



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**İRİNOTEKAN'IN KARACİĞER VE BÖBREK DOKULARI
OKSİDASYONUNA KARŞI CURCUMİN'İN ANTİOKSİDAN ETKİSİ**

Dr. Muzaffer ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞÜKRÜ GÜRBÜZ

MALATYA

MAYIS - 2021



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**İRİNOTEKAN'IN KARACİĞER VE BÖBREK DOKULARI
OKSİDASYONUNA KARŞI CURCUMİN'İN ANTİOKSİDAN ETKİSİ**

Dr. Muzaffer ÖZTÜRK

ORCID: 0000 0002 4540 1399

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞÜKRÜ GÜRBÜZ

MALATYA

MAYIS - 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer	2
2.1.1. Karaciğer Anatomisi.....	2
2.1.2. Karaciğerin Histolojik Yapısı.....	4
2.1.3. Karaciğer Hücreleri	6
2.1.4. Karaciğerin Fizyolojisi	8
2.2. Böbrek	8
2.2.1. Böbrek Anatomisi.....	8
2.2.2. Böbrek Histolojisi.....	10
2.2.3. Böbreğin Fizyolojisi	14
2.3. Kanser.....	16
2.3.1. Genel Özellikler.....	16
2.3.2. Kanser Fizyopatolojisi.....	16
2.3.3. Etyoloji	18
2.3.4. Klinik ve Epidemiyoloji	19
2.3.5. Tedavi ve Kemoterapi	22
2.3.6. Kemoterapötik İlaçların İstenmeyen Etkileri	24

2.4.İrinotekan	25
2.5. Reaktif Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Savunma Sistemleri	27
2.5.1. Oksidatif Stres	27
2.5.2. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	28
2.5.3. Endojen Antioksidanlar	29
2.6. Kurkumin	30
3. MATERYAL VE METOT	36
4. BULGULAR.....	40
4.1. Işık Mikroskopik Bulgular	40
4.2.Biyokimyasal Bulgular.....	47
5. TARTIŞMA.....	55
KAYNAKLAR	69
EKLER.....	85

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği olan, her türlü konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen, uzmanlık tezimin seçimi ve hazırlanmasında yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Şükrü Gürbüz başta olmak üzere, Acil Tıp disiplini ve pratiğini bilgi, birikim ve deneyimleriyle bana kazandıran sayın hocalarım Prof. Dr. Neslihan Yücel, Prof. Dr. M. Gökhan Turtay, Prof. Dr. Hakan Oğuztürk ve Doç. Dr. M. Ediz Sarıhan'a teşekkürü borç bilir, saygılarımı sunarım. Tez biyokimyasal çalışmalarımı ve istatistiksel verilerimi özveriyle hazırlayan Farmakoloji A.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Osman Çiftçi'ye, Histolojik verilerimi büyük bir titizlikle hazırlayan Histoloji A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Aslı Çetin'e Deneyimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Toksikoloji A.D. Öğretim Üyesi Neşe Başak Türkmen, tez hazırlama aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Hamza Kaya ve uzmanlık eğitimim boyunca gece gündüz demeden beraber ter döktüğümüz doktor arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personellerine, acil servis yardımcı sağlık personeli, acil servis sekreterleri ve güvenlik ekibine, üzerimde büyük emekleri olan ve dâr-ı bekaya irtihal eden babam M. Ali Öztürk ve biricik annem Ferzimelek, abilerim ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen, nöbette olduğum gecelerde yolumu gözleyen, bana vefalı bir eş ve biricik oğullarım M. İmad ve Ali Emir'e iyi bir anne olan, hayat arkadaşım, sırdaşım, en değerlim Zahide Öztürk'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

İrinotekanın Karaciğer ve Böbrek Dokuları Oksidasyonuna Karşı Kurkuminin Antioksidan Etkisi

Giriş: İrinotekan, camptothecin isimli alkaloidin semisentetik, suda eriyebilen bir türevi olan topoizomeraaz I grubu antineoplastik, immünosüpresif bir ilaçtır ve karboksiesteraz tarafından aktif metaboliti olan SN-38 isimli maddeye dönüştürülür. Kurkumin, hint safranı kökünden üretilen polifenol bir antioksidan bileşiktir. Bu çalışma irinotekan maddesinin karaciğer ve böbrek yan etkilerini göstermek ve bu etkilere karşı curcumin maddesinin koruyucu etkilerini göstermek amacıyla planlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmada 40 tane Sprauge-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. (n=10). Gruplar; Kontrol, IR, IR+CUR, CUR. Biyokimyasal değerlendirme olarak hücrenin antioksidan düzeyini değerlendirebilmek için TBARS ve antioksidan enzimlerin seviyeleri (SOD, CAT, GSH, GPx) ölçüldü. Histolojik olarak ışık mikroskopik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Kontrol ve Cur grubunu oluşturan sıçanların karaciğer ve böbrek doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi. IR grubunda karaciğer dokusunda glisson kapsülünde konjesyon, eozinofilik, vasküler konjesyon, hemoraji, vakuolizasyon, ödem ve sinüzoidal dilatasyon olduğu gözlemlendi. IR+CUR grubunda ise karaciğer dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. IR grubu böbrek dokusunda vasküler konjesyon, ödem, hemoraji, glomerüler dejenerasyon olduğu gözlemlendi. IR + Curcumin grubunda böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Biyokimyasal olarak da IR grubunda TBARS düzeyinin diğer tüm gruplara göre anlamlı düzeyde arttığı, kurkumin takviyesinin TBARS düzeyini istatistiksel olarak düşürdüğü belirlendi. IR tedavisinin GSH, SOD, GPx ve CAT düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdüğü yine kurkumin takviyesinin bu parametrelerin tamamını istatistiksel olarak artırdığı gözlemlendi.

Sonuç: İrinotekanın karaciğer ve böbrek üzerinde toksik etkilerinin olduğu ve kurkumin ile bu toksik etkilerin önemli derecede azalma sağlandığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: İrinotekan, kurkumin, karaciğer, böbrek, oksidasyon, antioksidan

ABSTRACT

Antioxidant Effect of Curcumin Against Liver and Kidney Tissue Oxidation of Irinotecan

Introduction: Irinotecan is a semisynthetic, water-soluble derivative of the alkaloid called camptothecin, a topoisomerase I group antineoplastic, immunosuppressive drug and is converted by carboxyesterase into its active metabolite SN-38. Curcumin is a polyphenol antioxidant compound produced from castor saffron root. This study was planned to show the liver and kidney side effects of irinotecan and to show the protective effects of curcumin against these effects.

Material and Method: 40 Sprague-Dawley rats were used in the study. (n = 10). Groups; Control, IR, IR + CUR, CUR. TBARS and antioxidant enzymes levels (SOD, CAT, GSH, GPx) were measured in order to evaluate the antioxidant level of the cell as a biochemical evaluation. Hematoxylin-Eosin (H-E) staining method was used for histological light microscopic evaluation.

Results: It was observed that liver and kidney tissue samples of rats in the control and Cur groups were in normal histological appearance in light microscopic examination. Congestion, eosinophilic, vascular congestion, hemorrhage, vacuolization, edema and sinusoidal dilatation were observed in the liver tissue in the IR group. In the IR + CUR group, it was observed that histopathological damage to the liver tissue was significantly reduced. Vascular congestion, edema, hemorrhage and glomerular degeneration were observed in the renal tissue of the IR group. In the IR + Curcumin group, it was observed that histopathological damage to the kidney tissue was significantly reduced. Biochemically, it was determined that TBARS level increased significantly in IR group compared to all other groups, and curcumin supplementation significantly decreased TBARS level. It was observed that IR treatment significantly decreased GSH, SOD, GPx and CAT levels, and curcumin supplementation statistically increased all of these parameters.

Conclusion: It has been observed that irinotecan has toxic effects on the liver and kidneys, and curcumin significantly reduces these toxic effects.

Key Words: Irinotecan, curcumin, liver, kidney, oxidation, antioxidant

KISALTMALAR

IVC	:Vena Kava İnferior
gER	:Granüllü Endoplazmik Retikulum
aER	:Granülsüz Endoplazmik Retikulum
RBP	:Retinol bağlayıcı Protein
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
CDK	:Siklin Bağımlı Kinaz
SR	:Serbest Radikaller
ROS	:Reaktif Oksijen Seviyesi
TBARS	: Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler
MDA	:Malondialdehit
SOD	:Süperoksit Dismutaz
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
CAT	:Katalaz
NBT	:Nitroblue Tetrazolium
LPO	:Lipid peroksidasyon
PC	:Protein karbonil
H2O2	:Hidrojen Peroksit
GSH	:Redükte Glutasyon
CUR	:Kurkumin
THC	:Tetrahidrokurkuminin
IR	:İrinotekan
SN-38	:7-etil-10-hidroksikamptotesin

Se	:Selenyum
DOX	:Doksorubisin
POD	:Podofillotoksin
Sa	:Sodyum arsenit
MAL	:Malatoın
NAC	:N-asetil Sistein
G6PD	:Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz
CP	:Sisplatin
Cd	:Kadmiyum
AFB1	:Aflatoksin B1
Fe-NTA	:Ferrik Nitrilotriasetat

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğer anatomik görünümü	3
Şekil 2. Karaciğer histolojik görünümü	5
Şekil 3. Karaciğer Lobülleri	6
Şekil 4. Parankima ve Renal Pelvisi Gösteren Sağ Böbrek	9
Şekil 5. Üriner Tübülün Yapısal Elemanları ve Nefron Tipleri	12
Şekil 6. Karsinogenezin Oluşumu	18
Şekil 7. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kansere Türünün Toplam Kanser içindeki Dağılımı (%) 2018	21
Şekil 8. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kansere Türünün Toplam Kanser içindeki Dağılımı (%) 2018, Türkiye	21
Şekil 9. Camptotheca Acuminata	25
Şekil 10. İrinotekanın Moleküler Yapısı	26
Şekil 11. Hint Safranı ve Curcumin	31
Şekil 12. Curcumin'in COX-2 ve NF-K β Üzerinden Antitümör Etkisi	33
Şekil 13. Curcuminin Kimyasal Formülü	34
Şekil 14. Kontrol ve Curcumin Grubu.....	41
Şekil 15. IR Grubu.....	42
Şekil 16. IR + Curcumin Grubu.	43
Şekil 17. Kontrol ve Curcumin Grubu.....	44
Şekil 18. IR Grubu.....	45
Şekil 19. IR + Curcumin Grubu.	46

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yıllara Göre Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı....	19
Tablo 2. Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı.....	20
Tablo 3. Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması	23
Tablo 4. Hücre Döngüsü Fazlarına Spesifik Kemoterapötik İlaçlar	24
Tablo 5. İrinotekanın Neden Olduğu Hasar Üzerine Curcuminin Karaciğer ve Böbrekte İyileştirici Etkileri	47
Tablo 6. Sıçanların Böbrek Dokusunda SOD, TBARS, CAT, GSH ve GPx Düzeyleri	48
Tablo 7. Sıçanların karaciğer dokusunda SOD, TBARS, CAT, GSH ve GPx düzeyleri	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, sağlığı tehdit eden önemli sağlık sorunlarından biri olup, ölüme yol açan hastalıklar arasında, dünyanın birçok ülkesinde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. 2012 yılında ABD’de ortalama yeni kanserli hasta sayısı 1.683.910 kişi olarak saptanmıştır (1).

Kanser hastalıkları, dünyada en çok ölüme neden olan hastalıklar arasında erkekler arasında ikinci, kadınlar arasında ilk sırada yer almaktadır. Genel olarak, kanser tedavisi üç stratejiye dayanmaktadır. En önemlileri kemoterapi uygulamaları iken, diğerleri sadece lokal tedaviye izin veren radyoterapi ve cerrahi uygulamalardır. Adjuvan, neoadjuvan ve palyatif amaçlar için oluşturulan kemoterapi uygulamaları kanser tedavisinin temelini oluşturmaktadır (2). Morbidite ve mortalitesi nedeniyle ciddi bir durum olan kanser hastalığı bireysel ve toplumsal zararlara sebebiyet vermektedir. Yeni gelişen tıbbi tedavi yöntemleriyle bu zararların kısmen de olsa önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapinin amacı, hastayı tedavi etmek, yaşamı uzatmak ve semptomları azaltarak yaşam kalitesini yükseltmektir. Fakat bu tedavi yöntemlerinin de uygulaması sırasında birçok istenmeyen etki olduğu gözlenmiştir. Hastaların yaşam kaliteleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olan kemoterapi tedavisine bağlı olarak gelişebilecek semptomların belirlenmesi ve semptomları önlemek amacıyla çeşitli önlemler alınmaktadır.

Bu çalışmada birçok kanser hastalığının tedavisinde etkin olarak kullanılan irrinotekan maddesinin karaciğer ve böbrek üzerine olan yan etkilerini iyi bir antioksidan madde olan kurkuminin koruyucu etkisini araştırdık. Böylece çeşitli kanser hastalıklarına tutulan hastaların irrinotekan gibi kemoterapötik ajanların kullanımıyla karaciğer ve böbrek başta olmak üzere organlar üzerindeki yıkıcı etkilerini ortadan kaldıran kurkuminin varlığıyla hastaların morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkisinin bilinmesi ve doğal bir antioksidan olan kurkuminin kemoterapi öncesinde kullanımını yaygın hale getirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, anatomik olarak 8 bağımsız bölümden oluşan en büyük karın organıdır (3). Karaciğer kırmızımsı, kahverengi renktedir ve yaklaşık 1.5 kg ağırlığındadır ve en büyük iç organ ve bezdir. Diyaframın altında karın boşluğunun sağ üst köşesindedir. Midenin alt sınırını, duodenumu ve en sağdaki kolonu sınırlar. Karaciğer, diğer organlarla temas ettiği periton ile çevrilidir. Bu, bol miktarda kollajen ve elastik liflerden oluşan glisson kapsülü adı verilen peritonun içinde yapılıdır.

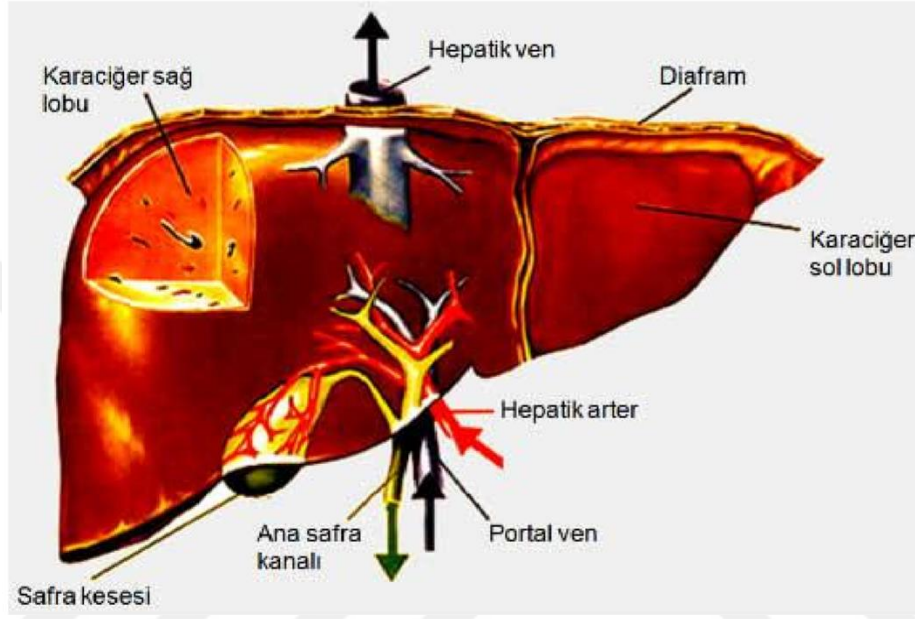
Periton, karaciğer yüzeyi ile anterior karın duvarı arasında bir katlantı oluşturarak falciform bağ oluşturur. Falciform ligament, organı hem ön karın duvarına yapışmasını sağlar hem de karaciğeri iki büyük loba ayırır. Sağ lob (lobus hepatis Dexter) sol lobdan altı kat daha büyüktür (lobus hepatis sinister). Falciform ligamanın serbest ucu göbeğe kadar uzanır ve ligamentum teres veya yuvarlak ligament olarak adlandırılıp fetal yaşamda sol umbilikal venin kalıntısıdır. Sağ lob kaudat (lobus caudatus) ve kuadrat (lobus quadratus) loblarına ayrılır. Kuadrat lobu sağda safra kesesi, sol tarafta ligamentum teres ve posteriorda porta hepatis ile çevrilidir. Kaudat lob, sağ taraftaki inferior vena kava ve sol taraftaki ligamentum venöz ile çevrilidir. Venöz ligament ayrıca umbilikal damardan inferior vena kavaya uzanan fetal venöz şantın kalıntısıdır. Kaudat lobunun ön kısmında iki çıkıntı vardır. Sağ kaudat (processus caudatus) ve sol papiller (processus papillaris) çıkıntıdır. Karaciğer loblarının ve segmentlerinin anatomik ve fonksiyonel sınıflandırmaları farklıdır. Anatomik olarak, kuadrat ve kaudat lobları sağ karaciğere ait yapılar olarak kabul edilmesine rağmen, beslenmeleri ve safra kanalları sol hepatik sistemle ilişkili olduğu için bu iki lob fonksiyonel olarak sol karaciğerin bir parçası olarak kabul edilir.

Karaciğer Ligamentleri

1. Ligamentum coronarium hepatis; karaciğeri diyaframa bağlayan ana bağıdır.
2. Ligamentum falciforme hepatis; karaciğeri anterior karın duvarına bağlar.

3. Apendiks fibrosa; karaciğerin sol lobunun ucunu diyaframa bağlayan periton uzantısıdır.
4. Omentum minus; karaciğeri duodenum ve mideye bağlar.

