R.K.; Goodsell, D.S.; Olson, A.J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility, *Journal of Computational Chemistry*, 30 (16), 2785-2791.
- Moulder, D.E.; Hatoum, D.; Tay, E.; Lin, Y.; McGowan, E.M. (2018). The Roles of p53 in Mitochondrial Dynamics and Cancer Metabolism: The Pendulum Between Survival and Death in Breast Cancer?, *Cancers*, 10 (6), 189.
- Mumcuoğlu, M. (2009). *The Ability to Generate Differentiated and Senescent Progeny is a Major Determinant of Breast Cancer Heterogeneity*, Doktora Tezi, Bilkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Muniroğlu, M. (2015). *Lösemi Hastalarında Kaspaz 3 ve Kaspaz 9 Gen Polimorfizmleri ve Enzim Düzeylerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Musumeci, G.; Castrogiovanni, P.; Trovato, F.M.; Weinberg, A.M.; Al-Wasiyah, M.K.; Alqahtani, M.H.; Mobasheri, A. (2015). Biomarkers of Chondrocyte Apoptosis and Autophagy in Osteoarthritis, *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (9), 20560-20575.
- Mutazah, R.; Abd Hamid, H.; Ramli, A.N.M.; Aluwi, M.F.F.M.; Yusoff, M.M. (2020). In Vitro Cytotoxicity of *Clinacanthus nutans* Fractions on Breast Cancer Cells and Molecular Docking Study of Sulphur Containing Compounds Against Caspase-3, *Food and Chemical Toxicology*, 135, 110869.
- Nan, M.L.; Wang, X.; Li, H.J.; Yu, D.H.; Sun, W.Y.; Xu, H.M.; He, Y.F.; Zhao, Q.C. (2019). Rotundic Acid Induces Cas3 MCF-7 Cell Apoptosis Through the p53 Pathway, *Oncology Letters*, 17 (1), 630-637.

- Nandi, A.; Yan, L.J.; Jana, C.K.; Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress-and Age-Associated Degenerative Diseases, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-19.
- Ngamkitidechakul, C.; Jaijoy, K.; Hansakul, P.; Soonthornchareonnon, N.; Sireeratawong, S. (2010). Antitumour Effects of *Phyllanthus emblica* L.: Induction of Cancer Cell Apoptosis and Inhibition of *In Vivo* Tumour Promotion and *In Vitro* Invasion of Human Cancer Cells, *Phytotherapy Research*, 24 (9), 1405-1413.
- Nicholls, P. (2012). Classical Catalase: Ancient and Modern, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 525 (2), 95-101.
- Nitta, Y.; Muraoka-Hirayama, S.; Sakurai, K. (2020). Catalase is Required for Peroxisome Maintenance During Adipogenesis, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865, 1-12.
- Njai, A.U.; Larsen, M.; Shi, L.; Jefcoate, C.R.; Czuprynski, C.J. (2010). Bone Marrow Lymphoid and Myeloid Progenitor Cells are Suppressed in 7,12 Dimethylbenz [A] Anthracene (DMBA) Treated Mice, *Toxicology*, 271, 27–35.
- Nooshinfar, E.; Bashash, D.; Safaroghli-Azar, A.; Bayati, S.; Rezaei-Tavirani, M.; Ghaffari, S.H.; Akbari, M.E. (2016). Melatonin Promotes ATO-Induced Apoptosis in MCF-7 Cells: Proposing Novel Therapeutic Potential for Breast Cancer, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 456-465.
- Nozdrenko, D.M.; Zavodovskyi, D.O.; Matvienko, T.Y.; Zay, S.Y.; Bogutska, K.I.; Prylutsky, Y.I.; Ritter, U.; Scharff, P. (2017). C₆₀ Fullerene as Promising Therapeutic Agent for the Prevention and Correction of Skeletal Muscle Functioning at Ischemic Injury, *Nanoscale Research Letters*, 12 (1), 115.
- Oh, Y.S.; Jun, H.S. (2018). Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf-2 Signaling, *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (1), 2-16.
- Osipov, E.M.; Hendrickson, O.D.; Tikhonova, T.V.; Zherdev, A.V.; Solopova, O.N.; Sveshnikov, P.G.; Dzantiev, B.B.; Popov, V.O. (2019). Structure of the Anti-C₆₀ Fullerene Antibody Fab Fragment: Structural Determinants of Fullerene Binding, *Acta Naturae*, 11 (1), 58-65.
- Ouhtit, A.; Ismail, M.F.; Othman, A.; Fernando, A.; Abdraboh, M.E.; El-Kott, A.F.; Azab, Y.A.; Abdeen, S.H.; Gaur, R.L.; Gupta, I.; Shanmuganathan, S.; Al-Farsi, Y.M.; Al-Riyami, H.; Raj, M.H. (2014). Chemoprevention of Rat Mammary Carcinogenesis by Spirulina, *The American Journal of Pathology*, 184 (1), 296-303.
- Örkan, G., (2016). *Kolorektal Adenom ve Karsinomlarda Immunohistokimyasal COX-2, p53, CD10 ve E-Cadherin Ekspresyonunun Tanısal Yararı*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Papac-Milicevic, N.; Busch, C.L.; Binder, C.J. (2016). Malondialdehyde Epitopes as Targets of Immunity and the Implications for Atherosclerosis, *Advances in Immunology*, 131, 1-59.
- Park, E.J.; Kwon, T.K. (2011). Rottlerin Enhances IL-1 β Induced COX-2 Expression Through Sustained p38 MAPK Activation in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells, *Experimental & Molecular Medicine*, 43 (12), 669-675.
- Park, K.; Choi, K.; Kim, H.; Kim, K.; Lee, M.H.; Lee, J.H.; Rim, J.C.K. (2009). Isoflavone-Deprived Soy Peptide Suppresses Mammary Tumorigenesis by Inducing Apoptosis, *Experimental & Molecular Medicine*, 41 (6), 371-380.
- Park, S.; Han, S.H.; Kim, H. G.; Jeong, J.; Choi, M.; Kim, H.Y.; Kim, M.G.; Park, J.K.; Han, J.E.; Cho, G.J.; Kim, M.O.; Ryoo, Z.Y.; Choi, S.K. (2019). PRPF4 is a Novel Therapeutic Target for the Treatment of Breast Cancer by Influencing Growth, Migration, Invasion, and Apoptosis of Breast Cancer Cells via p38 MAPK Signaling Pathway, *Molecular and Cellular Probes*, 47, 101440.