Kuadrat ve kaudat lobları arasında yer alan Porta hepatis, kan damarlarının, sinirlerin, lenfatik damarın ve kanalların organa girip çıktığı karaciğerin giriş kapısıdır.



Şekil 1. Karaciğer anatomik görünümü (4)

Porta hepatis'teki kanallar ve damarlardan hepatik arter; aortun uzantısı olan ve organa oksijen açısından zengin kan getiren çölyak arterin bir dalıdır. Karaciğere gelen kanın %20'si bu damardan gelir. Karaciğerin %80 kanlanmasını oluşturan hepatik portal ven besin ve metabolitler açısından zengin tüm gastrointestinal sistemden toplanan venöz kanı getirir. Hepatik ven; karaciğerden toplanan kanı inferior vena kava'ya aktarır. (Şekil 1). Safra kanalı; Hepatositler tarafından üretilen safra, safra kanallarına verilir. Kombine kanalikül, hepatik kanallar yoluyla safra kesesine safra gönderir. Safra kesesinden kaynaklanan kistik kanallar birleşir ve ana safra kanalını, yani ortak safra kanalını oluşturur. Ortak safra kanalı pankreas kanalına katılır ve duodenuma açılır (4-7).

2.1.1.1. Karaciğerin Kanlanması

Başta portal ven olmak üzere hepatik arter ile de olmaktadır.

Portal Ven: Pankreas boynunun arkasındaki üst mezenterik ven ve dalak venin birleşmesiyle oluşan portal ven, hepatik kan akışının %75-80'ini sağlar. Büyük ölçüde oksijensiz kan taşıyor olsa da, karaciğer oksijen katkısı 50 - %70'tir. Portal ven bir kapak içermediğinden, düşük basınçta yüksek kan akışı sağlar (8).

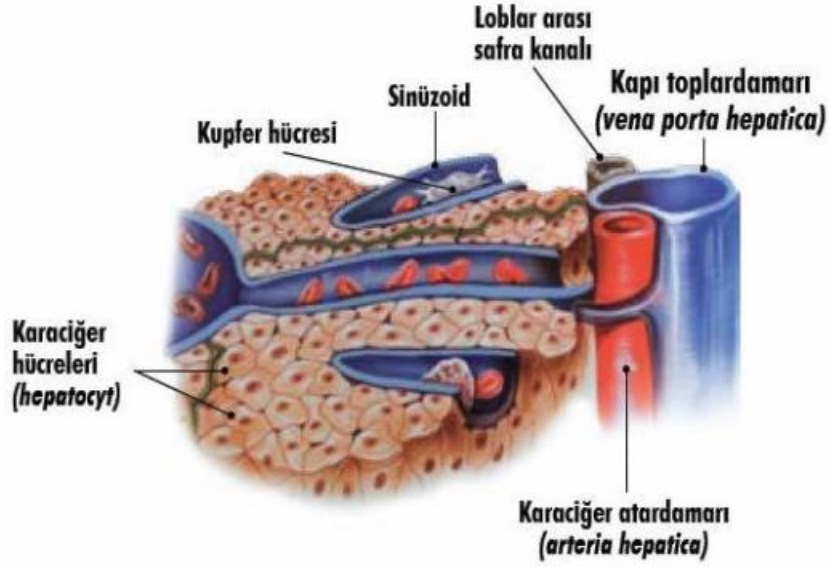
Hepatik Arter: Hepatik arter sistemik arteriyel kan taşır ve karaciğer kan dolaşımının %25'ini ve oksijenasyonunun %30-50'sini karşılar. Ek olarak, inferior frenik arter ve gastroduodenal arterden arteriyel beslenme vardır. Ortak hepatik arter çölyak gövdesinden ayrıldıktan sonra, üst gastroduodenal ve sol gastrik dalları verir ve arteria hepatica propria olarak adlandırılır. Bu arter karaciğere girmeden önce sağ ve sol hepatik arter dallarını vermektedir (8).

Karaciğerin venöz drenajı üç ana hepatik damardan IVC'ya akmaktadır. Sağ hepatik ven, sağ lobun anterolateral ve anteromedial yüzlerini ayıran bir olukta bulunur. Bu damar sağ karaciğerin çoğunu boşaltır. Orta hepatik ven sağ ve sol lobları ayırırken, esas olarak segment IV'ü boşaltırken, sol hepatik ven çoğunlukla II ve III segmentlerini boşaltır. Orta ve sol hepatik damarlar intrahepatik olarak birleşir ve sol taraftan IVC'ye tek bir damar olarak açılır. Öte yandan, kaudat lobunun venöz drenajı, bu sistemden bağımsız olarak doğrudan IVC'ye drene olur (8).

2.1.2. Karaciğerin Histolojik Yapısı

Karaciğer, en büyük glandüler doku kütesine sahip vücudun en büyük iç organıdır. Sindirim sistemi yoluyla emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılmak üzere depolandığı yerdir (9). Yetişkin bireylerde, karaciğerin %80'i hepatosit kordlarından oluşan parankim olup %20'si ise organı çevreleyen Glisson kapsülü ve parankimi destekleyen stromadır. Glisson kapsülü fibröz bağ dokusundan oluşur. Kapsülün kalınlığı yaklaşık 70-100 µm'dir. Kapsülün çevresi, karaciğerin diyafram ve diğer organlarla doğrudan temas ettiği durumlar dışında, seröz bir kılıf (visseral periton) ile kaplıdır. Bu seröz kılıf, patojenlerin ve zararlı maddelerin girmesini önlemeye yardımcı olur (10). Kapsülün yapısı sırasıyla kollajen ve elastik

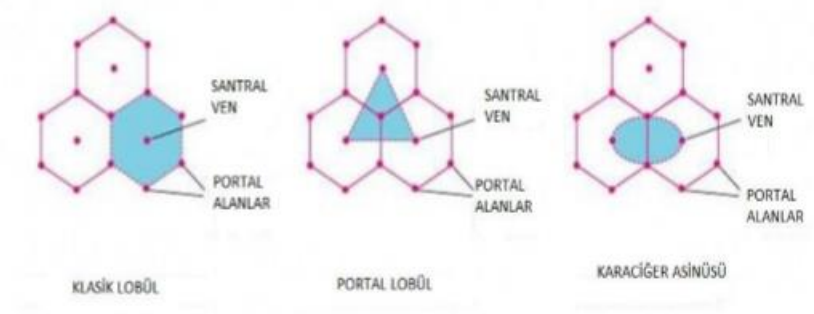
lifler içerir. Karaciğer parankimi organize hepatosit kordonlarından oluşur. Hepatosit kordonları arasındaki vasküler kanallara sinüzoidler denir (11).



Şekil 2. Karaciğer histolojik görünümü (9)

Hepatositler ve sinüzoid endotel arasındaki alana Disse boşluğu denir. Bu alanda, kan ve karaciğer hücreleri arasında madde değişimi gerçekleşir. Hepatositlerin bazal yüzeylerindeki mikroviller disse boşluğa uzanır. Bu şekilde, kan hücreleri ile madde değişimi sırasında yüzey alanı artar. Bu değişim sırasında, safra dışındaki proteinler ve lipoproteinler disse boşluktan kana taşınır (11).

Karaciğerin yapısı işlevsel olarak üç şekilde ifade edilir; klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asini. Klasik lobül, karaciğer organizasyonunu tanımlamanın en sık ve kolay yoludur (11).



Şekil 3. Karaciğer Lobülleri (11)

Klasik lobül altıgen bir görünüme sahip olup lobülün merkezinde, sinüzoidlerin açıldığı büyük bir venül olan terminal hepatik venül (santral ven) bulunur. Altıgen köşelerinde hepatik arter, portal ven ve safra kanalı tarafından oluşturulan portal alanlar vardır. Portal alanların kenarlarında, bağ dokusu stroması ve hepatositler arasında, bir periportal boşluk olan Mall aralığı lenflerin kaynaklandığı karaciğerdeki yerlerden biridir (9, 11).

2.1.3. Karaciğer Hücreleri

2.1.3.1. Hepatosit

Hepatositler karaciğer hücrelerinin %80'ini oluşturur. Büyük polihedronlarla 20-30µm boyutlardadırlar. Hücre çekirdekleri merkezde büyük ve yuvarlaktır. Çoğu yetişkin hücrenin çift çekirdeği vardır. Poligonal hepatositler altıgen bir görünüme sahiptir ve genellikle 4 farklı tarafta bitişik hepatositlerle bağlantılıdır. Bitişik hepatositlerin plazma membranları arasında desmosom bağlantıları bulunurken, safra kanaliküllerini oluşturan kenarlarda safranin sinüzoidlere sızmasını önlemek için birçok sıkı bağlantı vardır (12).

Hepatositler, sinüzoidlere bakan tarafta hücrenin emilim alanını altı kata kadar artıran çok sayıda mikrovillusa sahiptir. Yüksek rejenerasyon kapasitesine sahip bu hücrelerin ortalama ömrü beş aydır (11).

Albümin, protrombin, fibrinojen ve lipoprotein sentezinde önemli bir rol oynayan hepatositler genellikle rutin histolojik boyamada asidofilik olarak boyanır (13).

Tek hepatositte yaklaşık 2000 mitokondri vardır. Lizozomlar hepatosit sitoplazması içinde heterojen bir dağılım gösterir ve ancak özel histokimyasal yöntemlerle tanınabilir. Hepatositlerin Golgi organelleri de diğer hücrelerden daha büyük olup yaklaşık 50 Golgi ünitesinden oluşur. Çoğunlukla hücrenin çevresine yakın safra kanaliküllerinin yakınında bulunurlar (13).

Hepatositlerde çok fazla granüler endoplazmik retikulum (gER) ve granüler olmayan endoplazmik retikulum (aER) gözlenir. Albümin ve fibrinojen gibi proteinler gER'de sentezlenir. aER, lipoproteinlerin kolesterol ve lipit kısımlarının sentezinden sorumlu enzimlerin yanı sıra toksinlerin ve ilaçların parçalanmasından ve konjugasyonundan sorumlu enzimleri içerir. Hepatositlerin ilaçlara ve toksinlere maruz kaldığı durumlarda, hücrede büyük miktarlarda aER gözlenir. Hepatositler, gerektiğinde glikoza dönüştürülecek depolanmış glikojen içerir (9).

2.1.3.2. Kupffer Hücreleri

Kupffer hücreleri, hepatic sinüzoidlerin duvar yapısında ince yapılı, geniş fenestratlı endotel hücreleri ve stellat sinüzoidal makrofaj hücreleridir. Karaciğer hücrelerinin yaklaşık %15'ini oluşturan Kupffer hücreleri, mononükleer fagositik sistemin bir üyesidir ve monosit kökenlidir. Yabancı antijenleri yüzeylerindeki MHC moleküllerine bağlarlar ve lenfositlere sunarlar (13).

Yaşlı eritrositleri metabolize etmek, immünolojik proteinleri salgılamak, hemoglobini sindirmek, kalın bağırsaktan portal kana geçen mikroorganizmaları ortadan kaldırmak başlıca görevleri arasındadır (12).

2.1.3.3. İto Hücreleri

İto hücreleri aynı zamanda hepatic stellat hücreleri olarak da bilinip, disse aralığında bulunan mezenkimal hücrelerdir. A vitamini, hücrelerinin sitoplazmasında yağ damlacıklarında retinil esterler olarak depolanır. A vitamini, İto hücrelerinden retinol olarak salınır ve retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlanır ve böylece karaciğerden retinaya taşınır. Retinadaki opsin proteinine bağlanır ve görsel pigment rodopsin oluşturur. Siroz gibi bazı karaciğer hastalıklarında, ito hücreleri lipit ve A

vitamini depolama kapasitesini kaybeder ve miyofibroblast hücrelerine benzer bir farklılaşmaya uğrar. Karaciğer fibrozunun oluşumunda etkin olan Tip I ve III kollajeni sentezleyerek ve depolayarak sağlar (11).

2.1.4. Karaciğerin Fizyolojisi

Karaciğerin vücuttaki tüm sistemleri ilgilendiren önemli görevleri bulunmaktadır. Temel görevleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1- Metabolik fonksiyonu: Karaciğer karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında önemli görevleri yerine getirir. Vitaminler, mineraller ve enerji rezervleri oluşturacak glikojen gibi maddelerin depolanmasında ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde de rol alır.
- 2- Detoksifikasyon İşlevi: Dışarıdan alınan veya endokrin sistemde üretilen kalsiyum gibi hormonların veya minerallerin fazlalığının detoksifikasyonunu veya safra yolu ile atılımını sağlar.
- 3- Filtre fonksiyonu: Portal sistemde, bağırsaklardan gelen mikroorganizmalar hepatik sinüslerdeki makrofajlar (Kuppfer hücreleri) sayesinde filtrelendir.
- 4- Vasküler rezervuar fonksiyonu: Genişleyebilme potansiyeline sahip bir organ olduğu için, normalde hepatik damarlarda ve sinüslerde bulunan 450 mL'lik kan rezervuarına fazladan 500-1000 ml kan ekleyebilir.
- 5- Sekretuar fonksiyonu: Safra üretme ve gastrointestinal sisteme aktarma işleviyle dolaylı olarak sindirim sisteminde de işlev görür (14).

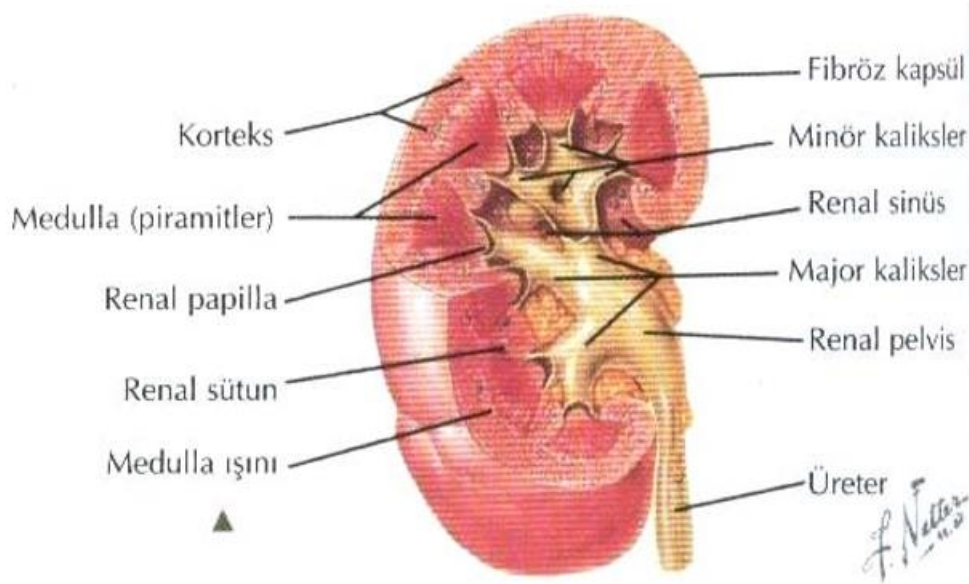
2.2. Böbrek

2.2.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, karın boşluğunun üst ve arka taraflarında, columna vertebralis'in her iki tarafında bulunur. Retroperitoneal bir organ olan böbreğin önü peritonla kaplıyken, arkada periton yoktur. Üst uçlar 12. torasik vertebra'nın üst kenarında bulunurken alt uçlar 3. lomber vertebra seviyesindedir. Sol böbrek, karaciğerin karın sağ üst

kısımındaki konumu nedeniyle daha yüksektir. Böbreklerin şekli bir fasulye gibidir. Facialis anterior dışbükey bir şekle sahip olup öne ve biraz dışa bakar. Facialis posterior, posterior ve hafif içe dönük ve dışbükeydir. Sırttaki retroperitoneal organların varlığı nedeniyle, böbreklerin arka yüzeyleri periton ile kaplanmaz. Sağ böbreğin dış kenarı, karaciğerin sağ lobundan periton ile ayrılır. Sol böbreğin dış kenarı üstte periton ile kaplıdır ve dalağa bitişiktir.

Üç kılıf böbreği içten dışa doğru çevreler: Capsula fibrosa, capsula adiposa, fascia renalis (Gerota fascia). Capsula fibrosa, böbreği dışarıdan çevreleyen kollajen liflerinden yapılmış ince ve güçlü bir fibröz kılıftır. Böbreğe parlak bir görünüm verir. Capsula adiposa, capsula fibrosa'yı dışarıdan sarar. Bu yağ tabakasının kalınlığı kişinin obezitesine göre değişir. Gerota fasya, karın duvarındaki fasya subserozasının devamı olup capsula fibrosa ve capsula adiposa'yı dışarıdan sarar. Böbrek damarları ve fasyası, böbrekleri yerinde tutan önemli yapılardır. Pararenal yağ tabakası ve capsula adiposa da bu işlevde yardımcı olur (15-20).



Şekil 4. Parankima ve Renal Pelvisi Gösteren Sağ Böbrek (21)

2.2.1.1. Böbreğin Kan Dolaşımı

Böbrek, renal arterden kan alır. Arter organa girmeden önce iki dala ayrılır. Dallardan biri böbreğin önüne, diğeri arkaya gider. Arterler hilumda yeniden dallanır ve

böbrek piramitleri arasında bulunan interlobüler arterleri oluşturacak dallar oluşturur. İnterlobular damar, kortikomeduller alanı düzeyinde arkuat arterleri oluştururlar. Kavisli arterlerden dik açılarda, interlobüler arterler kapsüle dik olarak kortekse girer. Bu arterler, bir medüller ışın ve bitişik kortikal labirentten oluşan böbrek lobüllerini sınırlar. İnterlobüler arterden malpighi gövdesine girecek afferent arterioller oluşur. Buradan, kan efferent arteriollere aktarılır ve daha sonra yeniden emilim için renal tübülleri çevreleyen peritübüler kılcal ağa geçer. Medullada düz bir yolu takip eden ve daha sonra korteks-medulla sınırına doğru kıvrılan kılcal damarlara vaza recta denir. İnen kılcal damarlar aralıksız tip özellik gösterir. Çıkan kılcal damarlarsa pencerelidir. Dış korteks ve böbrek kapsülündeki kılcal damarlar, interlobüler damarlara akan stellat damarları oluşturmak için birleşir. Damarlar, önce arkuat damarlar ve daha sonra interlobüler damarlar oluşturmak için arterlerle aynı yolu takip eder. İnterlobar damarlar, kanın böbrekten çıktığı böbrek damarını oluşturmak için birleşir (21, 22).

2.2.1.2. Lenfantikler

Böbreğin lenf damarları üç pleksus oluşturur ve tubulus renalis çevresinde, fasya renalis altında ve korpus adiposum pararenale'de bulunur. Tubulus renalis çevresindeki damarlar birleşir ve üç veya dört ana dal oluşturur. Hilum renale'den ayrılırken, diğer iki pleksusun damarları ile birleşirler. Böbrekten ayrılan lenfatik damarlar vena renalis'i takiben, aortun lateral tarafındaki nodi lenfatik lumbales (nodi aort laterales)'e açılırlar (15).

2.2.1.3. Sinirler

Böbrekler otonom sinir sistemi tarafından uyarılır. Sempatik lifler n. splanchnicus minor, n. splanchnicus minimus ve truncus sempatik lumbal kısımdan alınır. Parasempatik lifler n. vagustan gelir (20).

2.2.2. Böbrek Histolojisi

Böbreklerin dış yüzeyleri bir bağ dokusu kılıfı ile çevrili olup, bu kılıf dış ve iç olmak üzere iki katmandan oluşur. Dış tabakada fibroblastlar ve kollajen lifleri bulunurken, iç tabaka miyofibroblastlardan oluşur. Miyofibroblastlar böbreklerdeki basınç ve hacim değişikliklerinin düzenlenmesinde fonksiyoneldir. Böbrekler korteks ve

medulla tabakalarını içerir. Korteks iç ve dış bölgelere ayrılmıştır. Kortekste 1-4 milyon nefron var. Korteks tabakası, içeriği nedeniyle medullaya kıyasla daha koyu ve granüler bir görünüme sahiptir. Medulla tabakası 10-18 piramidal veya koni şekilli medulla piramitlerinden (böbrek Piramitleri, Malpighian Piramitleri) oluşur.

Böbrekler, gevşek bağ dokusu, kan ve lenf damarları ve stroma içeren sinirler ile çevrili nefronlardan ve toplama kanallarından oluşur (22-26).

Her böbrek 1 ile 4 milyon arasında böbreğin fonksiyonel birimi olan nefron içerir. Her nefron genişlemiş bir kısım olan Malpighi cismi, proksimal tübül, Henle kulpunun ince ve kalın uzantıları, distal tübül, toplama tübülleri ve toplama kanallarından oluşur (22).

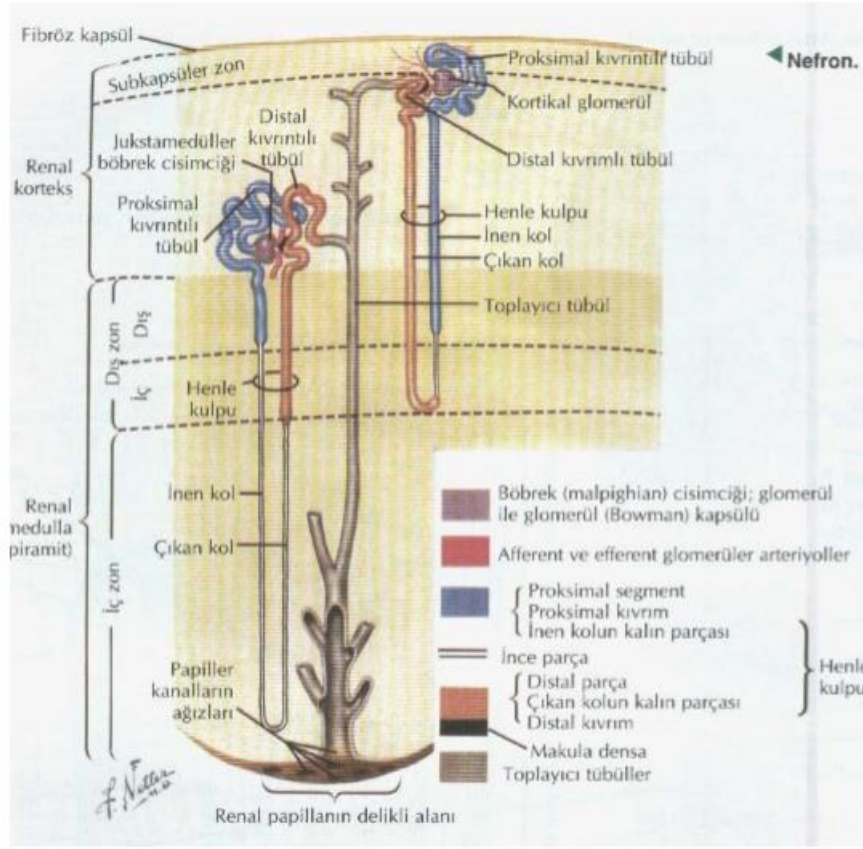
Nefronlar, kortekste Malpighi cisimlerinin konumuna göre; kortikal nefronlar ve jukstamedüller nefronlar olarak ayrılır (21).

Kortikal Nefronlar; Malpighian cisimleri korteksin dış kısmında bulunan nefronlardır. Piramitlerin dış bölgelerine doğru uzanan kısa bir Henle sapı var. Jukstamedüller nefronlar; Malpighi organları medüller piramitlere yakındır. Piramitlerin iç kısmına uzanan uzun Henle kulpları var. İdrar konsantrasyon mekanizmasında özel bir rol oynarlar (21, 27, 28).

Nefron iki bileşenden oluşur:

- 1- Böbrek cisimciği (Malpigi cisimciği)
- 2- Böbrek tübülü

Böbrek tübülü ise proksimal kıvrımlı tübül, Henle kulbu ve toplayıcı tübüle boşalan distal kıvrımlı tübüllerden oluşur. Toplayıcı tübül; kortikal bölüm, dış meduller ve iç meduller toplayıcı tübüller olmak üzere üç bölümden oluşur. Henle kulbunun kalın inen ve kalın çıkan kolları, sırasıyla Henle sapının ince koluna proksimal ve distal kıvrımlı tübülleri bağlar (22, 27).



Şekil 5. Üriner Tübülün Yapısal Elemanları ve Nefron Tipleri (21)

Malpigi Cisimciği: Böbrek cisimciği, Bowman kapsülü olarak adlandırılan epitelyumdan oluşan çift duvarlı kese benzeri bir yapı ve bir glomerüler kılcıl damar kümesinden oluşur. Her böbrek gövdesi yaklaşık 200 μm 'lik bir çapa sahiptir (22).

Bowman kapsülü, glomerüler kılcıl damarlarda kandan filtrelenmiş süzüntü alır. Bu kapsülün iki katmanı vardır. Bunlar, kılcıl glomerüler ve dışarıdaki parietal tabakaya bağlı visseral tabakadır. Visseral tabaka, podositler adı verilen epitel hücreleri ile kaplanır ve bir bazal lamina ile desteklenir. Parietal tabaka, basit düz epitel destekleyen ve proksimal tübülün basit kübik (prizmatik) epitel ile devam eden bir bazal lamina ile çevrilidir. Plazma ultrafiltrat içeren idrar boşluğu (Bowman boşluğu), kapsülün visseral ve parietal katmanları arasında bulunur. Bowman boşluğu, plazma ultrafiltratının aktığı idrar kutbundaki proksimal kıvrımlı tübülün lümeni ile devam eder. Afferent ve efferent glomerüler arteriollerin giriş ve çıkış bölgesi olan karşı kutup, vasküler kutup olarak adlandırılır (27).

Böbrek Tübülü: Böbrek gövdesinin idrar kutbundaki Bowman kapsülünün parietal yaprağının tek katmanlı yassı epiteli; proksimal katlanmış tübüllerin kübik veya alçak prizmatik epiteli ile devam eder. Bu kısım distal katlanmış tübüllerden daha uzundur ve bu nedenle kortekste böbrek cisimlerinin yakınında daha yaygındır. Proksimal kıvrımlı tübüllerin hücreleri, çok sayıda uzatılmış mitokondri nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir (21, 22).

Proksimal tübüller kortekste çok katlanır ve medullaya doğru düzleşir. Nefronun en uzun kısmıdır, kortikal parankimin çoğunu oluştururlar. Genel olarak, dört ila sekiz yuvarlak çekirdek, her hücrenin merkezine veya tabanına yerleşir. Proksimal tübüllerin iç sınırları, apikal hücre zarlarında belirgin bir fırça benzeri kenar oluşturan çok sayıda mikrovillusun varlığı nedeniyle pürüzlüdür (21).

Proksimal tübül hücrelerinin apikal sitoplazmasında, mikrovillusların bazalleri arasında birçok kanal vardır. Bu kanallar, proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri absorbe etme yeteneğinde aktif bir rol oynamaktadır. Proksimal kıvrımlı tübüller, filtrat içindeki tüm glikoz ve amino asitleri, %85 su ve sodyum klorürün yanı sıra fosfat ve kalsiyumu emer. Tüm bu işlevlere ek olarak, proksimal katlanmış tübüller, kreatinin gibi maddeleri ve paraaminohippurik asit ve penisilin gibi vücuda yabancı maddeleri idrara geçirir. Bu olay, tübüler sekresyon olarak tanımlanan aktif bir süreçtir (22).

Henle kolu, proksimal kıvrımlı tübüllere çok benzeyen kalın bir inen kol; ince bir inen kol; ince bir yükselen kol ve kalın bir yükselen koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Kalın çıkıntılı kol, distal katlanmış tübüllere çok benzer. Kalın inen kısım, proksimal katlanmış tübülün devamıdır. Kalın kısım distal katlanmış tübül ile devam eder. Yükselen kol suya karşı geçirimsiz olduğundan, süzölmüş suyun yeniden emilmesi çoğunlukla inen kolda tübüler ve interstisyel sıvı arasındaki ozmotik gradyan ile gerçekleştirilir. Henle kolu, filtrelenmiş suyun %15'ini ve NaCl, K⁺, Ca²⁺ ve HCO₃⁻'ün %25'ini emer. Henlenin kalın parçaları, proksimal tübüllerin epitelyum örtüsü ile değişen alçak kübik epitelyum ile döşeli iken, ince parçalar ise basit yassı epitel ile döşelidir (22, 27).

Distal kıvrımlı tübüldeki hücreler, iyon geçişinde işlev gören daha ince bazal membran kıvrımlarına ve eşlik eden mitokondrionlara sahiptir. Tübüller, kortekste takip

ettikleri yol boyunca nefronlarına ait böbrek gövdesinin vasküler kutbu ile temas halindedir. Bu yakın temas noktasında, distal tübül bir afferent arteriol gibi farklılaşır. Distal katlanmış tübül hücreleri genellikle bu juxtaglomerular bölgede prizmatik forma dönüşür ve çekirdekleri birlikte kümelenir. Golgi kompleksi çoğu hücrenin bazal kısmında bulunur. Maküler denses hücreleri, intratübüler sıvıdaki klorür iyonu içeriğine ve su hacmine duyarlıdır ve dolaşıma renin sekresyonunu başlatan moleküler sinyaller üretir (22).

Toplama kanalları, farklı fonksiyonel aşamaları gösteren ince yapı farklılıklarına sahip açık hücreler ve koyu hücreler olarak adlandırılan iki tip epitel hücrelerine sahiptir. Koyu hücreler idrarın asitlenmesinde daha aktif bir rol oynarken, açık hücreler çoğunlukla organeller, apikal veziküller ve bazal kıvrımlar içerir. Koyu hücreler ayrıca apikal yüzeylerinde daha kısa ve kalın mikrovillere sahiptir; açık hücreler tek bir silyum taşıyabilir. Her iki hücre tipi de sıkı kavşaklar içerir. Toplama tübülleri, nefrondan böbrek pelvisine idrar taşıyan posterior hipofiz bezinden salgılanan antidiüretik hormon tarafından kontrol edilen bir miktar suyu emer. Ayrıca, aktif olarak H^+ ve HCO_3^- salgırlar ve K^+ 'yı geri emerler. Toplama kanalları sadece taşıma görevi gören kanallar değil; aynı zamanda idrarın konsantre edilmesinde ve asit-baz dengesinin düzenlenmesinde de rol oynar (21).

2.2.3. Böbreğin Fizyolojisi

Böbreklerin işlevi, vücudu dışarıdan alınan veya metabolizmanın bir sonucu olarak üretilen atıklardan arındırmaktır. Bu işlevi yerine getirirken, vücut kimyasal bileşenlerini kontrol ederek homeostazı sağlar (29).

Böbreğin en önemli işlevlerinden biri filtrasyondur. Vücudun ihtiyaçlarına göre farklı hızlarda süzüntü içeren maddeleri uzaklaştırır. Filtrasyon, kan plazması ultrafiltratı filtrelenerek gerçekleşir. Özellikle nefronun tübüler kısımlarından gelen proksimal kıvrımlı tübüller, filtrat içindeki vücut metabolizması için yararlı olan maddeleri emer. Bu şekilde, kapalı ortamda homeostazın sürekliliğini sağlar. Ayrıca uzun süren açlıkta glukoneogenez yaparak kan şekeri seviyesine katkıda bulunur (29-31).

2.2.3.1. Böbrek'in İşlevleri

i- Su ve elektrolit dengesinin sağlanması: Böbreklerin ana işlevi, vücuttaki su ve inorganik maddeleri dengede tutmak ve hücre dışı sıvıdaki yoğunluğunu sabit tutmaktır. Homeostazın sürekliliği için, elektrolitler ile suyun atılımı ve alımı arasında mükemmel bir uyum olmalıdır (30).

ii- Asit-Baz dengesinin düzenlenmesi: Böbrekler, H^+ iyonlarını uzaklaştırma ve HCO_3 konsantrasyonunun kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Vücut sıvı tampon stoklarını düzenler ve akciğer ile asit-baz dengesini ayarlar (29-31).

iii- Yabancı maddelerin ve metabolik atıkların eliminasyonu: Metabolizma sonucu oluşan kreatinin, ürik asit, üre, bilirubin ve hormon metabolitleri gibi ürünlerin vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlar. Böbrekler ayrıca vücutta üretilen veya ilaçlar, pestisitler ve besin takviyeleri gibi dışarıdan alınan toksinleri ve yabancı maddeleri de uzaklaştırır. Vücuda zararlı olan ve idrarla atılan maddelerin kandan tübül lümenine geçmesine izin veren tübüller, homeostazise önemli katkıda bulunur (30, 31).

iv- Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi: Böbrekler, H_2O ve Na^+ dengesini koruyarak arteriyel kan basıncını ayarlar. Sodyum dengesi, kalp atış hızının ve uzun süreli arteriyel direncin kritik bir belirleyicisidir. Böbrekler ayrıca kan basıncı regülasyonunda bir hormon olan renin-anjiyotensin sisteminde bir endokrin organ olarak işlev görür (30).

v- Hormon üretimi ve salgılama: Böbrekler, renin ve eritropoietin üreten ve salgılayan önemli endokrin organlardır. Renin-anjiyotensin sistemini renin sekresyonu ile uyararak kan basıncını düzenlerler. Eritropoietin salgılayarak kemik iliğinde eritrosit üretimini uyarırlar (29, 30).

vi- 1,25-Dihidroksi vitamin D₃ yapımının düzenlenmesi: Böbrekler D vitaminin ilk formuna bir hidroksil ekleyerek; kemiklerde normal kalsiyum depolanması ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi için gerekli olan aktif D vitamini 1,25-dihidroksivitamin D₃ (kalsitriol) oluşumunu sağlar. Kalsiyum ve fosfat iyonlarının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar, kalsitriol üretimi böbrek

yetmezliğinde azalacak ve kalsiyum emilimindeki azalmaya sekonder anormal kemik oluşumu olur (30).

vii- Glukoz Üretimi: Karaciğer ve böbrek glukoneogenez için gerekli işlevsel özelliğe sahip olup uzun süreli açlık sırasında, böbreklerin kana glikoz ekleme gücü karaciğerinkiyle hemen hemen aynıdır. Akut böbrek yetmezliği veya kronik böbrek hastalıklarında, bu işlev bozulur ve vücut sıvısı hacminde ve bileşiminde ciddi bozukluklar meydana gelir (29, 30).

2.3. Kanser

2.3.1. Genel Özellikler

Kanser kelimesi Yunanca “carcinos” Latince “cancer” sözcüklerinden köken alır. M.Ö. 460-377 yılında ilk kez Hipokrat tarafından vücut yüzeyinde yavaş yavaş büyüyen ülser ve ağrılı şişliklere “yengeç” anlamına gelen bu isimler kullanılmıştır. Hipokrat kansere sebebiyet veren tümörlerin malign ya da benign olması ayrımını yapan ilk kişidir. Fakat bu tümörleri nasıl tedavi edebilecekleri, o dönemdeki hekimlerin anatomik bilgileri ve cerrahi teknik deneyim yetersizliği sebebiyle başarısız olunmuştur (32).

Kanser hastalığı en genel ifadeyle vücudun bir bölümündeki hücrelerin kontrolden çıkmasıyla başlamaktadır. Tüm kanser türleri anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalmasıyla oluşmaktadır (33).

2.3.2. Kanser Fizyopatolojisi

Yaşamımızı sürdürebilmemiz için hücrelerimizin sürekli yenilenmesi gerekir. Yaşam süresini dolduran hücreler vücuttan atılırken yerlerine yenileri gelir. Genlerin kontrolünde olan bu denge, bazı genlerin hücrelerin bölünüp çoğalmasını sağlamasıyla, bazı genlerin de aşırı hücre üremesini önlemesiyle olur (34).