- Park, S.H.; Kim, J.H.; Lee, D.H.; Kang, J.W.; Song, H.H.; Oh, S.R.; Yoon, D.Y. (2013). Luteolin 8-C- β -Fucopyranoside Inhibits Invasion and Suppresses TPA-Induced MMP-9 and IL-8 via ERK/AP-1 and ERK/NF- κ B Signaling in MCF-7 Breast Cancer Cells, *Biochimie*, 95 (11), 2082-2090.
- Park, S.Y.; Chae, S.Y.; Park, J.O.; Lee, K.J.; Park, G. (2016). Gold-Conjugated Resveratrol Nanoparticles Attenuate the Invasion and MMP-9 and COX-2 Expression in Breast Cancer Cells, *Oncology Reports*, 35 (6), 3248-3256.
- Park, Y.Y.; Jung, S.Y.; Jennings, N.B.; Rodriguez-Aguayo, C.; Peng, G.; Lee, S.R.; Kim, S.B.; Kim, K.; Leem, S.H.; Lin, S.Y.; Berestein, G.L.; Sood, A.K.; Lee, J.S. (2012). FOXM1 Mediates Dox Resistance in Breast Cancer by Enhancing DNA Repair, *Carcinogenesis*, 33 (10), 1843-1853.
- Peng, Y.; Yang, D.; Lu, W.; Hu, X.; Hong, H.; Cai, T. (2017). Positron Emission Tomography (PET) Guided Glioblastoma Targeting by a Fullerene-Based Nanoplatfrom with Fast Renal Clearance, *Acta Biomaterialia*, 61, 193-203.
- Pinzi, L.; Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery, *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (18), 4331.
- Porter, J.; Payne, A.; Candole, B.; Ford, D.; Hutchinson, B.; Trevitt, G.; Turner, J.; Edwards, C.; Watkins, C.; Witcombe, L.; Davis, J.; Stubberfield, C. (2009). Tetrahydroisoquinoline Amide Substituted Phenyl Pyrazoles as Selective Bcl-2 Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (1), 230-233.
- Prylutska, S.; Grynyuk, I.; Matyshevska, O.; Prylutsky, Y.; Evstigneev, M.; Scharff, P.; Ritter, U. (2014). C₆₀ Fullerene as Synergistic Agent in Tumor-Inhibitory Doxorubicin Treatment, *Drugs RD*, 14, 333-340.
- Qin, B.; Luo, N.; Li, Y.; Gong, D.; Zheng, J.; Tan, X.; Zheng, W. (2021). Protective Effect of Gastrodin on Peripheral Neuropathy Induced by Anti-Tumor Treatment with Vincristine in Rat Models, *Drug and Chemical Toxicology*, 44 (1), 84-91.
- Rahman, K.W.; Li, Y.; Sarkar, F.H. (2004). Inactivation of Akt and NF- κ B Play Important Roles During Indole-3-Carbinol-Induced Apoptosis in Breast Cancer Cells, *Nutrition and Cancer*, 48 (1), 84-94.
- Raj, K.G.; Chidambaram, R.; Varunkumar, K.; Ravikumar, V.; Pandi, M. (2015). Chemopreventive Potential of Fungal Taxol Against 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene Induced Mammary Gland Carcinogenesis in Sprague Dawley Rats, *European Journal of Pharmacology*, 767, 108-118.
- Rajakumar, T.; Pugalendhi, P.; Jayaganesh, R.; Ananthakrishnan, D.; Gunasekaran, K. (2018). Effect of Allyl Isothiocyanate on NF- κ B Signaling in 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene and N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Mammary Carcinogenesis, *Breast Cancer*, 25, 50-59.
- Rashmi, K.C.; Raj, M.H.; Paul, M.; Girish, K.S.; Salimath, B.P.; Aparna, H.S. (2019). A New Pyrrole Based Small Molecule from *Tinospora cordifolia* Induces Apoptosis in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells via ROS Mediated Mitochondrial Damage and Restoration of p53 Activity, *Chemico-Biological Interactions*, 299, 120-130.
- Raza, K.; Thotakura, N.; Kumar, P.; Joshi, M.; Bhushan, S.; Bhatia, A.; Kumar, V.; Malik, R.; Sharma, G.; Guru, S.; Katare, O.P. (2015). C₆₀-Fullerenes for Delivery of Docetaxel to Breast Cancer Cells: A Promising Approach for Enhanced Efficacy and Better Pharmacokinetic Profile, *International Journal of Pharmaceutics*, 495 (1), 551-559.
- Ren, M.; Wang, Y.; Wu, X.; Ge, S.; Wang, B. (2017). Curcumin Synergistically Increases Effects of β -Interferon and Retinoic Acid on Breast Cancer Cells *In Vitro* and *In Vivo* by Up-Regulation of GRIM-19 Through STAT3-Dependent and STAT3-Independent Pathways, *Journal of Drug Targeting*, 25 (3), 247-254.

- Rengarajan, T.; Nandakumar, N.; Rajendran, P.; Ganesh, M.K.; Balasubramanian, M.P.; Nishigaki, I. (2015). D-Pinitol Mitigates Tumor Growth by Modulating Interleukins and Hormones and Induces Apoptosis in Rat Breast Carcinogenesis Through Inhibition of NF- κ B, *Journal of Physiology and Biochemistry*, 71 (2), 191-204.
- Rengarajan, T.; Nandakumar, N.; Rajendran, P.; Haribabu, L.; Nishigaki, I.; Balasubramanian, M.P. (2014). D-Pinitol Promotes Apoptosis in MCF-7 Cells via Induction of p53 and Bax and Inhibition of Bcl-2 and NF- κ B, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15 (4), 1757-1762.
- Rossi, E.L.; Khatib, S.A.; Doerstling, S.S.; Bowers, L.W.; Pruski, M.; Ford, N.A.; Glickman, R.D.; Niu, M.; Yang, P.; Cui, Z.; Digiovanni, J.; Hursting, S.D. (2018). Resveratrol Inhibits Obesity-Associated Adipose Tissue Dysfunction and Tumor Growth in a Mouse Model of Postmenopausal Claudin-Low Breast Cancer, *Molecular Carcinogenesis*, 57 (3), 393-407.
- Roy, S.; Singh, M.; Rawat, A.; Devi, U.; Gautam, S.; Yadav, R.K.; Ravat, J.; Ansari, N.; Saeedan, A.S.; Kumar, D.; Kaithwas, G. (2018a). GLA Supplementation Regulates PHD2 Mediated Hypoxia and Mitochondrial Apoptosis in DMBA Induced Mammary Gland Carcinoma, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 96, 51-62.
- Roy, S.; Banerjee, S.; Chakraborty, T. (2018b). Vanadium Quercetin Complex Attenuates Mammary Cancer by Regulating the p53, Akt/mTOR Pathway and Downregulates Cellular Proliferation Correlated with Increased Apoptotic Events, *Biometals*, 31 (4), 647-671.
- Royston, K.J.; Paul, B.; Nozell, S.; Rajbhandari, R.; Tollefsbol, T.O. (2018). Withaferin A and Sulforaphane Regulate Breast Cancer Cell Cycle Progression Through Epigenetic Mechanisms, *Experimental Cell Research*, 368 (1), 67-74.
- Saberi-Karimian, M.; Keshvari, M.; Ghayour-Mobarhan, M.; Salehizadeh, L.; Rahmani, S.; Behnam, B.; Jamialahmadi, T.; Asgary, S.; Sahebkar, A. (2020). Effects of Curcuminoids on Inflammatory Status in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial, *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102322.
- Sadiç, E. (2019). *Kadınların Meme Kanseri Erken Tanı, Bilgi ve Davranışları ile Meme Kanseri Korkusu Arasındaki İlişki*, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Saha, S.; Mukherjee, S.; Khan, P.; Kajal, K.; Mazumdar, M.; Manna, A.; Mukherjee, S.; De, S.; Jana, D.; Sarkar, D.K.; Das, T. (2016). Aspirin Suppresses the Acquisition of Chemoresistance in Breast Cancer by Disrupting an NF- κ B–IL6 Signaling Axis Responsible for the Generation of Cancer Stem Cells, *Cancer Research*, 76 (7), 2000-2012.
- Sahu, R.; Kar, R.K.; Sunita, P.; Bose, P.; Kumari, P.; Bharti, S.; Sirivatava, S.; Pattanayak, S.P. (2021). LC-MS Characterized Methanolic Extract of *Zanthoxylum armatum* Possess Anti-Breast Cancer Activity Through Nrf-2-Keap1 Pathway: An *In Silico*, *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation, *Journal of Ethnopharmacology*, 269, 113758.
- Salem, A.; Noaman, E.; Badawi, A.; Mostafa, N. (2016). Crystal Structure and Chemotherapeutic Efficacy of the Novel Compound, Gallium Tetrachloride Betaine, Against Breast Cancer Using Nanotechnology, *Tumor Biology*, 37 (8), 11025-11038.
- Samy, R.P.; Rajendran, P.; Li, F.; Anandi, N.M.; Stiles, B.G.; Ignacimuthu, S.; Sethi, G.; Chow, V.T. (2012). Identification of a Novel Calotropis Procera Protein That Can Suppress Tumor Growth in Breast Cancer Through the Suppression of NF- κ B Pathway, *PloS One*, 7 (12), e48514.
- Savaş, S.S. (2019). *Development of Cancer Therapy with ICG-PDT Supported by Gold Nanoparticles*, Yüksek Lisans Tezi, Boğaziçi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Schmiech, M.; Lang, S.J.; Ulrich, J.; Werner, K.; Rashan, L.J.; Syrovets, T.; Simmet, T. (2019). Comparative Investigation of Frankincense Nutraceuticals: Correlation of Boswellic and Lupeolic