Bazen hücreler, Hücre DNA'sındaki ve kromozomların fonksiyonel birimleri olan genlerdeki değişikliklerin bir sonucu olarak, çok aşamalı bir süreçte çevresel faktörler tarafından kontrolsüz bir şekilde bölünmeye başlar ve anormal bir oluşum

oluşturur. Bu oluşum komşu dokulara ve uzak organlara yayılabilir. Bu anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılması nedeniyle gelişen büyük bir hastalık grubuna kanser denir. Tek başına kontrolsüz üreme, kanserin ortaya çıkması için yeterli değildir. Hücre ayrıca invazyon (diğer sağlıklı dokuların istilası) ve metastaz (dolaşım yoluyla diğer sağlıklı dokulara yayılma) gibi diğer malign özellikleri de edinmelidir (35, 36).

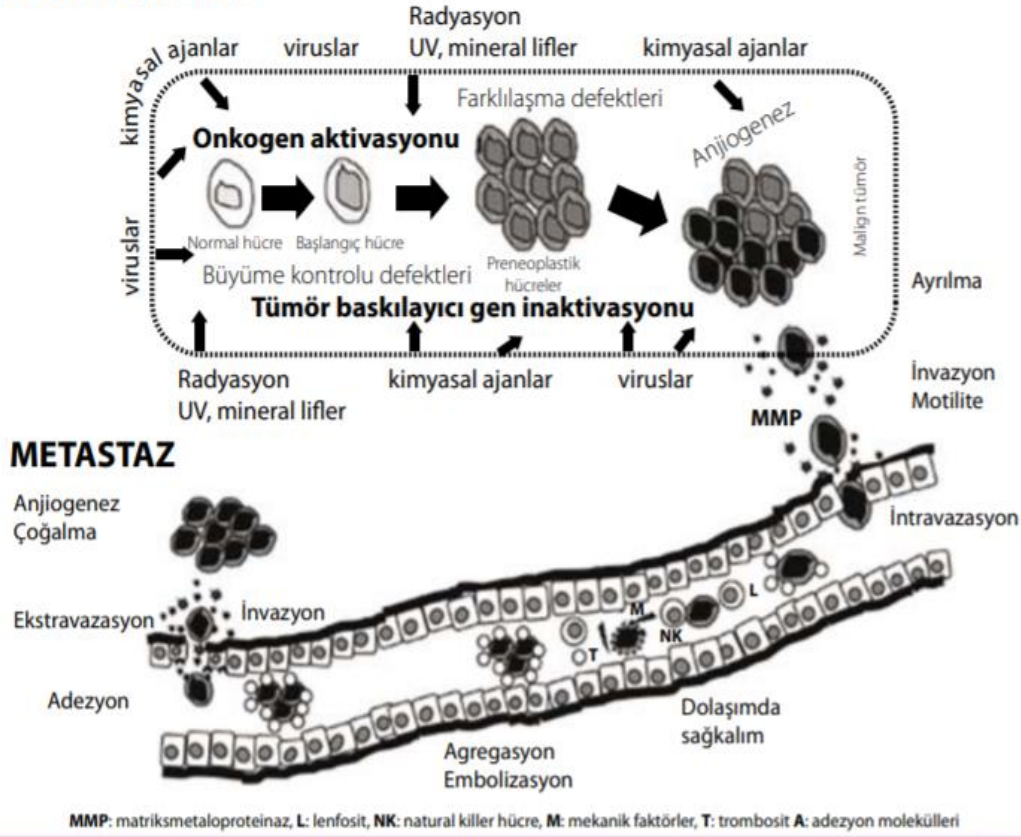
Bu mutajenik etkilerin çoğu, hücre mutasyonlara duyarlı olduğunda hücre döngüsü sırasında ortaya çıkar. Hücre döngüsü 4 ana aşamada gerçekleşir: DNA sentezinin gerçekleştiği S fazı, mitozun gözlemlendiği M fazı ve bu iki temel süreç arasındaki geçici duraklama fazları olan G1 ve G2 fazları. Vücuttaki hücrelerin çoğu G0 adı verilen dinlenme aşamasındadır. Bu hücreler normalde bölünmez, ancak uygun bir uyaran geldiğinde hücre döngüsüne girer. Bu hücre grubunun örnekleri, kemik iliğindeki kök hücreler ve çoğu karaciğer hücresidir. İleri evre katı tümör kütlesindeki hücrelerin çoğu da bu gruptadır (37).

Hücre döngüsü kontrol noktalarındaki değişiklikler kanser gelişimine neden olabilir. Tümör baskılayıcı fonksiyon, DNA onarımı ve apoptoz, kanser gelişiminde kritik aşamalardır. Hücre döngüsündeki siklinler ve siklin bağımlı kinazlar (CDK), tümör baskılayıcı genler üzerindeki etkileri ile hücrelerin büyümesine ve çoğalmasına neden olabilir ve bazen hücre ölümüne yol açabilir (38).

Hücre büyümesinde, farklılaşmasında ve proliferasyonunda rol oynayan proto-onkogenlerde meydana gelen mutasyonlar tümör gelişimine neden olurken, tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar hücre döngüsünün inhibisyonunu önler ve anormal hücre büyümesine neden olur (36, 38).

Onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör gen inaktivasyonları, hücrenin kontrolsüz çoğalması, kontak inhibisyonun kaybolması, invazyon ve metastaz yeteneği kazanması gibi malign özellikler kazanmasına yol açar (35, 39, 40).

KARSİNOGENEZ



Şekil 6. Karsinogenezin Oluşumu (36)

2.3.3. Etyoloji

Kanser oluşumunda genetik nedenlerin yanı sıra çevresel etmenlerinde rolü olduğu bilinmekte olup bu etmenler arasında en önemlileri sigara ve obezitedir (41). Tütün ve tütün ürünleri akciğer kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünün etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir (42, 43). Obezite ile özofagus kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri, endometriyal kanserler, böbrek ve pankreas kanserleri arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (41, 44).

Alkol tüketimi, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, asbest ve benzen gibi kimyasallara çevresel ve mesleki maruz kalma ve aromatik hidrokarbonlar, yağ ve hayvansal proteinler bakımından zengin beslenme de kansere neden olan diğer çevresel faktörlerdir (41, 45, 46).

İnsan papilloma virüsünün serviks kanseri, Helicobacter pylori mide kanseri, burkitt lenfomalı ebstein barr virüsü ve hepatoselüler karsinomlu hepatit B virüsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, paraziter bir enfeksiyon olan şistozomiyazis de mesane kanseri riskini artırır (41, 47, 48).

2.3.4. Klinik ve Epidemiyoloji

Kanser hastalarının yaşadığı semptom hastanın yaşına, cinsiyetine, primer kanser alanına, evresine, başka bir kronik hastalık varlığına göre değişkenlik göstermektedir. Herhangi bir semptom olmadan, tarama testleri ile de saptanabileceği gibi açıklanamayan kilo kaybı, ateş, ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları, uyuşukluk, stres, iştahsızlık, nefes darlığı, yutma güçlüğü, ele gelen kitle, idrar ve dışkı alışkanlığında değişiklik gibi çok çeşitli semptomlarla seyredebilir (49-52).

Ülkemizde bu oran 2016 kayıtlarına göre erkeklerde yüz binde 259,9 kadınlarda yüz binde 183,2 olarak belirlenmiştir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer kanseri, prostat kanseri, kolorektal kanserler, mesane kanseri ve mide kanseridir (53).

Tablo 1. Yıllara Göre Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı,

	2002	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Trakea, Akciğer ve Bronş	42,2	61,0	62,3	60,4	59,3	52,5	52,5	57,7
Prostat	11,5	33,8	37,1	39,2	36,4	32,9	33,1	35,0
Kolorektal	11,8	20,7	22,4	24,7	24,4	22,8	23,1	25,3
Mesane	12,4	20,7	20,9	22,3	21,1	19,3	20,2	21,1
Mide	11,6	16,1	17,1	16,4	15,9	14,3	14,2	14,2
Böbrek	3,0	5,5	6,9	7,0	7,0	6,4	6,8	7,4
Non-Hodgkin Lenfoma	1,4	7,0	7,2	7,7	6,9	7,2	6,9	7,2
Larinks	6,9	7,7	8,1	7,8	7,0	6,2	6,6	6,2
Tiroid	0,5	4,7	5,1	5,4	5,6	5,5	6,0	6,2
Pankreas	3,1	5,7	5,6	5,8	6,3	5,1	5,6	5,7

(100.000'de, Dünya Standart Nüfusu) (53)

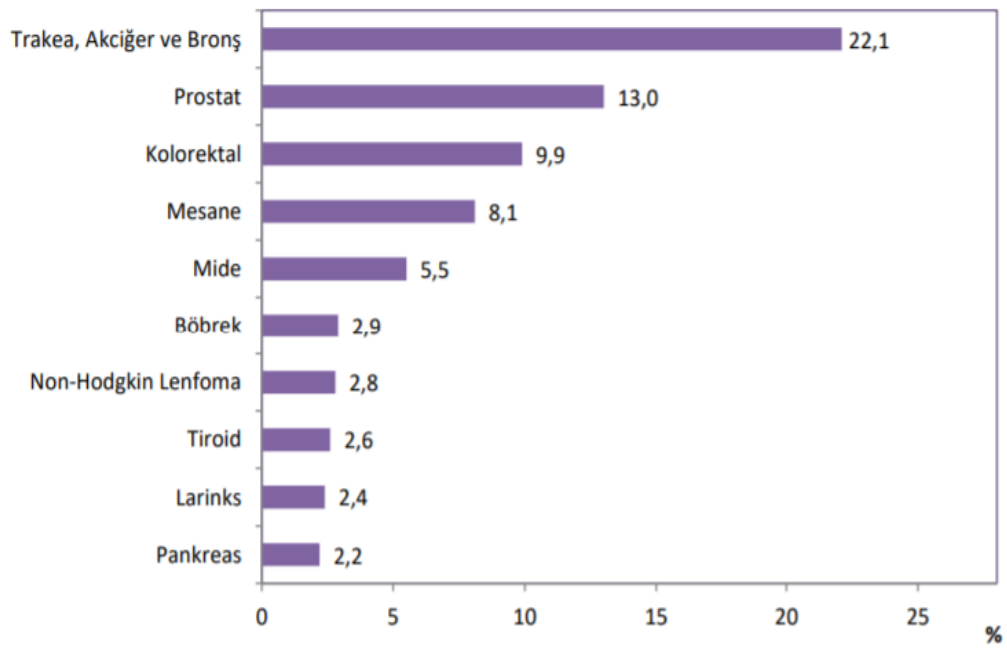
Kadınlarda en sık görülen kanserler meme kanseri, tiroid kanseri, kolorektal kanserler, uterus ve akciğer kanseridir.

Tablo 2. Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı,

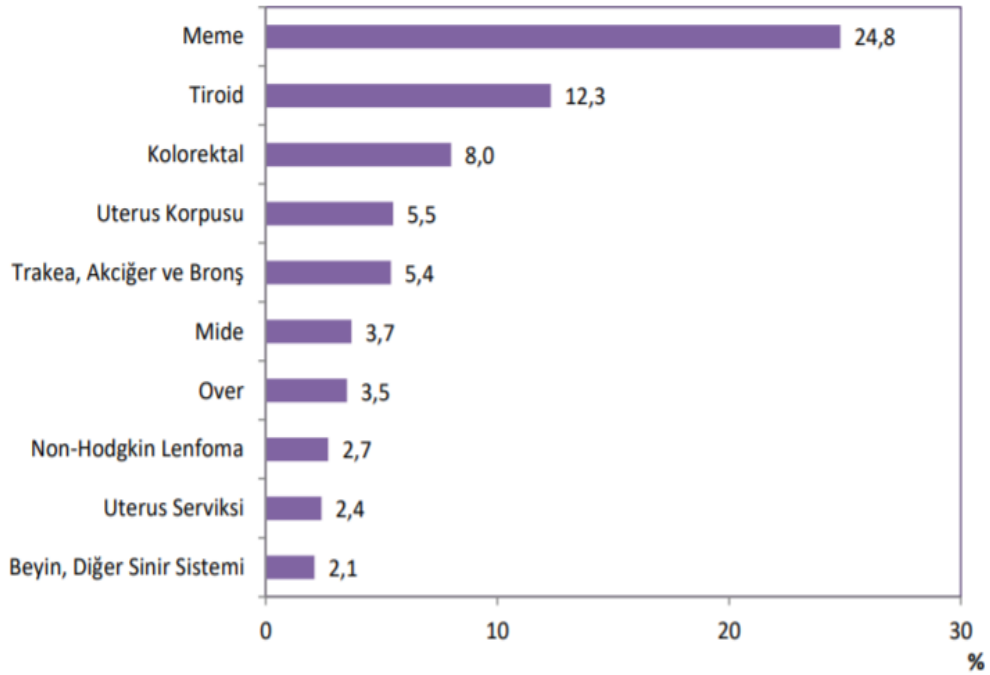
	2002	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Meme	31,9	38,6	44,2	46,8	45,9	43,0	43,8	45,6
Tiroid	3,5	18,1	20,4	20,3	21,3	20,7	21,7	22,9
Kolorektal	9,3	13,1	13,3	15,2	15,3	13,8	14,4	14,2
Uterus Korpusu	4,3	9,6	10,5	10,1	9,9	9,8	10,0	10,5
Trakea, Akciğer ve Bronş	5,2	8,0	7,8	9,3	10,0	8,7	9,0	9,8
Mide	6,0	7,2	7,9	7,8	7,1	6,5	6,3	6,6
Over	5,9	6,6	7,3	7,3	7,0	6,1	6,4	6,4
Non-Hodgkin Lenfoma	1,2	5,3	5,0	5,2	5,3	5,0	4,9	5,1
Uterus Serviksi	3,9	4,0	4,5	4,5	4,6	4,0	4,5	4,3
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	3,8	4,4	4,5	4,7	4,7	4,1	4,1	4,0

(100.000’de, Dünya Standart Nüfusu) (53)

Türkiye’de tüm yaş grubu erkeklerde görülen kanserlerin diğer kanserler içerisindeki yüzdesi trakea, bronş ve akciğer kanserleri için %22.1, prostat kanseri için %13 ve kolorektal kanser için %9.9’tür. Kadınlarda; meme kanseri %24.8’lik oran ile birinci sıklıkta olmakla birlikte, tiroid kanseri için %12,3, kolorektal kanser için ise bu oran %8’dir.



Şekil 7. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanser içindeki Dağılımı (%) 2018 (53)



Şekil 8. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanser içindeki Dağılımı (%) 2018, Türkiye (53)

Akciğer kanseri, prognozu kötü olduğu için kansere bağlı ölümün en yaygın nedenidir. Akciğer kanserini mide kanseri ve karaciğer kanseri takip eder (52).

2.3.5. Tedavi ve Kemoterapi

Kanser tanısı konulduktan sonra yayılımı belirlenip, evreleme yapılır, hastalığın evresi için en uygun tedavi veya tedavi kombinasyonu belirlenir. Cerrahi tedavi, kemoterapi, radyasyon tedavisi ve hormon tedavisi ana tedavi seçenekleridir ve iyileşmeyi amaçlamaktadır. İyileşmenin sağlanamadığı durumlarda ise, yaşam kalitesini artırmak için analjezik, antiemetik, antiepileptik, anksiyolitik gibi palyatif tedavi seçenekleri uygulanır. Kemoterapi, Birinci Dünya Savaşı sırasında nitrojen mustard'ın kemik iliği baskılayıcı etkisinin tanınması ile ortaya çıkan bir tedavi şeklidir (54).

Kemoterapötik tedavinin cerrahi tedavi ve radyoterapiye üstünlüğü metastaz ve yayılım durumlarında da uygulanabilmesidir. Kemoterapötik ajanlar aşağıda yer alan tablodaki gibi sınıflandırılır.

Tablo 3. Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması (54, 55)

Antimetabolit Ajanlar	Folik Asid Antimetabolitleri	Metotreksat
	Pürin Antimetabolitleri	6-Merkaptopurin, Tioguanin, Fludarabin
	Pirimidin Antimetabolitleri	5-Flourourasil, Sitarabin, Gemsitabin
Alkilleyici Ajanlar	Azotlu Hardallar	Siklofosamid, İfosamid, Klorambusil, Melfalan
	Etilenimler	Trietilen melamin, Tiotepa
	Alkil Sülfonatlar	Busulfan
	Nitrozüreler	Karmustin, Lomustin
	Hidrazin Türevleri	Dakarbazin, Prokarbazin
Sitotoksik Antibiyotikler	Antrasiklin Türevleri	Daktinomisin, Daunorubisin, Doksorubisin
	Diğerleri	Bleomisin Sülfat, Plikamisin, Mitomisin
Antimikrotübül Ajanlar	Vinka Alkaloidleri	Vinkristin, Vinblastin
	Podofilotoksin ve Türevleri	Podofilotoksin, Etopozid
	Taksanlar	Paklitaksel, Dosetaksel
	Topoizomera I inhibitörleri	İrinotekan, Topotekan
Sitotoksik Antibiyotikler	Antrasiklin Türevleri	Daktinomisin, Daunorubisin, Doksorubisin
	Diğerleri	Bleomisin Sülfat, Plikamisin, Mitomisin
Platin türevleri	Sisplatin, Karboplatin, Oksaplatin	
Monoklonal Antikorlar	Rituksimab, Bevasizumab, Setuksimab, Transtuzumab	
Protein Kinaz İnhibitörleri	İmatinib, Gefitinib, Erlotinib	

Tablo 4. Hücre Döngüsü Fazlarına Spesifik Kemoterapötik İlaçlar (56,57)

G1 Fazına Spesifik	L-Asparaginaz Kortikosteroid
S Fazına Spesifik	Antimetabolitler Kapasitabin Sitarabin Doksorubisin Florourasil Fludarabin Gemitabin Metotreksat Prednison
G2 Fazına Spesifik	Bleomisin İrinotekan Topotekan Dosetaksel Paklitaksel
M Fazına Spesifik	Vinblastin Vinkristin
Döneme Özgü Olmayan	Siklofosfamid İfosfamid Altretamin Lomustin Sisplatin Karboplatin Oksaliplatin Doksorubisin Mitomisin
Hedefe Yönelik İlaçlar	Gefitinib Erlotinib Bevasizumab Setuksimab Transtuzumab

2.3.6. Kemoterapötik İlaçların İstenmeyen Etkileri

Kemoterapi ilaçları hem normal hücreler hem de kanser hücreleri üzerinde istenmeyen etkilere sahiptir. Bu etkiler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, kemoterapötik ajanın türüne, dozajına, uygulama yöntemine, tedavi süresine ve hastanın kişisel özelliklerine bağlı olarak çeşitli istenmeyen etkiler ortaya çıkar. Bu etkiler arasında bulantı, kusma, ishal, kabızlık, dehidratasyon, halsizlik, anoreksiya, anemi en yaygın olanıdır (58-60).

Sonuç olarak, anemi, saç dökülmesi, hiperkeratoz ve tırnakların kırılganlığı gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Kemik iliği baskılanması nedeniyle trombosit, lökosit ve eritrosit üretimi bozulacağından, trombositopeni, lökopeni ve anemi gelişir (61).

2.4.İrinotekan

İrinotekan, antineoplastik ve immünosupresif bir ilaç olan camptotecin'in suda çözünür, yarı sentetik bir türevidir. Çin ve Tibet bölgelerinde doğal olarak yetişen bir ağaç olan *Camptotheca Acuminata*'dan kaynaklanmaktadır (62-64).

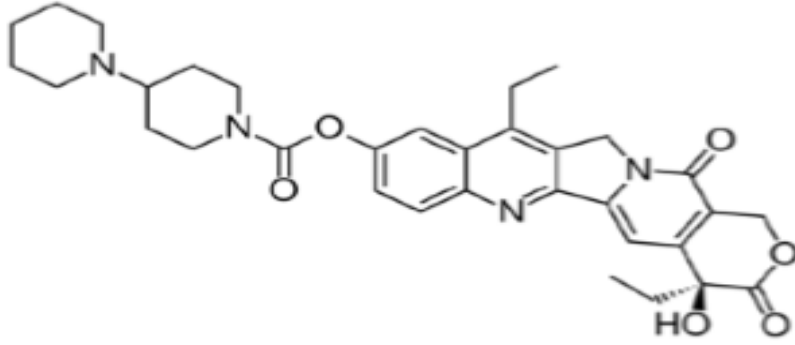


Şekil 9. *Camptotheca Acuminata* (65)

İrinotekan bir ön ilaçtır ve karboksilesteraz adı verilen enzim tarafından aktif metaboliti SN-38'e dönüştürülür (63, 66). SN-38, irinotekandan 250 ila 1000 kat daha güçlü olmasına rağmen, plazmada irinotekan konsantrasyonu daha yüksektir (67-69). Ana bileşik olan irinotekandan bin kat daha güçlü olan SN-38, Topoizomeraz-1 ve DNA arasında bölünebilir kompleks stabilize DNA kopmalarına neden olarak DNA replikasyonunu inhibe eder ve apoptotik hücre ölümünü tetikler. Sonraki DNA sentezi, irinotekanın sitotoksik etkilerini göstermesi için gerekli olduğu için S fazına özgü bir ajan olarak sınıflandırılır (70,71). Topoizomeraz-I enzimi, DNA replikasyonu ve transkripsiyonu için tek bir DNA zincirinin açılmasını sağlar. Tek bir zincirde kırıklar oluşturur. İrinotekan gibi topoizomeraz inhibitörleri, DNA'nın açılmasını ve kapanmasını düzenleyen enzimleri bağlar ve değiştirir (72).

İrinotekan tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilen hücre çekirdeği kaynaklı bir enzim olan topoizomeraz I inhibisyonu nedeniyle, hücre döngüsünün S fazında DNA replikasyonu önlenir. Kanser hücrelerinde kontrolsüz hücre büyümesi nedeniyle,

topoizomeraz I aktivitesi de normal hücrelerden daha yüksektir. Bu nedenle, kanser hücreleri bu inhibisyona daha duyarlıdır (67).



Şekil 10. İrinotekanın Moleküler Yapısı (73)

İrinotekan, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, ovaryum kanseri, kolorektal kanser, serviks kanseri ve dirençli lenfoma ve lösemi gibi birçok tümöre karşı antitümör etkiye sahip olmanın yanı sıra kolinesteraz enziminin inhibisyon etkisine de sahiptir (74).

Normalde hücredeki az miktarda serbest oksijen radikalleri hücre büyümesini ve bölünmesini hızlandırırken, büyük miktarlarda oksijen radikalleri hücre büyümesini bastırır. Kemoterapötik ajanlar hücrede serbest oksijen radikalleri (H_2O_2 , $O_2\cdot$) ile DNA hasarına neden olurken, mitokondriye zarar vererek lipid oksidasyonunu da bozarlar. Ek olarak, sitotoksik ajanların, yağ asidi metabolizmasından sorumlu enzimlerde kusurlara neden olarak hücrede mikrovasküler yağlamaya neden olduğu düşünülmektedir (75, 76).

Yaygın yan etkiler bulantı, kusma, alopesi, diyare, karın ağrısı ve kemik iliği depresyonuna bağlı anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişebilir (77, 78). Hematolojik yan etkiler doz bağımlıdır, doz ayarlaması ile azaltılabilir (79).

Raymond ve ark karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kanser hastalarında alkalın fosfataz ve bilirubin yüksekliğinin irinotekan maruziyetini göreceli olarak arttırdığı bu da alkalın fosfataz ve bilirubin düzeyinin irinotekanın başlangıç dozunun belirlenmesinde bir etken olabileceğini göstermişler (80).

Schaaf ve arkı kırk iki hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada karaciğer disfonksiyonu irinotekanın klirensini düşürürken, aktif metabolit olan 7-etil-10-hidroksikamptotesin'e (SN-38) göreceli maruziyeti arttırmıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kanser hastalarında irinotekan başlangıç dozunun düşürölmesi gerektiğı sonucunu çıkarmışlar (81).

Veenook ve arkı karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğunun belirli bir irinotekan dozunda toksisitede artışa yol açıp açmadığını belirlemek için uygun tümörleri olan ve bilirubin yüksekliğı veya kreatin yüksekliğı olan yetişkinlerde sadece bilirubin yüksekliğı olan hastalarda toksisite riskinde artışın olduğı böylece irinotekan dozunun azaltılması gerektiğı buna karşın kreatin yüksekliğı olan hastalarda dozla alakalı herhangi bir toksisite riskinde artışa yol açmadığı sonucuna varmışlar (82, 83).

2.5. Reaktif Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlılarda her an üretim halinde olan serbest radikaller (SR) ile antioksidanlar belli bir denge halindedir. Üretilen SR ler kontrollü bir şekilde antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılır. Antioksidanlarda yetersizlik veya aşırı SR üretimi oksidan/antioksidan arasındaki dengenin bozulması oksidatif stresin olmasına neden olur. Bu da hücre ve dokunun hasarına sebebiyet verir (84).

2.5.1. Oksidatif Stres

Dokularda Fizyolojik ve patolojik durumlarda oluşan serbest radikallere karşı dokuyu korumada antioksidanlar önemli rol alırlar. Serbest radikallerin antioksidan kapasitesini aşması veya anioksidan baskılanması sonucu oksidatif stres ortaya çıkar (84).

Oksidatif stresini yansıtan artmış reaktif oksijen seviyeleri (ROS) sepsis, iyonize radyasyon maruziyeti, iskemi-reperfüzyon hasarı ve kanseri de içeren pek çok akut fizyolojik ve patolojik durumlarda görülür (85).

Lipid peroksidasyonu, poliansature yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) veya lipid peroksitlerinin oluşumu ile

sonuçlanan bir süreçtir (86, 87). TBARS, yüksek toksisitesi ve koruyucu enzimleri inhibe edici etkisiyle karsinogenik bir ajan olarak rol oynar (88).

Serum TBARS seviyeleri, hücre membranlarının serbest radikal aracılı hasarını gösterir. Poliansature yağ asitlerinden zengin olan hücre membranları, ROS tarafından hızlı bir şekilde hasara uğrattılır ve yağ asit radikalleri ile lipid hidroperoksitleri oluşur (86-88).

Hücre membran lipidlerinin ROS aracılı oksidasyonu, TBARS gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanır (88). TBARS ayrıca, prostaglandin endoperoksitlerin yıkımıyla da oluşan ve DNA ile direkt reaksiyona girebilen, güçlü genotoksik bir üründür (89). Karsinogenezi tetikleyen TBARS gibi genotoksik ürünlerin oluşumuyla, çiftli DNA lezyonları ve malign transformasyonlar meydana gelir (90).

Üç ve daha fazla çift bağ içeren yağ asitleri peroksidasyonu ve antioksidanların bozulması sonucu lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) oluşur (91, 92). MDA, membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına sebep olmakla beraber deformabilite, iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki belirleyicilerin agregasyonu gibi iç zarın bazı özelliklerini değiştirir. MDA yayılabilir özelliğinden DNA'nın azot bazları ile reaksiyona girer. Tüm bu özellikler MDA'yı genotoksik, mutajenik, ve kanserojen bir bileşik kılar (91, 92).

2.5.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerine (SR) karşı vücutta doğal savunma sistemlerinin koruyucu etkisi, reaktif oksijen seviyelerinin (ROS) zararlı etkilerini bertaraf etmekle beraber bu savunma sistemleri; farklı SR de ve farklı hücrelerde oynadıkları roller açısından birbirini tamamlayıcı nitelik taşırlar (93). Antioksidanlar serbest radikallerin oksidasyonunu önleyerek, SR'leri yakalayarak ve onları stabilize ederek etki gösterirler (94).

Antioksidanlar etki mekanizmalarına göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılırlar. Primer antioksidanlar; serbest radikallerin daha zararlı hale girmelerini önlemek için onlarla reaksiyona giren böylece yeni SR 'lerin oluşumunu engelleyen

bileşiklerdir. Glutasyon peroksidaz (GSHPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi enzimler primer antioksidan olup SR 'leri yok etme yeteneğine sahiptirler. Bu enzimler SR 'lerin hücrenin DNA, protein ve lipid gibi yapılarına zarar vermesini sınırlandırarak hasarın bir hücreden diğerine geçişini engellemektedir (93).

Sekonder antioksidanlar, serbest oksijen radikal zincirlerini kıran ve serbest oksijen radikallerini yakalayan C vitamini, E vitamini, polifenoller, bilirubin ve ürik asit gibi bileşiklerdir (95).

2.5.3. Endojen Antioksidanlar

2.5.3.1. Endojen Enzimatik Antioksidanlar

2.5.3.1.1. Süperoksit Dismutaz Enzimi

Süperoksit dismutaz, vücutta genel bir varlığı olan ve süperoksitin bozulmasını katalize eden bir enzimdir. Bu reaksiyonun bir yan ürünü olarak, serbest radikallerin neden olduğu yaralanmanın iletilmesine yardımcı olan hidrojen peroksit üretilir. İnsan vücudu, hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi inanılmaz sayıda reaktif oksidan üretir. Hidroksil radikali, bitişik hücrelerin tahrip olmasına neden olan doku için en yıkıcı olanıdır. SOD enziminin üç çeşidi vardır. Baskın bakır-çinko içeren enzimler sitoplazmada bulunurken manganez SOD mitokondride bulunur. Üçüncü bir tip hücre dışı olarak bulunur (96).

2.5.3.1.2. Glutasyon

Glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz, antioksidan görevi gören enzimlerdir. İndirgenmiş glutasyon formu doğası gereği savunma amaçlıdır. Oksitlenmiş form ise koruyucu değildir. Redükte glutasyon, hücre içinde üretilen hidrojen peroksiti nötralize etmeye yardımcı olur (97). Bu enzimler, oksidatif stresin artmasını önlemede anahtar roledirler (98). Glutasyonun tekrarlanan bu oksidasyonu ve indirgenmesi, onu bir serbest radikal temizleyici yapar (99).

2.5.3.1.3. Katalaz

Katalaz, hidrojen peroksitin oksijene ve suya dönüşümü için katalizör görevi gören bir antioksidan enzimdir. Hücre içi olarak bulunan hidrojen peroksitin etkisini

yok eder. Sitoplazmada bulunan kesin katalaz miktarı değerlendirilemez çünkü çoğu doku manipulasyonu sırasında kaybolur (100).

2.5.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

2.5.3.2.1. E Vitamini

E vitamini (alfa-tokoferol) hemen hemen tüm hücre zarlarında bulunur, ancak zara bağlı E vitamininin ana deposu, elektron taşıma sisteminin yeri olan iç mitokondriyal zarda bulunur (101).

E vitamini, hidroksil radikali ve peroksi radikali ile süperoksitlerle direkt olarak reaksiyona girebilir. Önemli bir endojen ve eksojen antioksidan olarak hücre membranının bütünlüğünün korunması α -tokoferolün esas görevlerindendir (102).

2.5.3.2.2. C Vitamini

Suda çözünebilen ve hücrenin sitozolik bölümünde bulunan C vitamini (askorbik asit), oksidatif stres sırasında hücre zarında oluşan E vitamini radikallerine elektron donörü görevi görür (103).

2.5.3.2.3. β -Karoten

A vitamini ön maddesi olan beta karoten, serbest radikal reaksiyonlarına katılarak zararlı hidrojen peroksitlerin oluşum hızını azaltmalarıyla antioksidan görevi görürler (104).

2.6. Kurkumin

Kurkumin, Curcuma Longa (zerdeçal) adlı Hint safran kökünden üretilen ve özellikle Güneydoğu Asya'da gıda maddelerinde renklendirici ve baharat olarak kullanılan bir polifenol bileşiğidir. Keto ve enol formları vardır. Köri baharatının ana maddesidir. Sarı-turuncu bir maddedir ve suda neredeyse çözünmez. Keton, aseton, kloroform gibi maddeler içinde çözülebilir (105).



Şekil 11. Hint Safranı ve Kurkumin (177)

Kurkumin, literatürde sarı renkli ve oldukça lipofilik bir pigment olan curcuma longa (zerdeçal) ' dir. Halk arasında safran veya zerdeçal olarak bilinir. Özellikle Çin ve Hint geleneksel tıbbında gastrointestinal hastalıklar, cilt ve yara iyileşmesi için oral ve topikal olarak kullanılmıştır. Antioksidan etkinin kalp, böbrek, karaciğer, beyin dokusu hasarını ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde antioksidan etkisinin yanı sıra antidiyabetik, antikanserojenik, antibakteriyel, antiviral, anti-inflamatuvar, antimutajenik ve analjezik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (106).

Hindistan ve birçok Asya ülkesinde, özellikle yara bakımı ve cilt hastalıklarında alternatif bir tıbbi tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ağızdan alınan kurkuminin yaklaşık %75'i ke de elimine olur, geri kalanı idrarla atılır (107).

Kurkumin suda çözünmez olduğundan, hücre zarının, endoplazmik retikulumun ve nükleer membranın hidrofobik ceplerine yerleşir. Hücre zarından kolayca geçer, sitoplazmaya girer ve orada birikir. Sistemik dolaşımda neredeyse hiç yoktur (108).

Nanokurkuminin suda çözünürlüğü ve biyoyararlanımı doğal kurkumine göre daha yüksektir. Toksikasyon durumlarında karaciğer fonksiyon testlerini, böbrek foksiyon parametrelerini, lipid peroksidasyonunu, lipid profillerini ve antioksidan elemanlarını ve doku histolojisini doğal kurkumine göre daha iyi korur (109).

Bağırsaklardan emilim sırasında, önce metaboliti tetrahidrokurkumin'e dönüşür. Tetrahidrokurkumin dolaşım yoluyla periferik dokulara dağıtılır. Karaciğerde glukuronidasyon işleminden sonra safra yoluyla atılır (110).

Kurkumin'in klinik etkileri: Antioksidan, apoptotik / antiapoptotik, antikanserojen ve antimetastatik, antianjiogenetik, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, antitrombotik, nöroprotektif, yara iyileşmesini düzenleyici, antibakteriyel, antifungal ve antiviral etki olarak sayılabilir (111-116).

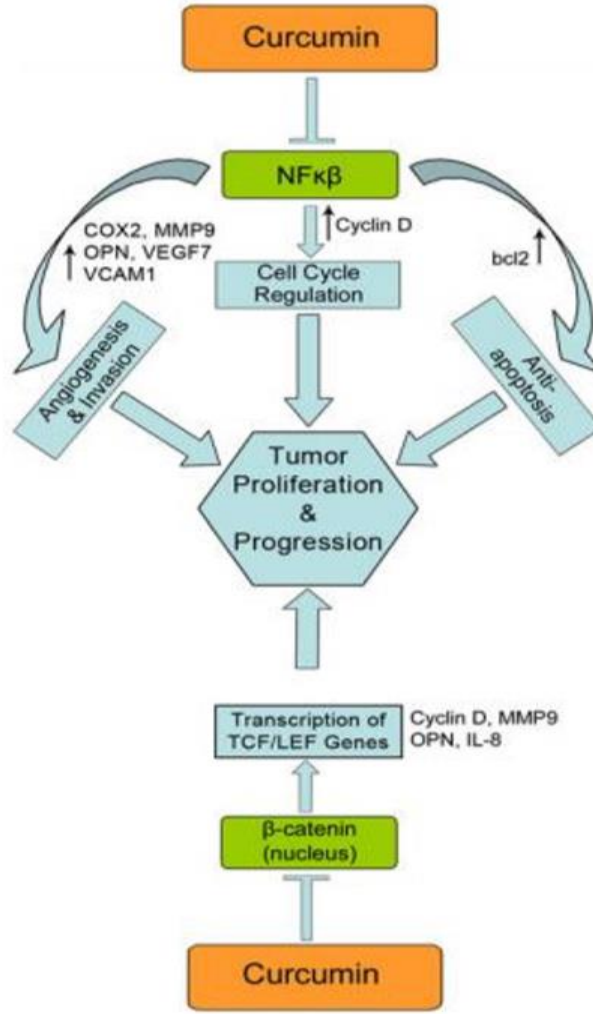
Kurkumin; katalaz, superoksid dismutaz ve superoksid dismutaz enzimlerini aktive ederek lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Böylelikle serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden hücreler korunmaktadır (111).