- Acid Contents with Cytokine Release Inhibition and Toxicity Against Triple-Negative Breast Cancer Cells, *Nutrients*, 11 (10), 2341.
- Schuhmann, M.K.; Fluri, F. (2017). Effects of Fullerenols on Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (8), 2-15.
- Shaban, N.; Abdel-Rahman, S.; Haggag, A.; Awad, D.; Bassiouny, A.; Talaat, I. (2016). Combination Between Taxol-Encapsulated Liposomes and *Eruca sativa* Seed Extract Suppresses Mammary Tumors in Female Rats Induced by 7,12 Dimethylbenz [A] Anthracene, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17 (1), 117-123.
- Sheokand, S.; Navik, U.; Bansal, A.K. (2019). Nanocrystalline Solid Dispersions (NSD) of Hesperetin (HRN) for Prevention of 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene (DMBA)-Induced Breast Cancer in Sprague-Dawley (SD) Rats, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 128, 240–249.
- Shi, J.; Wang, B.; Wang, L.; Lu, T.; Fu, Y.; Zhang, H.; Zhang, Z. (2016). Fullerene (C₆₀)-Based Tumor-Targeting Nanoparticles with “Off-On” State for Enhanced Treatment of Cancer, *Journal of Controlled Release*, 235, 245-258.
- Shree, G.S.; Prasad, K.Y.; Arpitha, H.S.; Deepika, U.R.; Kumar, K.N.; Nawneet, K.; Mondal, P.; Ganesan, P. (2017). β -Carotene at Physiologically Attainable Concentration Induces Apoptosis and Down-Regulates Cell Survival and Antioxidant Markers in Human Breast Cancer (MCF-7) Cells, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 436, 1-2.
- Sitohang, I.B.S.; Ninditya, S. (2020). Systemic Glutathione as a Skin-Whitening Agent in Adult, *Dermatology Research and Practice*, 1-6.
- Skivka, L.M.; Prylutska, S.V.; Rudyk, M.P.; Khranovska, N.M.; Opeida, L.V.; Hurmach, V.V.; Prylutsky, Y.L.; Sukhodub, L.F.; Ritter, U. (2018). C₆₀ Fullerene and Its Nanocomplexes with Anticancer Drugs Modulate Circulating Phagocyte Functions and Dramatically Increase ROS Generation in Transformed Monocytes, *Cancer Nanotechnology*, 9 (8), 2-22.
- Solakoğlu, Z. (2009). Apoptoz Varlığı ya da Yokluğu Bir Hastalık Nedeni, *Klinik Gelişim Dergisi*, 22 (3), 20-25.
- Solania, A.; Gonzalez-Paez, G.E.; Wolan, D.W. (2019). Selective and Rapid Cell-Permeable Inhibitor of Human Caspase-3, *ACS Chemical Biology*, 14 (11), 2463-2470.
- Son, P.S.; Park, S.A.; Na, H.K.; Jue, D.M.; Kim, S.; Surh, Y.J. (2010). Piceatannol, a Catechol-Type Polyphenol, Inhibits Phorbol Ester-Induced NF- κ B Activation and Cyclooxygenase-2 Expression in Human Breast Epithelial Cells: Cysteine 179 of IKK β As a Potential Target, *Carcinogenesis*, 31 (8), 1442-1449.
- Sösuncu, E. (2015). *Şiddetli Erişkin Künt Kafa Travmalı Hastalarda Antioksidan Enzimler (SOD, CAT, GSH-Px, GSH) ve Lipid Peroksidasyon (MDA) Düzeylerinin İncelenmesi*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Stern, S.T.; Adisheshaiah, P.P.; Crist, R.M. (2012). Autophagy and Lysosomal Dysfunction as Emerging Mechanisms of Nanomaterial Toxicity, *Particle and Fibre Toxicology*, 9 (1), 1-20.
- Sun, T.; Gao, J.; Han, D.; Shi, H.; Liu, X. (2019a). Fabrication and Characterization of Solid Lipid Nano-Formulation of Astraxanthin Against DMBA-Induced Breast Cancer via Nrf-2-Keap1 and NF- κ B and mTOR/Maf-1/PTEN Pathway, *Drug Delivery*, 26 (1), 975-988.
- Sun, X.; Chang, X.; Wang, Y.; Xu, B.; Cao, X. (2019b). Oroxylin a Suppresses the Cell Proliferation, Migration, and EMT via NF- κ B Signaling Pathway in Human Breast Cancer Cells, *BioMed Research International*, 1-10.

- Şirin, N. (2018). *Hepatoselüler Kanser Hücrelerinde Apigenin, Sorafenib ve Kombine Uygulamalarının Apoptoz ve Hücre Döngüsü Üzerine Olası Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Taher, F.A.; Ibrahim, S.A.; El-Aziz, A.A.; El-Nour, M.F.; El-Sheikh, M.A.; El-Husseiny, N.; Mohamed, M. (2019). Anti-Proliferative Effect of Chitosan Nanoparticles (Extracted from Crayfish *Procambarus clarkii*, Crustacea: Cambaridae) against MDA-MB-231 and SK-BR-3 Human Breast Cancer Cell Lines, *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 478–487.
- Takeda, S.; Okazaki, H.; Ikeda, E.; Abe, S.; Yoshioka, Y.; Watanabe, K.; Aramaki, H. (2014). Down-Regulation of Cyclooxygenase-2 (COX-2) by Cannabidiolic Acid in Human Breast Cancer Cells, *The Journal of Toxicological Sciences*, 39 (5), 711-716.
- Tang, Q.; Liu, Y.; Li, T.; Yang, X.; Zheng, G.; Chen, H.; Jia, L.; Shao, J. (2016). A Novel Co-Drug of Aspirin and Ursolic Acid Interrupts Adhesion, Invasion and Migration of Cancer Cells to Vascular Endothelium via Regulating EMT and EGFR-Mediated Signaling Pathways: Multiple Targets for Cancer Metastasis Prevention and Treatment, *Oncotarget*, 7 (45), 73114.
- Teimouri, M.; Karmani, H.; Oskouei, K.; Muhammad, J. (2016). *In-Silico* Study of Water Soluble C₆₀-Fullerene Derivatives and Different Drug Targets, *International Journal of Scientific & Technology Research*, 5 (10), 226-230.
- Tezcan, O. (2013). *Metastatic Behaviour of Doxorubicin Resistant MCF-7 Breast Cancer Cells After Vimentin Silencing*, Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Thanusu, J.; Kanagarajan, V.; Nagini, S.; Gopalakrishnan, M. (2010). Chemopreventive Potential of 3-[2, 6-Bis (4-Fluorophenyl)-3-Methylpiperidin-4-Ylideneamino]-2-Thioxoimidazolidin-4-One on 7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene (DMBA) Induced Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25 (6), 836-843.
- Tikoo, K.; Sane, M.S.; Gupta, C. (2011). Tannic Acid Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and Potentiates Its Anti-Cancer Activity: Potential Role of Tannins in Cancer Chemotherapy, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 251 (3), 191-200.
- Timurkaan, M. (2010). *Sisplatin Nefrotoksitesi Oluşturulan Ratlarda Epigallokateşin Gallatın Etkilerinin Araştırılması*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Torres, P.H.; Sodero, A.C.; Jofily, P.; Silva-Jr, F.P. (2019). Key Topics in Molecular Docking for Drug Design, *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (18), 4574.
- Trott, O.; Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading, *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455-461.
- Tunçe, A.A. (2017). *Apoptosis Marker'ı Olan Annexin5'e Karşı Poliklonal Antikor Gelişimi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- TÜİK, (2017). *Türkiye Kanseri İstatistikleri*, (<https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>).
- TÜİK, (2018). *Türkiye Kanseri İstatistikleri*, (<https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>).
- Tyagi, M.; Patro, B.S. (2019). Salinomycin Reduces Growth, Proliferation and Metastasis of Cisplatin Resistant Breast Cancer Cells via NF-κB Deregulation, *Toxicology In Vitro*, 60, 125-133.
- Uehara, N.; Kanematsu, S.; Miki, H.; Yoshizawa, K.; Tsubura, A. (2012). Requirement of p38 MAPK for a Cell-Death Pathway Triggered by Vorinostat in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells, *Cancer Letters*, 315 (2), 112-121.
- Ünal, A. (2016). *Deneyisel Olarak Oluşturulmuş Meme Tümöründe Epigallokateşin-3-Gallat'ın Olası Tedavi Edici Rolü*, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Vanitha, M.K.; Anandakumar, P.; Sakthisekaran, D. (2018). Taurine Abrogates Mammary Carcinogenesis Through Induction of Apoptosis in Sprague-Dawley Rats, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32 (10), e22204.
- Varfolomeev, E.; Vucic, D. (2018). Intracellular Regulation of TNF Activity in Health and Disease, *Cytokine*, 101, 26-32.
- Vereshchaka, I.V.; Bulgakova, N.V.; Maznychenko, A.V.; Gonchar, O.O.; Prylutsky, Y.I.; Ritter, U.; Moska, W.; Tomiak, T.; Nozdrenko, D.M.; Mischenko, I.V.; Kostyukov, A.I. (2018). C₆₀ Fullerenes Diminish Muscle Fatigue in Rats Comparable to N-Acetylcysteine or β -Alanine, *Frontiers in Physiology*, 9 (517), 1-12.
- Wang, J.; Ke, W.; Bao, R.; Hu, X.; Chen, F. (2017). Beneficial Effects of Ginger *Zingiber officinale* Roscoe on Obesity and Metabolic Syndrome: A Review, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1398 (1), 83-98.
- Wang, S.; Du, L.B.; Jin, L.; Wang, Z.; Peng, J.; Liao, N.; Zhao, Y.Y.; Zhang, J.L.; Pauluhn, J.; Hai, C.X.; Wang, X.; Li, W.L. (2018). Nano-Oleanolic Acid Alleviates Metabolic Dysfunctions in Rats with High Fat and Fructose Diet, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 1181-1187.
- Wei, P.; Zhang, L.; Lu, Y.; Man, N.; Wen, L. (2010). C₆₀ (Nd) Nanoparticles Enhance Chemotherapeutic Susceptibility of Cancer Cells by Modulation of Autophagy, *Nanotechnology*, 21 (49), 495101.
- Wei, T.; Xiaojun, X.; Peilong, C. (2020). Magnoflorine Improves Sensitivity to Doxorubicin (DOX) of Breast Cancer Cells via Inducing Apoptosis and Autophagy Through AKT/mTOR and p38 Signaling Pathways, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121, 109139.
- WHO, (2015). *World Cancer Report*, (iarc.who.int/cards_page/world-cancer-report/).
- WHO, (2018). *World Health Organization Position Paper on Mammography Screening*, (https://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/).
- Wiesmann, C.; Fuh, G.; Christinger, H.W.; Eigenbrot, C.; Wells, J.A.; Vos, A.M. (1997). Crystal Structure at 1.7 °Å Resolution of VEGF in Complex with Domain 2 of the Flt-1 Receptor, *Cell*, 91 (5), 695-704.
- Wu, G.; Gao, X.J.; Jang, J.; Gao, X. (2016). Fullerenes and Their Derivatives as Inhibitors of Tumor Necrosis Factor- α with Highly Promoted Affinities, *Journal of Molecular Modeling*, 22 (7), 1-7.
- Wu, H.; Medeiros, L.J.; Young, K.H. (2018). Apoptosis Signaling and Bcl-2 Pathways Provide Opportunities for Novel Targeted Therapeutic Strategies in Hematologic Malignancies, *Blood Reviews*, 32 (1), 8-28.
- Xia, J.; Li, Y.; Yang, Q.; Mei, C.; Chen, Z.; Bao, B.; Ahmad, A.; Miele, L.; Sarkar, F.H.; Wang, Z. (2012). Arsenic Trioxide Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis Through Inactivation of Notch Signaling Pathway in Breast Cancer, *International Journal of Molecular Sciences*, 13 (8), 9627-9641.
- Xiong, J.; Jiang, B.; Luo, Y.; Zou, J.; Gao, X.; Xu, D.; Du, Y.; Hao, L. (2020). Multifunctional Nanoparticles Encapsulating *Astragalus* Polysaccharide and Gold Nanorods in Combination with Focused Ultrasound for the Treatment of Breast Cancer, *International Journal of Nanomedicine*, 15, 4151-4169.
- Xu, Z.; Zhao, D.; Zheng, X.; Huang, B.; Xia, X.; Pan, X. (2020). Quercetin Exerts Bidirectional Regulation Effects on the Efficacy of Tamoxifen in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Therapy: An *In Vitro* Study, *Environmental Toxicology*, 35, 1179–1193.