Antioksidan etkisi olan kurkumin; IL-1b, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ vb. proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterir. Bu özelliği ile multipl skleroz, tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılabilmektedir (112).

Granülasyon dokusu oluşumunu, yara kasılmasını ve epitelizasyonunu arttırdığı için yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunur. Bu etki sayesinde zerdeçal, Hindistan'da ve Uzak Doğu ülkelerinde cilt hastalıklarında geleneksel bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (113, 114).

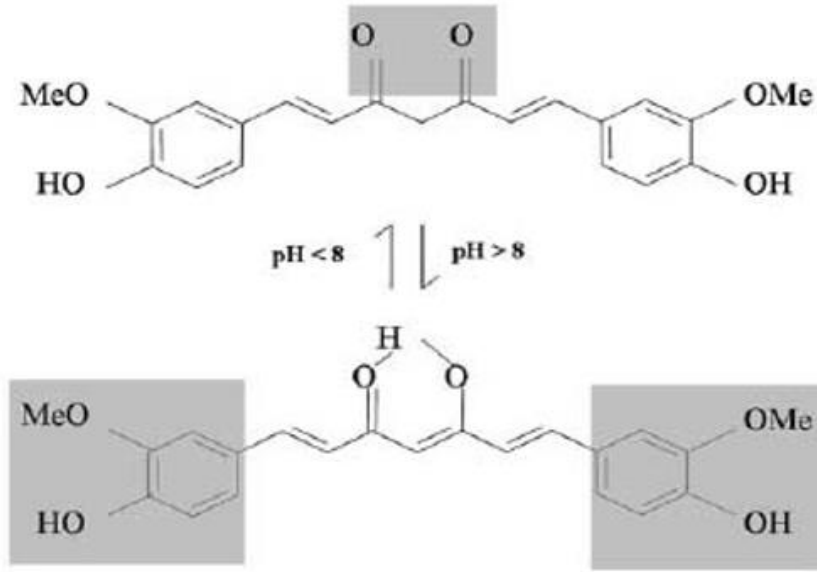
Kurkumin'in, sağlıklı hücreleri etkilemeden tümör hücrelerinde apoptozu indükleyerek antikanserojenik bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Kanserojen hücrelerde Bcl-2, siklin-D1, IL-6, siklooksijenaz 2, MMP-9 üretimini azaltır, doza bağımlı bir şekilde JAK ve STAT fosforilasyonunu azaltır, kaspaz enzimlerini aktive eder ve bu yollarla apoptozu indükler (115, 116).

Kurkumin, inflamasyonu uyaran NF-kB aktivitesini baskılayarak tümör hücresi oluşumu riskini azaltır ve COX-2 enzimi ve araşidonik asit üretimini azaltır. Kurkumin; MMP-9, VEGF7 ve VCAM1 gibi sitokinlerin üretimini inhibe ederek anti anjiyogenetik etkisi ile antikarsinojenik etkiye de katkıda bulunur (116-118). Ayrıca, kurkuminin ateroskleroz gelişimi üzerinde önleyici bir etkiye sahip olduğu ve kan plazmasındaki kolesterol, özellikle LDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğu kanıtlanmıştır (119).



Şekil 12. Kurkumin'in COX-2 ve NF-Kb Üzerinden Antitömür Etkisi (116)

Zerdeçal köklerinden 4 çeşit kurkuminoid elde edilir. Bunlar kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin ve siklokurkumindir. Bununla birlikte, kurkumin diğer üç tipe kıyasla en etkili özelliklere sahiptir (120).



Şekil 13. Kurkuminin Kimyasal Formülü (121)

Kurkuminoid (1, bis - (4 hidroksi-3 metoksi fenol) -1,6 heptadien-3,5-Dion, kurkuma tipi turmer (suda çözünür bir peptid), yağlar (örneğin turmeronlar, atlantonlar ve zingiberen) kurkumindir. Kurkuminoidler, kurkuma cinsinden türetilen fenolik bileşiklerdir. Kurkumin, kimyasal yapısı ilk olarak 1910'da karakterize edilen zerdeçal bitkisinin %2-8'ini içeren düşük molekül ağırlıklı bir polifenoldür (122). Kurkumin üzerine yapılan çalışmalar, kurkuminin antioksidan, antikanser, anti-inflamatuar ve antiseptik özelliklere sahip olduğunu bildirmiştir (120).

Kurkumin -O₂., (.OH) ve nitrojen dioksi (NO₂) radikallerinne karşı güçlü bir antioksidandır (123). Kurkuminin, lipid peroksidasyonunu, lipid bozulmasını ve sitolizi önleyerek böbrek hücrelerini oksidatif strese karşı koruduğu gösterilmiştir (124).

Diyete kurkumin eklenmesinin Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır (125). Kurkumin, fokal serebral iskemili bir sıçan modelinde önemli bir nöroprotektif etki göstermiş. Lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, endojen antioksidan savunma enzimlerini artırarak ve ONOO- oluşumunu azaltarak bu etkiyi elde etmiştir (126).

Çalışmalar, kurkuminin güçlü bir anti-kanser ajanı olduğunu, kanser başlangıcının baskılanmasına katıldığını ve tümör dokusu oluşumunu azalttığını bildirmiştir. Deri, meme bezi, ağız, özofagus, kolon, duodenum, mide, bağırsak, kolon, böbrek, prostat, akciğer ve karaciğer dokularında tümör oluşumunu bastırır. Kurkumin'in kanser koruyucu yeteneği doza bağımlıdır. Klinik çalışmalarda, kurkumin, kanserin erken evresindeki hastalara 12 g / gün dozunda uygulanır. Bu tedavi, 8 g / gün dozuna kadar sitotoksikite göstermez, ancak 8 g ve üzeri ise, ilaç hacmi hastalar için kabul edilemez hale gelir (127-130).



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden elde edilen yaklaşık 300 gr ağırlığındaki toplamda 40 adet Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan 4 grup oluşturularak yapılmıştır. Gruplar;

- 1. Grup:** Kontrol grubu(10 adet)
- 2. Grup:** İrinotekan grubu (IR)(10 adet)
- 3. Grup:** İrinotekan grubu(IR)+ Curcumin(Cr) grubu(10 adet)
- 4. Grup:** Curcumin(Cr) grubu(10 adet)

Kontrol grubu sıçanlarına kesim gününe kadar gün aşırı gavaj yoluyla 1 ml sıvı yağ ve haftada bir defa olmak üzere toplam 4 doz olacak şekilde intraperitoneal (i.p) yoldan 0.5 ml serum fizyolojik (SF) verildi. İrinotekan grubu sıçanlara ise IR, SF içerisinde çözülerek haftada bir defa olmak üzere 10 mg/kg dozda intraperitoneal (i.p) yoldan verildi. Kurkumin grubundaki sıçanlara da sıvı yağ içerisinde çözülmüş olan Cr maddesi, 1 ay boyunca gün aşırı olacak şekilde 100 mg/kg dozlarda gavaj yoluyla uygulandı. IR+Cr grubundaki sıçanlara ise bu iki madde birlikte verildi. Biyokimyasal değerlendirme olarak hücrenin antioksidan düzeyini değerlendirebilmek için TBARS ve antioksidan enzimlerin seviyeleri (SOD, CAT, GSH, GPx) ölçüldü.

3.1. Histolojik İncelemeler

Çalışmanın sonunda ketamin/ksilazin anestezisi altında sıçanlardan karaciğer ve böbrek doku örnekleri histolojik değerlendirmeler için alındı. Histopatolojik incelemeler için alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit edilen dokulara rutin doku takip işlemleri uygulandı ve doku örnekleri parafin bloklar içine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Histolojik olarak ışık mikroskopik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemi kullanıldı. Kesitler Leica DFC 280 Işık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz sistemi kullanılarak incelendi ve fotoğraflandı.

3.2. Histolojik İnceleme İçin İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 13 ve MedCalc programı ile yapıldı. Tüm grupların ortalama değerleri nonparametrik Kruskal- Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklılığın önemli olup olmadığı Mann–Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılarak değerlendirildi. Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (SE) olarak ifade edildi ve $p < 0.0001$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. Biyokimyasal Yöntemler

1 aylık çalışma sonrası sıçanlardan elde edilen karaciğer ve böbrek dokularında SOD, CAT, GPx, GSH ve TBARS düzeyleri değerlendirilinceye kadar bu örnekler -20°C 'de muhafaza edildi.

3.4. Homojenat Hazırlanması

Elde edilen karaciğer ve böbrek dokuları derin dondurucudan alınıp tartıldıktan sonra cam tüplere koyuldu. Üzerlerine 1/10 (g/h) oranında dilüe edilmiş şekilde %1,15'lik potasyum klorür eklenerek ardından soğukluğu muhafaza edilebilecek şekilde cam-teflon homojenizatöründe dakikada 18.000 devir hızda, yaklaşık 3 dakika homojenizasyonu sağlandı. Hazırlanan homojenatlarda doku MDA tayini yapılarak geriye kalan homojenat $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 45 dakika boyunca 3500 rpm' de santrifüj edilip süpernatant elde edildi. Elde edilen süpernatantda GSH ve protein düzeyiyle birlikte GSH-Px ve CAT enzim aktivitesi ölçüldü. Kalan süpernatanta kloroform/etanol (3/5,h/h) karışımından oluşturulmuş ayıraç 1/1 (h/h) oranında eklendi ve vorteks kullanılarak karıştırıldı. Sonrasında 45 dakika boyunca 3500 rpm'de santrifüj edildi. Üstünde kalan kloroform/etanol fazında SOD enzim aktivitesinin ve protein düzeylerinin ölçümleri tekrar yapıldı.

3.5. Malondialdehit (MDA) Düzeyleri Ölçümü

Dokuların MDA düzey tespiti spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark'ın (131) önerdiği metoda uygun olarak yapıldı. MDA düzeyi tespiti; aerobik şartlarda ve pH 3,5 olacak şekilde, doku homojenatlarının kaynar benmari içinde bir saat boyunca inkubasyonu gerçekleştirildikten sonra, lipid peroksidasyonun ikincil ürünü olan MDA'nın TBA ile reaksiyon vermesi ile oluşan pembe renkli kompleksin 530 nm'de

spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Sonuçlar plazma için nmol/ml, doku için ise nmol/g olarak tanımlanır.

3.6. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü

Karaciğer ve böbrek dokusu SOD enzim aktiviteleri Sun ve ark'ın (132) tavsiye ettikleri metodla yapıldı. SOD enzim aktivitesi tayini; ksantin / ksantin oksidaz sistemi ile elde edilmiş olan süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesiyle yapılır. Ortaya çıkan süperoksit radikalının NBT'yi indirgemesi ile elde edilen renkli formazonun spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır ve 540 nm'de maksimum düzeylerde absorbanans verir. Ortamda SOD olmadığı zaman indirgenme gerçekleşeceği için mavimsi bir renk meydana gelir. Ortamda SOD enzimi varlığında indirgenme olmayacağı için mavimsi renk meydana gelmez ve enzimin aktivitesinden dolayı daha açık bir renk oluşmaktadır.

3.7. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçümü

Katalaz enzimi, katalitik aktiviteyle H_2O_2 'yi dekompozasyonla H_2O ve O_2 'ye çevirir. Dokulardaki CAT enzim aktivitesi tayini Aebi'nin (133) uyguladığı metod yardımıyla yapıldı. Hidrojen peroksit, 250 nm dalga boyunda maksimum absorbanans meydana getirir. Ortama eklenen H_2O_2 'nin CAT enziminin yardımıyla parçalanması, ultraviyole spektrumunda bir absorbanans azalması ile takip edilebilir. Absorbanstaki bu azalma, enzimin aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3.8. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesinin Ölçümü

Glutasyon peroksidaz enzimi, redükte glutasyonun yardımıyla H_2O_2 'nin H_2O 'ye dönüşümünü sağlayan bir enzimdir. Karaciğer ve böbrek dokusundaki GSH-Px aktivitesinin ölçümü Beutler'in (134) tavsiye ettiği yöntemle yapıldı. GSH-Px enzimi tayini; H_2O_2 'nin varlığında GSH'den okside glutasyon (GSSG) oluşumunu katalize eder. H_2O_2 'nin bulunduğu ortamlarda GSH-Px'in meydana getirdiği GSSG; glutasyon redüktaz ve NADPH enzimlerinin yardımı ile tekrar GSH'a dönüşümü sağlanır. GSH-Px aktivitesi ölçümü, in vitro ortamında NADPH'ın $NADP^+$ 'ya dönüşümü ile optik dansitesinde ortaya çıkan absorbanans farkının 350 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanır.

3.9. Redükte Glutasyon (GSH) Ölçümü

Dokuların GSH aktivitesi Ellman'ın (135) uyguladığı ditiyonitrobenzoik asit ile geri çevrim yöntemine göre tespit edildi. 5,5'-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit)(DTNB), sülfhidril bileşikleri ile redükte edilerek disülfid bir bileşik olan sarı renkli kompleks oluşturur. Bu sarı renkli kompleks optik dansite 410 nm dalga boyunda ölçülerek GSH aktivitesi tayini yapılır.

3.10. Protein Ölçümü

Homojenat ve süpernatandaki protein miktarının ölçümü Lowry ve ark'ın (136) önerdikleri metoda göre yapıldı. Alkali ortamda bakır iyonu (Cu^{++}) proteinlerdeki peptid bağları ile bir kompleks oluşturur ve Cu^{+} 'e indirgenir. İndirgenmiş bakır ve proteinlerin yan zicirlerinde yer alan Tyr, Trp ve Cys aminoasitleri Folin-Fenol reaktifini indirgeyerek renk oluşumuna neden olur. Oluşan rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve 660 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

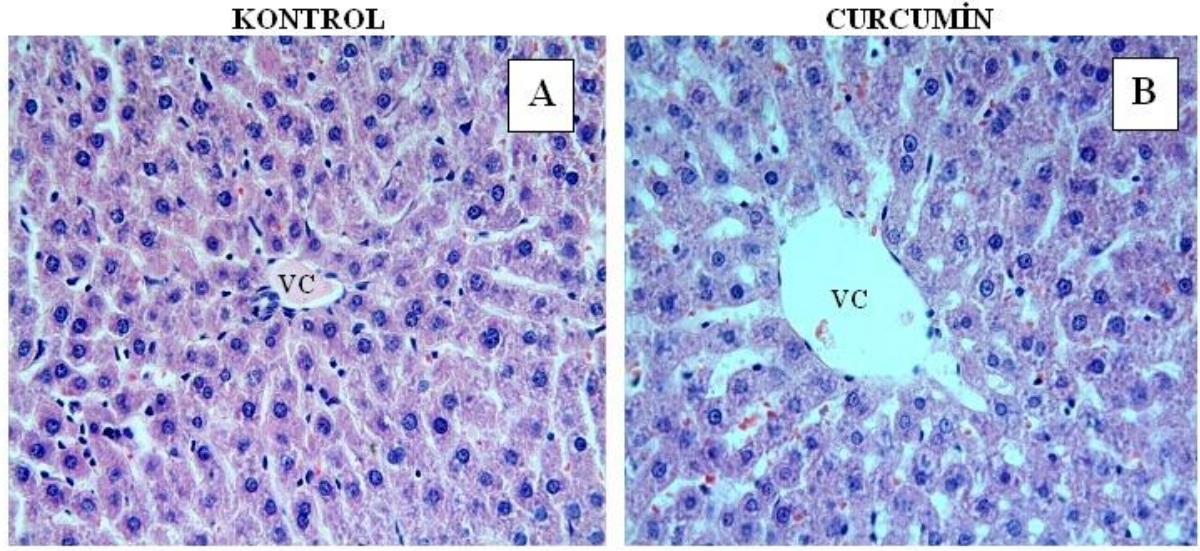
3.12. Biyokimyasal Analizler İçin İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler yapmak için 'SPSS Windows 12.0' programından faydalanıldı. Normallik testi yapılarak elde edilen verilerin non-parametrik test varsayımlarına uyması hasebiyle grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanıldı. Önemlilikler, Post-Hoc Duncan testiyle ikili karşılaştırmalar yapılarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi. $p < 0.01$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Işık Mikroskopik Bulgular

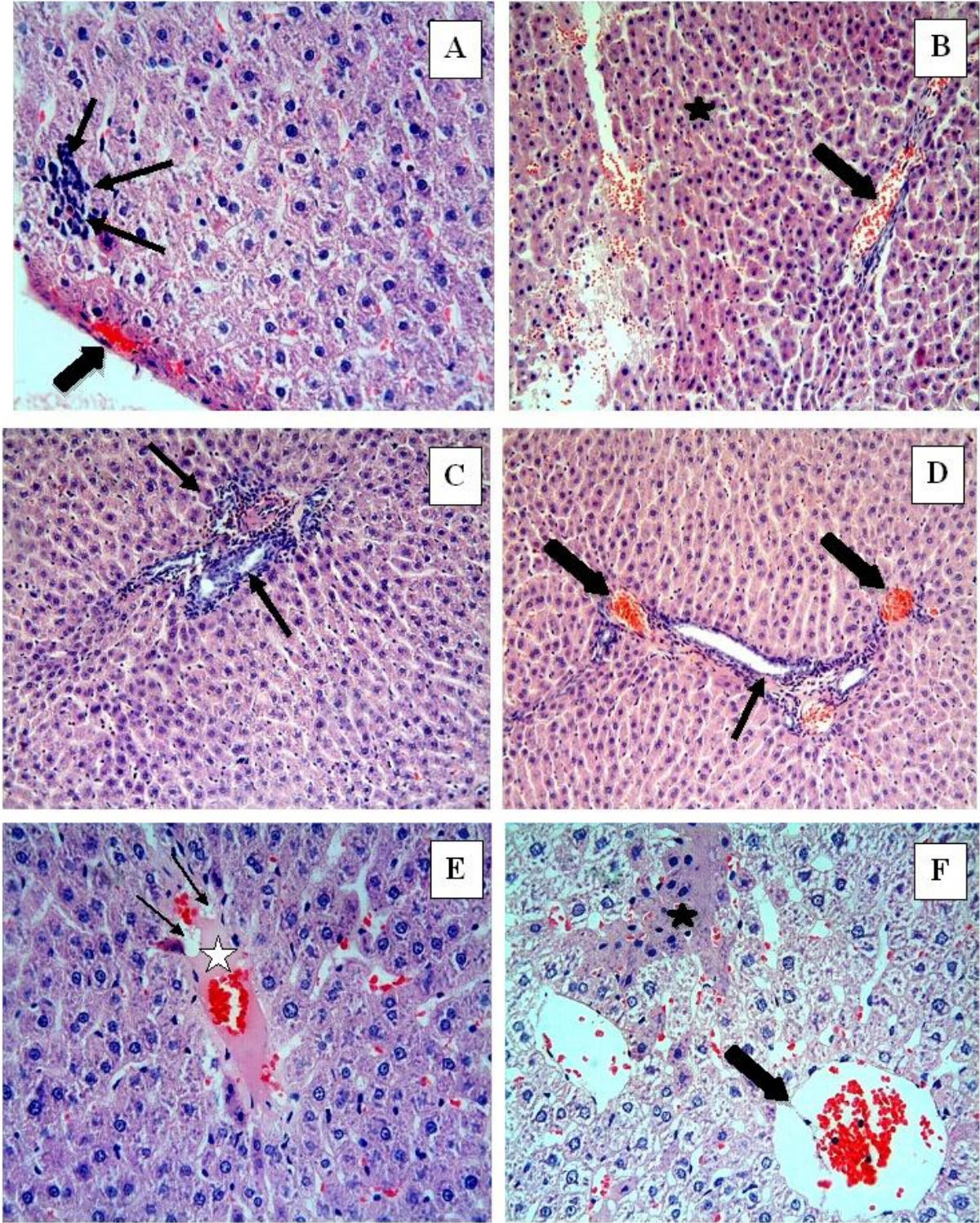
Kontrol (Şekil 14A,17A) ve Curcumin (Şekil 14B,17B) grubunu oluşturan sıçanların karaciğer (Şekil 14A, 14B) ve böbrek (Şekil 17A, 17B) doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi. IR grubunda karaciğer dokusunda glisson kapsülünde konjesyon (Şekil 15A), mononükleer hücre infiltrasyonu (Şekil 15A,C,D), eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatositler (siyah yıldız) (Şekil 15B,F), vasküler konjesyon (siyah kalın oklar) (Şekil 15B,D,F), hemoraji (Şekil 15B), vakuolizasyon (siyah ince oklar) (Şekil 15E), ödem (beyaz yıldız) (Şekil 15E) ve sinüzoidal dilatasyon (Şekil 15F) olduğu gözlemlendi. IR + Curcumin grubunda (Şekil 16A,B,C) ise karaciğer dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Az miktarda vasküler konjesyon (siyah ok) (Şekil 16A,B), mononükleer hücre infiltrasyonu (siyah yıldız) (Şekil 16B,C) olduğu tespit edildi. IR grubu böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (Şekil 18A,C,D), vasküler konjesyon (beyaz oklar) (Şekil 18B,C), ödem (beyaz yıldız) (Şekil 18B), hemoraji (siyah yıldızlar) (Şekil 18A,D,F), glomerüler dejenerasyon (siyah ince oklar) (Şekil 18E) ve tübül lümenine dökülme (Şekil 18F) olduğu gözlemlendi. IR + Curcumin grubunda (Şekil 19A, B,C) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma (Şekil 19A,B), ödem (beyaz yıldız) (Şekil 19B), vasküler konjesyon izlendi.



Şekil 14. Kontrol ve Curcumin Grubu.

Kontrol (A) ve Curcumin (B) grubuna ait karaciğer dokusu normal histolojik görünümde izlendi. A, B: H-E; X40.

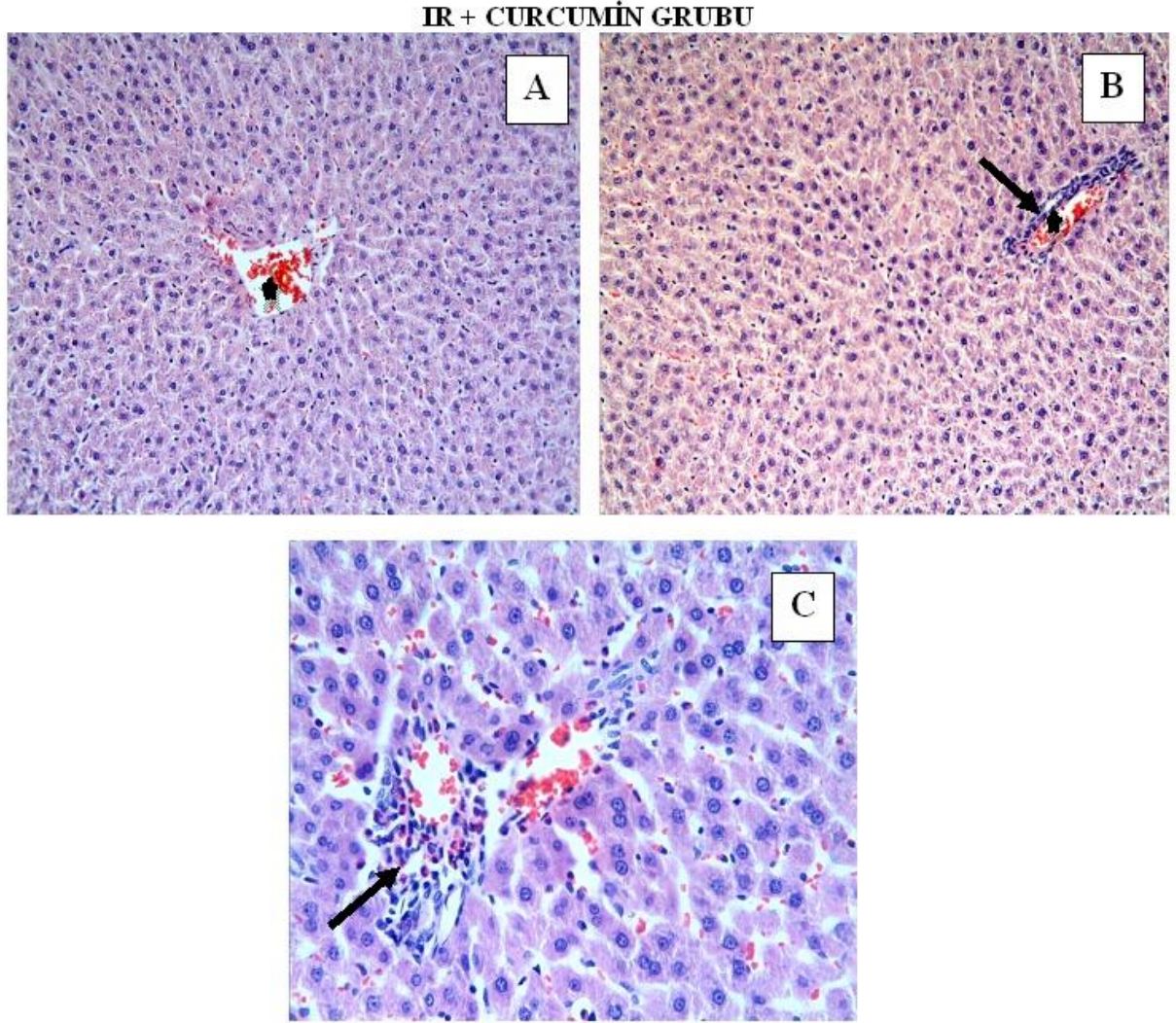
IR GRUBU



Şekil 15. IR Grubu.

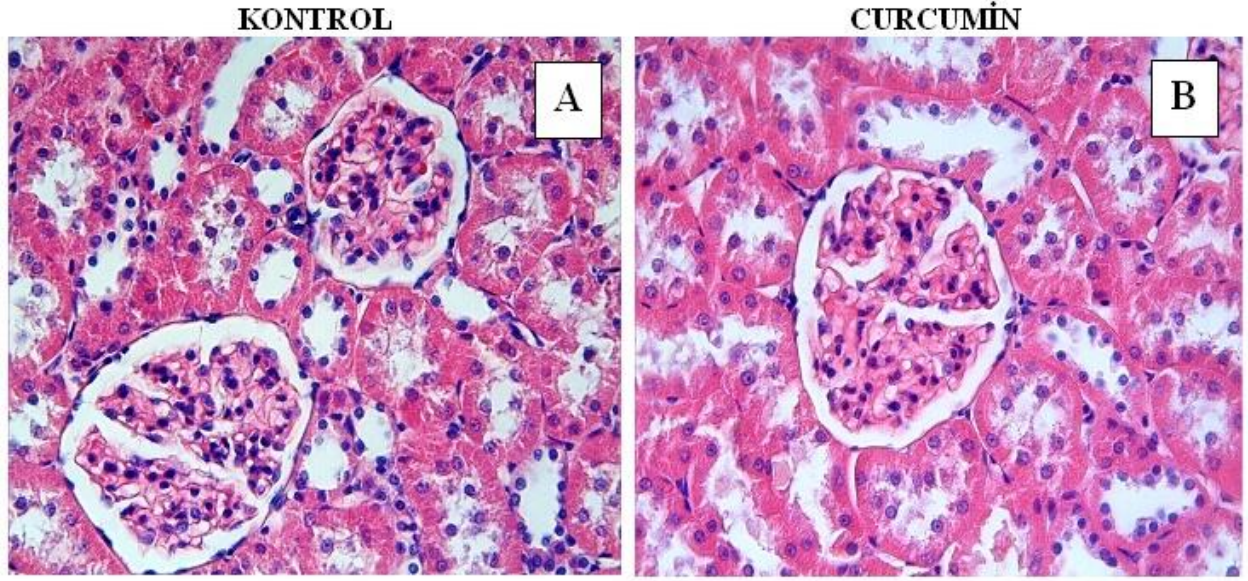
Karaciğer dokusunda glisson kapsülünde konjesyon (siyah ok) (A), mononükleer hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (A,C,D), eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu

hepatositler (siyah yıldız) (B,F), vasküler konjesyon (siyah kalın oklar) (B,D,F), hemoraji (ok) (B), vakuolizasyon (siyah ince oklar) (E), ödem (beyaz yıldız) (E) ve sinüzoidal dilatasyon (F) olduğu gözlemlendi. A,E,F: H-E; X40, B,C,D: H-E; X20.



Şekil 16. IR + Curcumin Grubu.

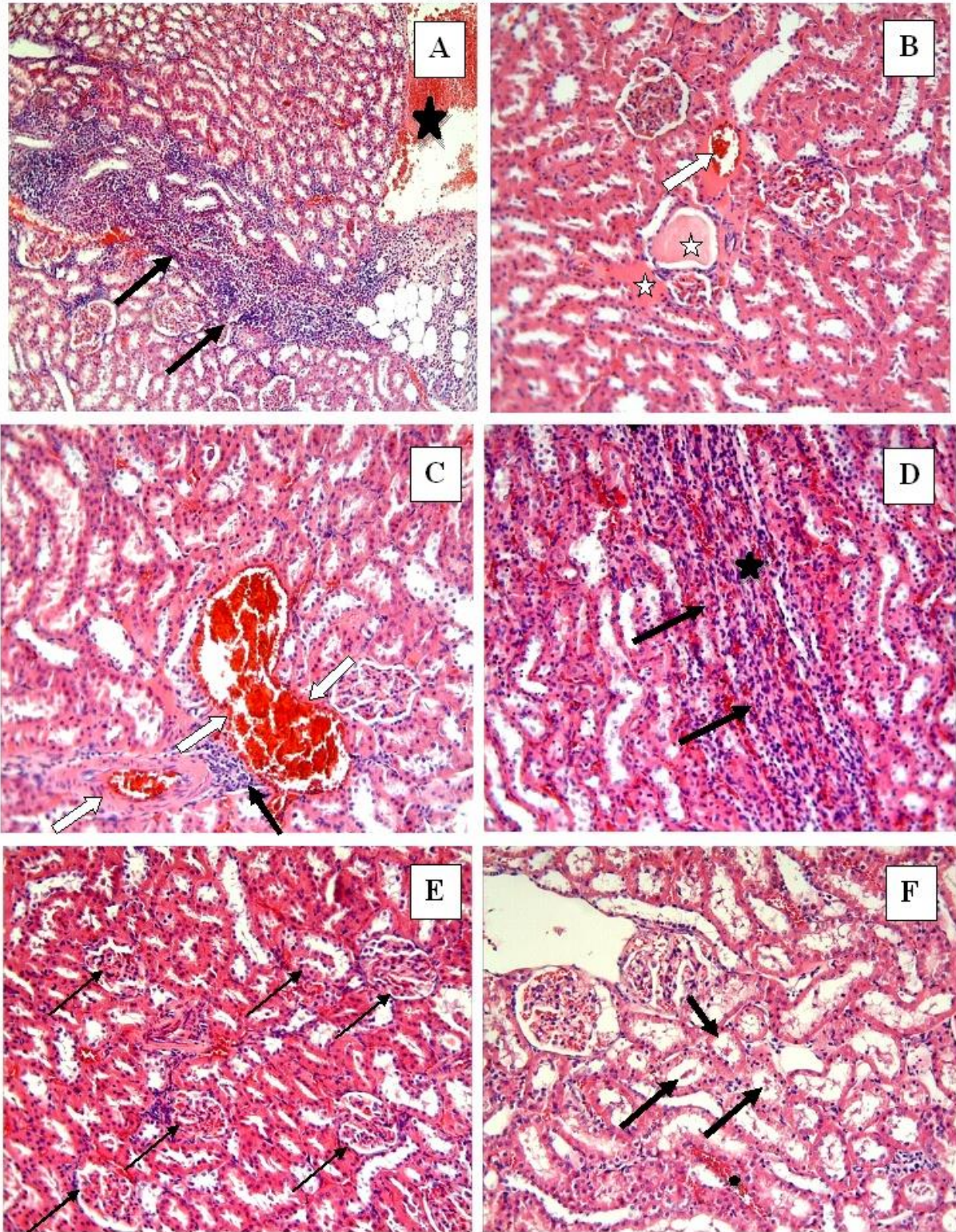
IR + Curcumin grubunda karaciğer dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Az miktarda vasküler konjesyon (siyah ok) (A,B), mononükleer hücre infiltrasyonu (siyah yıldız) (B,C) izlendi. A, B: H-E; X20, C: H-E; X40.



Şekil 17. Kontrol ve Curcumin Grubu.

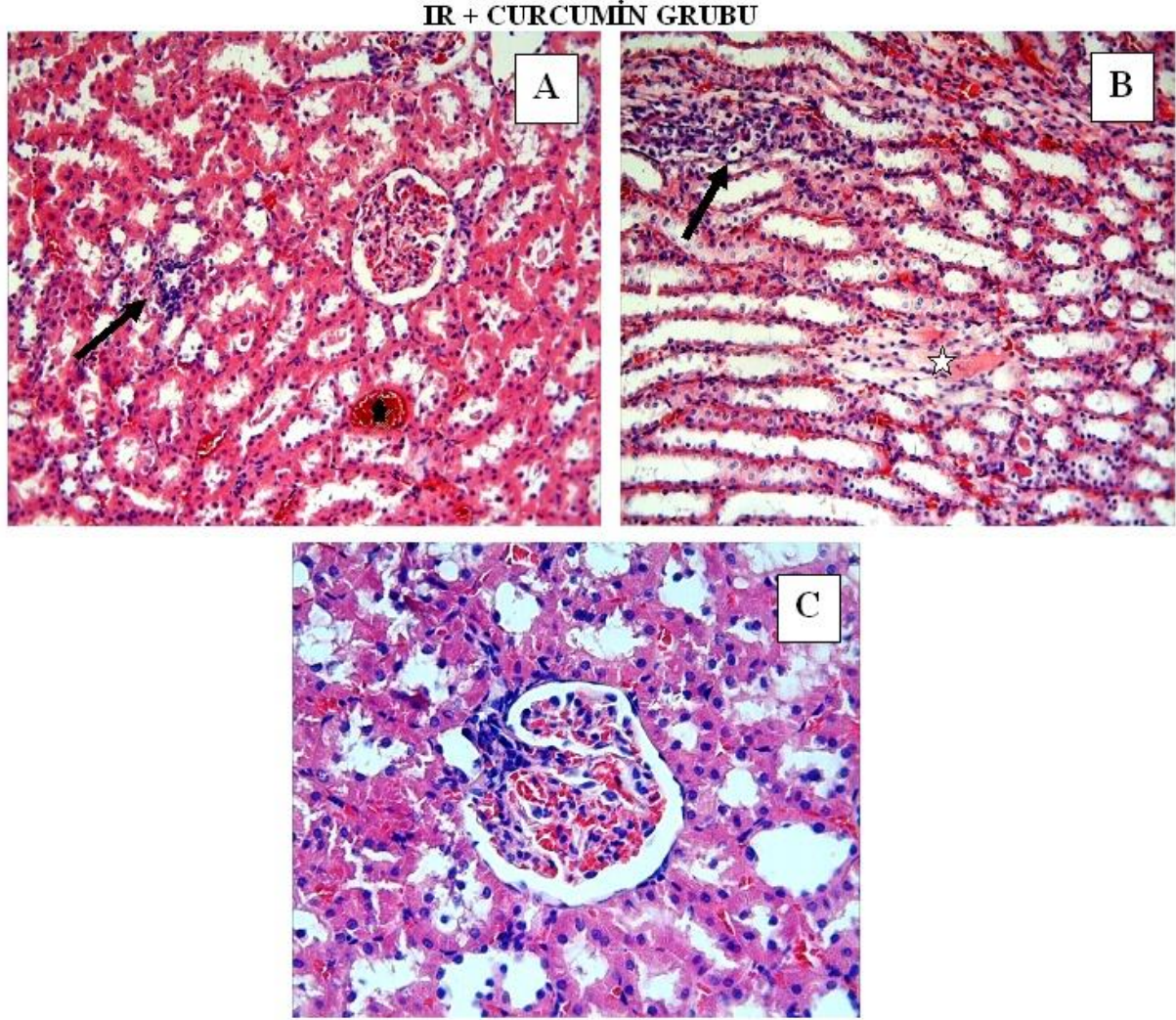
Kontrol (A) ve Curcumin (B) grubuna ait böbrek dokusu (böbrek tübüleri ve glomerüller) normal histolojik görünümde izlendi. A, B: H-E; X40.