- Xue, M.; Ji, X.; Xue, C.; Liang, H.; Ge, Y.; He, X.; Zhang L.; Bian, K.; Zhang, L. (2017). Caspase-Dependent and Caspase-Independent Induction of Apoptosis in Breast Cancer by Fucoidan via the PI3K/AKT/GSK3 β Pathway *In Vivo* and *In Vitro*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 898-908.
- Yağcı, E.; Güneş, V. (2017). Notch Sinyal Yolağı ve Karsinogenez, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39, 109-116.
- Ye, D.J.; Kwon, Y.J.; Baek, H.S.; Cho, E.; Kwon, T.U.; Chun, Y.J. (2019). Combination Treatment with Auranofin and Nutlin-3a Induces Synergistic Cytotoxicity in Breast Cancer Cells, *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 82 (10), 626-637.
- Ye, S.; Chen, M.; Jiang, Y.; Chen, M.; Zhou, T.; Wang, Y.; Hou, Z.; Ren, L. (2014). Polyhydroxylated Fullerene Attenuates Oxidative Stress-Induced Apoptosis via a Fortifying Nrf-2-Regulated Cellular Antioxidant Defence System, *International Journal of Nanomedicine*, 9, 2073.
- Ye, S.; Zhou, T.; Cheng, K.; Chen, M.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Yang, P. (2015). Carboxylic Acid Fullerene (C₆₀) Derivatives Attenuated Neuroinflammatory Responses by Modulating Mitochondrial Dynamics, *Nanoscale Research Letters*, 10 (1), 246.
- Yeh, H.T.; Tsai, Y.S.; Chen, M.S.; Li, Y.Z.; Lin, W.C.; Lee, Y.R.; Tseng, Y.S.; Sheu, S.M. (2019). Flavopereirine Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis via the Akt/p38 MAPK/Erk1/2 Signaling Pathway in Human Breast Cancer Cells, *European Journal of Pharmacology*, 863, 172658.
- Yenigün, V.B. (2011). *Tamoxifen Effect on Isolated Breast Cancer Stem Cells and MCF-7 Breast Cancer Cells in the Aspect of Autophagy and Apoptosis*, Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yetiz, B. (2017). *Hipobarik Stres Koşulları Altındaki Meme Hücre Soylarında Apoptozun Moleküler Mekanizmasının Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yıldırım, M., (2018a). *Anti Cancer Effect of Garlic Exosomes on Different Cancer Types*, Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yıldırım, M. (2018b). *C₆₀ Fullerene'nin A549 İnsan Akciğer Kanseri Hücre Hattında Otofajik Markerlar Üzerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yıldırım, S. (2015). *Kanser Tanısı ile İzlenen Hastaların Yakınlarının Kansere İlgili Başvurdukları Bilgi Kaynaklarının Değerlendirilmesi*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yıldız, İ. (2020). *Antioksidan Aktiviteye Sahip Sarı Kantaron (Hypericum Perforatum) Flavonoidlerinin Anti-Enflamatuvar ve Anti-Depresan Etkilerinin İn Vitro ve İn Siliko İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yılmaz, C. (2017). *Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Kaspaz 3, Kaspaz 8, Kaspaz 9, Granzim-B ve Apaf-1 Düzeylerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yuan, L.; Jiang, R.; Yang, Y.; Ding, S.; Deng, H. (2012). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Growth of the Breast Cancer Cell Line MCF-7 and Downregulates Cytochrome P4501B1 Through the COX-2/PGE2 Pathway, *Oncology Reports*, 28 (6), 2131-2137.
- Yun, E.J.; Song, K.S.; Shin, S.; Kim, S.; Heo, J.Y.; Kweon, G.R.; Wu, T.; Park, J.; Lim, K. (2016). Docosahexaenoic Acid Suppresses Breast Cancer Cell Metastasis by Targeting Matrix-Metalloproteinases, *Oncotarget*, 7 (31), 49961.
- Yun, H.R.; Jo, Y.H.; Kim, J.; Shin, Y.; Kim, S.S.; Choi, T.G. (2020). Roles of Autophagy in Oxidative Stress, *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (9), 3289.

- Zang, Y.Q.; Feng, Y.Y.; Luo, Y.H.; Zhai, Y.Q.; Ju, X.Y.; Feng, Y.C.; Sheng, Y.; Wang, J.R.; Yu, C.Q.; Jin, C.H. (2019). Quinalizarin Induces ROS Mediated Apoptosis via the MAPK, STAT3 and NF κ B Signaling Pathways in Human Breast Cancer Cells, *Molecular Medicine Reports*, 20 (5), 4576-4586.
- Zeweil, M.M.; Sadek, K.M.; Taha, N.M.; El-Sayed, Y.; Menshaw, S. (2019). Graviola Attenuates DMBA-Induced Breast Cancer Possibly Through Augmenting Apoptosis and Antioxidant Pathway and Downregulating Estrogen Receptors, *Environmental Science and Pollution Research*, 26 (15), 15209-15217.
- Zhang, S.; Xu, H.; Yu, X.; Wu, Y.I.; Sui, D. (2017). Metformin Ameliorates Diabetic Nephropathy in a Rat Model of Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetes, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14 (1), 383-390.
- Zhang, X.; Bao, C.; Zhang, J. (2018). Inotodiol Suppresses Proliferation of Breast Cancer in Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus via Downregulation of β -Catenin Signaling, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 142-150.
- Zhao, Q.; Wang, X.; Chen, A.; Cheng, X.; Zhang, G.; Sun, J.; Zhao, Y.; Huang, Y.; Zhu, Y. (2018). Rhein Protects Against Cerebral Ischemic-/Reperfusion-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Rats, *International Journal of Molecular Medicine*, 41 (5), 2802-2812.
- Zheng, H.; Li, Y.; Wang, Y.; Zhao, H.; Zhang, J.; Chai, H.; Tang, T.; Yue, J.; Guo, A.M.; Yang, J. (2014). Downregulation of COX-2 and CYP 4A Signaling by Isoliquiritigenin Inhibits Human Breast Cancer Metastasis Through Preventing Anoikis Resistance, Migration and Invasion, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280 (1), 10-20.
- Zhou, S.; Li, J.; Xu, H.; Zhang, S.; Chen, X.; Chen, W.; Yang, S.; Zhong S.; Zhao, J.; Tang, J. (2017). Liposomal Curcumin Alters Chemosensitivity of Breast Cancer Cells to Adriamycin via Regulating microRNA Expression, *Gene*, 622, 1-12.
- Zhou, Y.; Fu, X.; Guan, Y.; Gong, M.; He, K.; Huang, B. (2020). 1,3-Dicaffeoylquinic Acid Targeting 14-3-3 Tau Suppresses Human Breast Cancer Cell Proliferation and Metastasis Through IL6/JAK2/PI3K Pathway, *Biochemical Pharmacology*, 172, 113752.
- Zhu, J.; Jiang, Y.; Yang, X.; Wang, S.; Xie, C.; Li, X.; Li, Y.; Chen, Y.; Wang, X.; Meng, Y.; Zhu, M.; Wu, R.; Huang, C.; Ma, X.; Geng, S.; Wu, J.; Zhong, C. (2008). Wnt/B-Catenin Pathway Mediates Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Inhibition of Lung Cancer Stem Cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482, 15-21.

ÖZGEÇMİŞ

Seda BEYAZ

[illegible]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

- | Öğretmen | Ortalama Değerlendirme |
|------------------------|------------------------|
| 1. Öğretmen | 4.8 |
| 2. Öğretmen | 4.5 |
| 3. Öğretmen | 4.2 |
| 4. Öğretmen | 4.1 |
| 5. Öğretmen | 4.3 |
| 6. Öğretmen | 4.0 |
| 7. Öğretmen | 4.6 |
| 8. Öğretmen | 4.7 |
| 9. Öğretmen | 4.9 |
| 10. Öğretmen | 4.4 |
| Ortalama Değerlendirme | 4.5 |

AKADEMİK FAALİYETLER

Makaleler:

1. Aslan, A.; Hussein, Y.; Gok, O.; Beyaz, S.; Erman, O.; Baspinar, S. (2020a). Ellagic Acid Ameliorates Lung Damage in Rats via Modulating Antioxidant Activities, Inhibitory Effects on Inflammatory Mediators and Apoptosis Inducing Activities, *Environmental Science and Pollution Research*, 27 (7), 7526–7537.
2. Aslan, A.; Beyaz, S.; Gok, O.; Erman, O. (2020b). The Effect of Ellagic Acid on Caspase-3/bcl-2/Nrf-2/NF-kB/TNF- α /COX-2 Gene Expression Product Apoptosis Pathway: A New Approach for Muscle Damage Therapy, *Molecular Biology Reports*, 47 (4), 2573–2582.

3. Aslan, A.; Gok, O.; Beyaz, S.; Erman, O.; Arslan, E.; Erman, O.; Agca C.A. (2020c). The Preventive Effect of Ellagic Acid on Brain Damage in Rats via Regulating of Nrf-2, NF- κ B and Apoptotic Pathway, *Journal of Food Biochemistry*, 44 (6), e13217.
4. Aslan, A.; Gok, O.; Beyaz, S.; Agca, C.A.; Erman, O.; Zerek, A. (2020d). Ellagic Acid Prevents Kidney Injury and Oxidative Damage via Regulation of Nrf-2/NF- κ B Signaling in Carbon Tetrachloride Induced Rats, *Molecular Biology Reports*, 47 (10), 7959–7970.
5. Aslan, A.; Beyaz, S.; Gok, O.; Can, M.I.; Erman, F.; Erman, O. (2021a). The Impact of Ellagic Acid on Some Apoptotic Gene Expressions: A New Perspective for the Regulation of Pancreatic Nrf-2/NF- κ B and Akt/VEGF Signaling in CCl₄-Induced Pancreas Damage in Rats, *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 43 (2), 145-152.
6. Beyaz, S.; Gok, O.; Aslan, A. (2021a). The Determination of the Effect of Curcumin on *Saccharomyces cerevisiae* Totally Protein Expression Changes and Cell Growth, *Progress in Nutrition*, 23 (1), e2021084.
7. Beyaz, S.; Gok, O.; Can, M.I.; Aslan, A. (2021b). The Protective Effects of Epigallocatechin-3- Gallate (EGCG) on Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Damages in *Saccharomyces cerevisiae*, *Progress in Nutrition*, 23 (2), 11039.
8. Gok, O.; Beyaz, S.; Aslan, A. (2021a). Does Persimmon Leaf have a Protective Effect Against Oxidative Damage caused by Chromium in *Saccharomyces cerevisiae*?, *Progress in Nutrition*, 23 (2), 11409.
9. Gok, O.; Beyaz, S.; Aslan, A. (2021b). Biological and Oxidative Effect of Ellagic Acid on *Saccharomyces cerevisiae*: A New Way for Culture Developing, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64, 1-11.
10. Aslan, A.; Beyaz, S.; Gok, O.; Can, M.I.; Parlak, G.; Ozercan, I.H.; Gundogdu, R. (2021). Royal jelly Abrogates Flouride-Induced Oxidative Damage in Rat Heart Tissue by Activating of the Nrf-2/NF- κ B and Bcl-2/Bax Pathway, *Toxicology Mechanisms and Methods*, (Accepted in press).
11. Beyaz, S.; Esen, Y.; Erman, O. (2016). Adıyaman İli Su Kenesi (Acari, Hydrachnidia) Faunası, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 28 (2), 33-42.
12. Beyaz, S.; Aslan, A. (2018). Optogenetik, *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 23 (2), 182-191.
13. Aslan, A.; Beyaz, S.; Gök, Ö. (2019). Domates Ekstraktının *Saccharomyces cerevisiae*'de Oluşturulan Krom Hasarına Karşı Koruyucu Etkisi, *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12 (2), 1048-1055.
14. Aslan, A.; Gök, Ö.; Beyaz, S. (2019). Üzüm Çekirdeği Ekstraktının *Saccharomyces cerevisiae*'de Oluşturulan Hidrojen Peroksit Hasarına Karşı Koruyucu Etkisi, *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9 (4), 2216-2224.
15. Beyaz, S.; Dalkılıç, L.; Gök, Ö.; Aslan, A. (2020). *Saccharomyces cerevisiae*'de Hidrojen Peroksit ile Oluşturulan Oksidatif Hasara Karşı Karadut (*Morus nigra* L.) ve Kızılcık (*Cornus mas* L.)'ın Bazı Moleküler Biyolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi, *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9 (3), 1134-1144.

Bildiriler:

1. Beyaz, S., Deveci, D. ve Atabay H. (2011). İnsan Mikrobiyom Projesi, Poster Bildiri, XVIII. Biyoloji Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye.
2. Beyaz, S., Esen, Y. ve Erman, O. (2015). Adıyaman İli Su Kenesi (Acari, Hydrachnidia) Faunası, Sözlü Bildiri, II. Ulusal Zooloji Kongresi, Afyonkarahisar, Türkiye.

3. Gok, O., Beyaz, S., Arslan, E., Aslan, A. ve Erman O. (2019). Karbon tetraklorür ile Beyin Hasarı Oluşturulmuş Sıçanlarda Allagik Asit'in Tnf-alfa, COX-2, Nrf-2, NF-κB ve VEGF Proteinlerinin İfadesine Etkisi, Sözlü Bildiri, *II. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi*, Malatya, Türkiye.
4. Beyaz, S., Gok, O. ve Aslan, A. (2019). *Saccharomyces cerevisiae*'de Hidrojen Peroksit ve Krom Hasarına Karşı Üzüm Çekirdeği ve Domatesin Koruyucu Etkisi, Sözlü Bildiri, *II. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi*, Malatya, Türkiye.
5. Beyaz, S., Gok, O., Aslan, A. ve Erman O. (2019). Sıçanlarda Karbon Tetraklorür ile Kas Dokusunda Oluşturulmuş Hasara Karşı Ellagik Asit'in Koruyucu Etkilerinin Araştırılması, Sözlü Bildiri, *Uluslararası Mardin Artuklu Multidisipliner Çalışmalar Kongresi*, Mardin, Türkiye.
6. Gok, O., Dalkılıç, L., Beyaz, S. ve Aslan, A. (2019). *Saccharomyces cerevisiae*'de Hidrojen Peroksit ile Oluşturulan Oksidatif Hasara Karşı Karadut (*Morus nigra* L.) ve Kızılcık (*Cornus mas* L.)'in Koruyucu Etkisi, Sözlü Bildiri, *Uluslararası Mardin Artuklu Multidisipliner Çalışmalar Kongresi*, Mardin, Türkiye.
7. Hussein, Y.H., Beyaz, S., Gok, O., Aslan, A., Erman, O. ve Başpınar, S. (2019). Ellagik Asitin Akciğer Hasarına Karşı Koruyucu Etkisinin Bazı Protein Sinyal Yolakları Vastasıyla Araştırılması, Sözlü Bildiri, *20. Ulusal Biyoteknoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı)*, Ankara, Türkiye.
8. Gok, O., Beyaz, S., Aslan, A., Erman, O. ve Başpınar, S. (2019). Böbrek Hasarı Oluşturulan Sıçanlarda Ellagik Asit'in Bazı Apoptotik Protein Markerlerinin Ekspresyonuna Etkisi, Sözlü Bildiri, *20. Ulusal Biyoteknoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı)*, Ankara, Türkiye.
9. Gok, O., Beyaz, S., Aslan, A., Erman, O. ve Başpınar, S. (2019). The Protective Effects of Ellagic Acid in Testicular Damage Injury in Rats, Oral Presentation, *8th International Molecular Biology and Biotechnology Congress*, Afyon, Turkey.
10. Beyaz, S., Gok, O., Aslan, A. and Erman, O. (2019). Ellagic Acid Ameliorates Pancreatic Damage in Rats via Up Regulate of Nrf-2 and Caspase-3, Down Regulate of NF-κB, Tnf-alpha, COX-2, Bcl-2 and Akt protein Expression, Oral Presentation, *8th International Molecular Biology and Biotechnology Congress*, Afyon, Turkey.
11. Beyaz, S., Gök, O. ve Aslan, A. (2019). Zencefil (*Zingiber Officinale*)'in *Saccharomyces cerevisiae*' de Total Protein Ekspresyonuna Etkisinin SDS-PAGE Tekniği ile Belirlenmesi, Tam Metin, *1. Uluslararası Malatya Uygulamalı Bilimler Kongresi*, Malatya, Türkiye.
12. Gök, Ö., Beyaz, S. ve Aslan, A. (2019). Alıç Meyvesi'nin *Saccharomyces cerevisiae* Hücre Gelişimine Etkisinin Moleküler Biyolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Araştırılması, Tam Metin, *1. Uluslararası Malatya Uygulamalı Bilimler Kongresi*, Malatya, Türkiye.

13. Beyaz, S., Gok, O., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2020). The Effect of Royal Jelly on Bax / Bcl-2 Protein Signaling Pathways Against Fluoride-Induced Brain Damage in Rats, Oral Presentation, 2nd International Congress on Medical Sciences and Biotechnology, Usak, Turkey.
14. Beyaz, S., Gok, O. and Aslan, A. (2020). The Investigation of Protective Effects of Royal Jelly Against Copper Chloride (CuCl₂) Induced Oxidative Damage in *Saccharomyces cerevisiae* with Molecular Biological and Biochemical Parameters, Oral Presentation, 5th International Anatolian Agriculture, Food, Environment and Biology Conference, Turkey.
15. Beyaz, S., Gök, Ö., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2020). Florür ile Oluşturulan Pankreas Hasarına Karşı Arı Sütünün Koruyucu Etkilerinin Moleküler Biyolojik Yönden Araştırılması, Sözlü Bildiri, 4. Ulusal İmmünoterapi ve Onkoloji Kongresi, Türkiye.
16. Gok, O., Beyaz, S. and Aslan, A. (2020). Investigation of Total Protein Changes of *Saccharomyces cerevisiae* in Goji Berry Leaves and Persimmon Leaves by SDS-PAGE and Biochemical Methods, Oral Presentation, 4th International Health Sciences Conference, Diyarbakır, Turkey.
17. Beyaz, S., Gok, O. and Aslan, A. (2020). The an Overview of Present Global Pandemia: Covid-19, Oral Presentation, 5th International Marmara Science Congress, Kocaeli, Turkey.
18. Beyaz S, Gok O and Aslan A. (2020). The Investigation of the Protective Effects of Curcumin Against Oxidative Damage Caused by Hydrogen Peroxide in *Saccharomyces cerevisiae*, Oral Presentation, International Euroasia Congress on Scientific Researches and Recent Trends- VII, Baku, Azerbaijan.
19. Beyaz, S., Gok, O., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2020). The Effect of Royal Jelly on Some Protein Signal Pathways Against Heart Damage Exposed by Fluoride in Rats, Oral Presentation, 9th International Molecular Biology and Biotechnology Congress, Kars, Turkey.
20. Beyaz, S., Gok, O., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2020). The Investigation of the Effect of Royal Jelly Against Liver Damage Through Some Protein Signaling Pathways, Oral Presentation, 9th International Molecular Biology and Biotechnology Congress, Kars, Turkey.
21. Gok, O., Beyaz, S., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2020). The Effect of Royal Jelly on Bax, Bcl-2, Caspase-3 and Caspase-6 Protein Signaling Pathways in Rats with Muscle Damage with Fluoride, Oral Presentation, International Eurasian Conference on Biotechnology and Biochemistry, Ankara, Turkey.
22. Beyaz, S., Gok, O. and Aslan, A. (2020). The Role of Bee Pollen's Protective Effect Against Copper Chloride Damage on Protein Expression in *Saccharomyces cerevisiae*. Oral Presentation, International Eurasian Conference on Biotechnology and Biochemistry, Ankara, Turkey.

23. Gök, O., Beyaz, S. ve Aslan, A. (2020). Ellagik Asit'in *Saccharomyces cerevisiae*'nin Gelişimi Üzerindeki Moleküler Biyolojik ve Oksidatif Etkisi, Sözlü Bildiri, 9. *Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi*, Konya, Türkiye.
24. Beyaz, S., Gök, O. ve Aslan, A. *Saccharomyces cerevisiae*'de Epigallocateşin-3- Gallat (EGCG)'ın Oksidatif Hasara Karşı Koruyucu Etkilerinin Moleküler ve Biyokimyasal Analizlerle İncelenmesi, Sözlü Bildiri, 9. *Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi*, Konya, Türkiye.
25. Gök, O., Beyaz, S. ve Aslan, A. (2020). İğde Meyvesinin *Saccharomyces cerevisiae* Üzerindeki Antioksidan Etkisinin Bazı Moleküler ve Biyokimyasal Parametrelerle Araştırılması, Sözlü Bildiri, 31. *Ulusal Biyokimya Kongresi*, Türkiye.
26. Gök, O., Beyaz, S., Parlak, G. and Aslan, A. (2021). The Effect of Royal Jelly on GSK-3, BDNF, Nrf-2 and NF-κB Protein Signal Pathways Against Liver Damage Exposed by Fluoride in Rats, Oral Presentation, 3rd *International European Conference on Interdisciplinary Scientific Researches*, Comrat State University, Comrat, Moldova.
27. Beyaz, S., Gök, O., Parlak, G. and Aslan, A. (2021). The Effect of Royal Jelly on Caspase-3, Caspase-6, Bax, Bcl-2 and VEGF Protein Signaling Pathways Against Fluoride-Induced Kidney Damage in Rats, Oral Presentation, 8th *International Multidisciplinary Cancer Research Congress*, Turkey.
28. Beyaz, S., Gök, O., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2021). The Effect of Royal Jelly on Some Protein Signaling Pathways Against Fluoride-Induced Kidney Damage in Rats, Oral Presentation, *International Icontech Symposium-3 on Innovative Surveys in Positive Sciences*, Mohammed First University, Oujda, Morocco.
29. Beyaz, S., Gök, O., Parlak, G. and Aslan, A. (2021). The Investigation of the Effect of Royal Jelly Against Heart Damage Through BDNF, Caspase-9, GSK-3, Nrf-2 and NF-κB Protein Signaling Pathways, Oral Presentation, *Ejona 11th International Conference on Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, Karak, Jordan.
30. Gök, O., Beyaz, S. and Aslan, A. (2021). Investigation of the Protective Role of Sumac Plant Against Oxidative Damage in *Saccharomyces cerevisiae* with Some Parameters, Oral Presentation, 3rd *International Conference on Innovative Studies of Contemporary Sciences*, Tokyo, Japan.
31. Gök, O., Beyaz, S., Parlak, G. and Aslan, A. (2021). The Effect of Royal Jelly on Some Apoptotic Protein Signal Pathways in Rats with Lung Injury with Fluoride, Oral Presentation, *International Congress on Biological and Health Science (ICBH)*, Afyon Kocatepe University, Afyon, Turkey.
32. Gök, O., Beyaz, S., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. The Effect of Royal Jelly on the Expression of Some Apoptotic Protein Markers, Oral Presentation, 3rd *International African Conference on Current Studies of Science, Technology & Social Sciences*, University of Abomey-Calavi, Benin, Africa.
33. Gök, O., Beyaz, S. ve Aslan, A. (2021). CRISPR-Cas9 Genom Düzenleme Teknolojisi, Oral Presentation, 3rd *International Aegean Symposiums*, Izmir, Turkey.

34. Parlak, G., Aslan, A., Kuloglu, T., Beyaz, S., Gok, O. and Turkoglu, G. Investigation of the Protective Effects of Royal Jelly Against Testicular Damage Caused by Fluoride in Rats, Oral Presentation, *Eurasia 8th International Applied Sciences Congress*, Uzbekistan.
35. Beyaz, S., Gok, O., Parlak, G. and Aslan, A. (2021). The Effect of Royal Jelly on Caspase-9, BDNF, Nrf-2, NF- κ B, Akt and Erk Gene Expressions Against Brain Damage Induced by Fluoride, Oral Presentation, *Mas 14th International European Conference on Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, Széchenyi István University, Hungary.
36. Beyaz, S., Gok, O. and Aslan, A. (2021). The Main Component of Green Tea Epigallocatechin-3- Gallate in the Therapeutic Potential on Human Health, Oral Presentation, *10th International Scientific Research Congress (UBAK)*, Ankara, Turkey.
37. Beyaz, S., Gok, O., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2021). The Investigation of the Effect of Royal Jelly on TNF- α and IL-1 α Protein Expressions Against Muscle Tissue Damage Induced by Fluoride, Oral Presentation, *2. International Baku Scientific Researches Conference*, Baku, Azerbaijan.
38. Gok, O., Beyaz, S., Parlak, G., Can, M.I. and Aslan, A. (2021). Investigation of The Effects of Royal Jelly Against Pancreas Damage with NF- κ B and Tnf-Alpha Expressions, Oral Presentation, *2nd Al Farabi International Applied Sciences Congress*, Nakhchivan University, Nakhchivan, Azerbaijan.
39. Beyaz, S., Aslan, A., Agca, C.A., Gok, O. and Ozercan, I.H. (2021). Biochemical and Molecular Biological Investigations of the Protective Effects of Fullerene C₆₀ Nanoparticle Against Breast Cancer Formed with DMBA (7,12-Dimethylbenz [A] Anthracene) in Rats, Oral Presentation, *2nd Al Farabi International Applied Sciences Congress*, Nakhchivan University, Nakhchivan, Azerbaijan.
40. Beyaz, S., Gok, O. and Aslan A. (2021). Polyphenol Source Antioxidative and Anti-Inflammatory Activities of Olive Tree (*Olea europaea* L.) Leaf, Oral Presentation, *6th International Marmara Science Congress*, Kocaeli, Turkey.
41. Gok, O., Beyaz, S. and Aslan A. (2021). The Investigation of Antioxidant Effect of Aloe Vera Leaf with Some Molecular Parameters in *Saccharomyces cerevisiae* Culture, Oral Presentation, *6th International Marmara Science Congress*, Kocaeli, Turkey.
42. Beyaz, S., Aslan, A., Gok, O., Agca, C.A. and Ozercan, I.H. (2021). The Investigation of Protective Effects of Fullerene C₆₀ Nanoparticle Against to Brain Damage exposed with DMBA, Oral Presentation, *8th International Conference on Materials Science and Nanotechnology For Next Generation*, Elazığ, Turkey.
43. Beyaz S, Aslan A, Agca CA and Ozercan IH. (2021). The Effect of Fullerene C₆₀ Nanoparticle on Caspase-3, Bcl-2, Nrf-2, NF- κ B, TNF- α , COX-2, p53, IL-6, IL-1 α and MAPK Protein Signal Pathways Against Breast Cancer Exposed by DMBA (7,12-Dimethylbenz [a] Anthracene) in Rats, Oral Presentation, *5th International Congress on Advances in Bioscience and Biotechnology (ICABB)*, Sarajevo Bosnia and Herzegovina.

44. Beyaz S, Gok O, Aslan A, Erman O and Ozercan IH. (2021). The Investigation of the Therapeutic Effects of Epigallocatechin-3-Gallate Against Cisplatin-Induced Liver Damage in Rats, Oral Presentation, 5th International Congress on Advances in Bioscience and Biotechnology (ICABB), Sarajevo Bosnia and Herzegovina.

Projeler:

1. FÜBAP, FF.13.21: Adıyaman İli Su Kenesi (Acari, Hydrachnidia) Faunası (Yüksek Lisans Tezi Araştırma Projesi), 2015.
2. FÜBAP, FF.20.07: C₆₀ Nanopartikülünün Meme Kanserine Karşı Koruyucu Etkilerinin *In Vivo* ve *In Vitro* Analizlerle Araştırılması (Doktora Tezi Araştırma Projesi), 2021.
3. FÜBAP, FF.20.04: Sisplatin ile Oluşturulan Nefrotoksistide Epigallocateşin-3-Gallat'ın MAPK, IL-6 ve TNF-alfa Protein Sinyal Yolaklarına Etkisi, Yüksek Lisans Tezi Araştırma Projesi, (2021- Devam ediyor)
4. FÜBAP, FF.21.03: Sisplatin İle Oluşturulan Pankreas Hasarına Karşı Epigallocateşin-3-Gallat'ın Bazı Gen Ekspresyonları Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi Araştırma Projesi, (2021- Devam ediyor)