IR GRUBU



Şekil 18. IR Grubu.

IR grubu böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (A,C,D), vasküler konjesyon (beyaz oklar) (B,C), ödem (beyaz yıldız) (B), hemoraji (siyah yıldızlar) (A,D,F), glomerüler dejenerasyon (siyah ince oklar) (E) ve tübül lümenine dökülme (F) olduğu gözlemlendi. A: H-E; X10, B,C,D,E,F: H-E; X20.



Şekil 19. IR + Curcumin Grubu.

IR + Curcumin grubunda (A, B,C) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma (A,B), ödem (beyaz yıldız) (B), vasküler konjesyon izlendi. A,B: H-E; X20, C: H-E; X40.

Tablo 5. İrinotekanın Neden Olduğu Hasar Üzerine Curcuminin Karaciğer ve Böbrekte İyileştirici Etkileri. (ort±SEM n=7)

GRUPLAR	Karaciğer	Böbrek
Kontrol	0,65 ± 0,09 ^a	0,42 ± 0,08 ^a
IR	2,23 ± 0,19 ^b	2,32 ± 0,17 ^b
Curcumin	1,60 ± 0,10 ^a	1,77 ± 0,09 ^a
IR +Curcumin	0,88 ± 0,18 ^c	0,85 ± 0,17 ^c

Aynı sütundaki a,b,c küçük harfleri gruplar arasındaki farklılıkları göstermektedir(P<0.0001).

Kontrol ve kurcumin grubunu oluşturan sıçanların karaciğer ve böbrek doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi. IR grubunda karaciğer dokusunda glisson kapsülünde konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatositler, vasküler konjesyon, hemoraji, vakuolizasyon, ödem ve sinüzoidal dilatasyon olduğu gözlemlendi. IR + Curcumin grubunda ise karaciğer dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Az miktarda vasküler konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu tespit edildi. IR grubu böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ödem, hemoraji, glomerüler dejenerasyon ve tübül lümenine dökülme olduğu gözlemlendi. IR + Curcumin grubunda böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma, ödem, vasküler konjesyon izlendi.

4.2.Biyokimyasal Bulgular

TBARS, SOD, CAT, GSH ve GPx düzeylerine ait değerler Tablo 6. ve 7.'de verilmiştir. Bu çalışma sonucunda irinotekan verilen sıçanlarda oksidatif hasarın bir göstergesi olan TBARS düzeyinin kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edilmekle beraber artışın karaciğer dokusunda böbrek dokusuna oranla daha belirgin olduğu saptandı. Kurcumin tedavisinin irinotekanın neden olduğu TBARS artışında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı ve irinotekan+curcumin grubundaki TBARS düzeyinin kontrol grubunun değerlerine

yaklaştığı belirlendi. Sadece irinotekan verilen grupla, kontrol ve irinotekan+curcumin grubu arasında rakamsal farklılıklar görülerek istatistiksel olarak anlamlı değişimlerin olduğu saptandı. İrinotekan uygulamasının antioksidan savunma sistemi elemanları olan GSH, SOD, GPx ve CAT karaciğer ve böbrek doku düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmaya neden olduğu tespit edildi. Buna karşın kurkumin uygulamasının hem karaciğer hem de böbrek doku GSH, CAT, GPx ve SOD düzeylerinde irinotekana bağlı olan azalmayı normal değerlere yaklaştırdığı belirlendi. Ve bu değişimlerin tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 6. Sıçanların Böbrek Dokusunda SOD, TBARS, CAT, GSH ve GPx Düzeyleri (Ortalama±SD)

	SOD	TBARS	CAT	GSH	Reduced GPx
Böbrek	mg/protein	nmol/g doku	k/mg protein	nmol/ml	U/mg protein
Kontrol	45,71±3,07 ^{bcd}	5,62±0,20 ^c	0,79±0,009 ^{bcd}	87,15±5,19 ^{bcd}	133,17±39,63 ^b
Irinotekan	22,74±2,04 ^{acd}	6,12±0,82 ^c	0,47±0,005 ^{acd}	67,83±3,15 ^a	57,48±5,27 ^{acd}
Curcumin	38,04±3,55 ^{abd}	4,38±0,47 ^{abd}	0,065±0,007 ^{ab}	73,24±6,24 ^a	122,63±11,79 ^b
IR+CUR	31,65±2,62 ^{abc}	5,21±0,52	0,060±0,008 ^{ab}	71,62±4,14 ^a	94,27±17,85 ^{abd}

GSH: Glutasyon; CAT: Katalaz; SOD: Süperoksit Dismutaz; Reduced GPx: Glutasyon Peroksidaz; TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler

İrinotekan kullanımının böbrek dokusunda SOD oluşturma seviyesinin diğer gruplarla karşılaştırılmasına bakıldığında irinotekan kullanımında SOD düzeyi 22,74 ±2,04 iken kontrol grubunda bu düzey 45,71±3,07 (p<0,005), kurkumin kullanılan grupta 38,04±3,55 (p<0,05), IR+CUR grubunda bu düzey 31,65±2,62 olarak saptandı (p<0,05). Böbrek dokusunda SOD oluşumu üzerinde irinotekan kullanımının diğer gruplar ile arasında anlamlı farklılık izlendi.

Kurkumin kullanımının böbrek dokusunda SOD oluşturma seviyesinin diğer gruplarla karşılaştırılmasına bakıldığında curcumin kullanımında SOD düzeyi 38,04±3,55 iken kontrol grubunda bu düzey 45,71±3,07 (p<0,005), irinotekan kullanılan

grupta $22,74 \pm 2,04$ ($p < 0,001$), irinotekan+cur grubunda bu düzey $31,65 \pm 2,62$ olarak saptandı ($p < 0,05$). Böbrek dokusunda SOD oluşumu üzerinde kurkumin kullanımının diğer gruplar ile arasında anlamlı farklılık izlendi.

IR+CUR kullanımının böbrek dokusunda SOD oluşturma seviyesinin diğer gruplarla karşılaştırılmasına bakıldığında IR+CUR kullanımında SOD düzeyi $31,65 \pm 2,62$ iken kontrol grubunda bu düzey $45,71 \pm 3,07$ ($p < 0,005$), irinotekan kullanılan grupta $22,74 \pm 2,04$ ($p < 0,001$), kurkumin grubunda bu düzeyi $38,04 \pm 3,55$ olarak saptandı ($p < 0,05$). Böbrek dokusunda SOD oluşumu üzerinde IR+CUR kullanımının diğer gruplar ile arasında anlamlı farklılık izlendi.

İrinotekan kullanımının böbrek üzerinde TBARS oluşumunun diğer gruplarla ilişkisi incelendiğinde; IR'de bu düzey $6,12 \pm 0,82$ iken kontrol grubunda $5,62 \pm 0,20$ ($p > 0,05$), CUR kullanılan grupta $4,38 \pm 0,47$ ($p < 0,05$), IR+CUR grubunda ise $5,21 \pm 0,52$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Bu değerlere bakıldığında IR ile CUR kullanımı arasında böbrekte TBARS artışı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

CUR kullanımının böbrek üzerinde TBARS oluşumunun diğer gruplarla ilişkisi incelendiğinde; CUR de bu düzey $4,38 \pm 0,47$ iken kontrol grubunda $5,62 \pm 0,20$ ($p < 0,05$), IR kullanılan grupta $6,12 \pm 0,82$ ($p < 0,001$), IR+CUR grubunda ise $5,21 \pm 0,52$ olarak saptandı ($p < 0,05$). Bu değerlere bakıldığında CUR ile diğer gruplar arasında TBARS artışı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

IR+CUR kullanımının böbrek üzerinde TBARS oluşumunun diğer gruplarla ilişkisi incelendiğinde IR+CUR de bu düzey $5,21 \pm 0,52$ iken kontrol grubunda $5,62 \pm 0,20$ ($p > 0,05$), IR kullanılan grupta $6,12 \pm 0,82$ ($p > 0,05$), CUR grubunda ise $4,38 \pm 0,47$ olarak saptandı ($p < 0,05$). Bu değerlere bakıldığında IR+CUR ile CUR kullanımı arasında TBARS artışı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

IR kullanımının böbrek dokusunda CAT düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırılması yapıldığında IR da $0,47 \pm 0,005$ olan düzey kontrol grubunda $0,79 \pm 0,009$ ($p < 0,05$), CUR kullanılan grupta $0,065 \pm 0,007$ ($p < 0,05$), IR+CUR grubunda ise $0,060 \pm 0,008$ olarak saptandı ($p < 0,05$). Bu değerlere bakıldığında sıçan böbrek dokusu üzerinde CAT düzeyinin IR kullanımının diğer gruplarla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

CUR kullanımının böbrek dokusunda CAT düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırılması yapıldığında CUR da $0,065 \pm 0,007$ olan düzey kontrol grubunda $0,79 \pm 0,009$ ($p < 0,05$), IR kullanılan grupta $0,47 \pm 0,005$ ($p < 0,05$), IR+CUR grubunda ise $0,060 \pm 0,008$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Bu değerlere bakıldığında sıçan böbrek dokusu üzerinde CUR kullanımının sadece kontrol ve IR grubu arasında CAT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

IR+CUR kullanımının böbrek dokusu CAT düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi incelendiğinde IR+CUR grubunda $0,060 \pm 0,008$ iken kontrol grubunda $0,79 \pm 0,009$ ($p < 0,05$), IR kullanılan grupta $0,47 \pm 0,005$ ($p < 0,05$), CUR kullanılan grupta $0,065 \pm 0,007$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Böbrek dokusunda IR+CUR kullanımının sadece kontrol ve IR grubu arasında CAT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

İrinotekan kullanımının sıçan böbrek dokusu üzerinde GSH seviyesinin diğer gruplarla olan karşılaştırılması yapıldığında IR de $67,83 \pm 3,15$ iken kontrol grubunda bu düzey $87,15 \pm 5,19$ ($p < 0,005$), CUR grubunda $73,24 \pm 6,24$ ($p > 0,05$), IR+CUR olan grupta ise $71,62 \pm 4,14$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Değerlerin sonucuna göre böbrek dokusu üzerinde IR kullanımının sadece kontrol grubu ile GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

CUR kullanımının sıçan böbrek dokusu üzerinde GSH seviyesinin diğer gruplarla olan karşılaştırılması yapıldığında CUR grubunda $73,24 \pm 6,24$ iken kontrol grubunda bu düzey $87,15 \pm 5,19$ ($p < 0,005$), IR grubunda $67,83 \pm 3,15$ ($p > 0,05$), IR+CUR olan grupta ise $71,62 \pm 4,14$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Veriler değerlendirildiğinde böbrek dokusu üzerinde CUR kullanımının sadece kontrol grubu arasında GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

CUR+IR kullanımının sıçan böbrek dokusu üzerinde GSH seviyesinin diğer gruplarla olan karşılaştırılması yapıldığında CUR+IR de $71,62 \pm 4,14$ iken kontrol grubunda bu düzey $87,15 \pm 5,19$ ($p < 0,005$), IR grubunda $67,83 \pm 3,15$ ($p > 0,05$), CUR grubunda $73,24 \pm 6,24$ olarak saptandı. ($p > 0,05$) Sonuçlar değerlendirildiğinde böbrek dokusu üzerinde CUR+IR kullanımının sadece kontrol grubu arasında GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

İrinotekan kullanımının böbrek dokusu üzerinde GPx düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi karşılaştırıldığında IR grubunda $57,48 \pm 5,27$ iken kontrol grubunda bu düzey $133,17 \pm 39,63$ ($p < 0,05$), CUR grubunda ise $122,63 \pm 11,79$ ($p < 0,001$), IR+CUR grubunda $94,27 \pm 17,85$ olarak saptandı. ($p < 0,05$) IR kullanımı ile diğer gruplar arasında böbrek dokusu üzerinde GPx düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

Kurkumin kullanımının böbrek dokusu üzerinde GPx düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi karşılaştırıldığında CUR grubunda $122,63 \pm 11,79$ iken kontrol grubunda bu düzey $133,17 \pm 39,63$ ($p > 0,05$), IR grubunda ise $57,48 \pm 5,27$ ($p < 0,001$), IR+CUR grubunda $94,27 \pm 17,85$ olarak saptandı. ($p > 0,05$) CUR kullanımı ve sadece IR grubu arasında böbrek dokusu üzerinde GPx düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

IR+CUR kullanımının böbrek dokusu üzerinde GPx düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi karşılaştırıldığında IR+CUR grubunda $94,27 \pm 17,85$ iken kontrol grubunda bu düzey $133,17 \pm 39,63$ ($p < 0,05$); CUR grubunda ise $122,63 \pm 11,79$ ($p < 0,001$), IR grubunda $57,48 \pm 5,27$ olarak saptandı. ($p < 0,05$) IR+CUR kullanımı ile diğer gruplar arasında böbrek dokusu üzerinde GPx düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

Tablo 7. Sıçanların karaciğer dokusunda SOD, TBARS, CAT, GSH ve GPx düzeyleri (Ortalama $\pm$ SD)

Karaciğer	SOD mg/protein	TBARS nmol/g doku	CAT k/mg protein	GSH nmol/ml	Reduced GPx U/mg protein
Kontrol	$40,16 \pm 1,30^{bcd}$	$2,27 \pm 0,18^{bcd}$	$0,501 \pm 0,002^b$	$75,57 \pm 7,65^b$	$147,58 \pm 29,71^{bd}$
Irinotekan	$32,03 \pm 0,79^{ac}$	$4,43 \pm 1,02^{ad}$	$0,011 \pm 0,001^{acd}$	$46,45 \pm 2,97^{acd}$	$75,37 \pm 7,54^{ac}$
Curcumin	$36,29 \pm 2,49^{ab}$	$3,45 \pm 0,38^a$	$0,048 \pm 0,002^b$	$64,41 \pm 11,79^b$	$120,35 \pm 6,06^b$
IR+CUR	$34,30 \pm 1,64^a$	$3,30 \pm 0,43^{ab}$	$0,046 \pm 0,006^b$	$61,56 \pm 8,14^b$	$99,72 \pm 11,84^a$

GSH: Glutasyon; CAT: Katalaz; SOD: Süperoksit Dismutaz; Reduced GPx: Glutasyon Peroksidaz; TBARS: Tiyoobarbitürik asit reaktif maddeler

İrinotekan kullanımının karaciğer sıçan dokusunda SOD oluşturma düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırılmasına bakıldığında irinotekan kullanımında SOD düzeyi $32,03 \pm 0,79$ iken kontrol grubunda bu düzey $40,16 \pm 1,30$ ($p < 0,008$), kurkumin kullanılan grupta $36,29 \pm 2,49$ ($p < 0,008$), IR+CUR grubunda bu düzey $34,30 \pm 1,64$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Karaciğer dokusunda SOD oluşumu üzerinde irinotekan kullanımının kontrol ve CUR grupları arasında anlamlı farklılık izlendi.

Kurkumin kullanımının karaciğer dokusunda SOD oluşturma seviyesinin diğer gruplarla karşılaştırılmasına bakıldığında kurkumin kullanımında SOD düzeyi $36,29 \pm 2,49$ iken kontrol grubunda bu düzey $40,16 \pm 1,30$ ($p < 0,008$), irinotekan kullanılan grupta $32,03 \pm 0,79$ ($P < 0,005$), irinotekan+CUR grubunda bu düzey $34,30 \pm 1,64$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Karaciğer dokusunda SOD oluşumu üzerinde kurkumin kullanımının IR+CUR grubu hariç diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi.

IR+CUR kullanımının karaciğer dokusunda SOD oluşturma seviyesinin diğer gruplarla karşılaştırılmasına bakıldığında IR+CUR kullanımında SOD düzeyi $34,30 \pm 1,64$ iken kontrol grubunda bu düzey $40,16 \pm 1,30$ ($p < 0,008$), irinotekan kullanılan grupta $32,03 \pm 0,79$ ($p > 0,05$), kurkumin grubunda bu düzey $36,29 \pm 2,49$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Karaciğer dokusunda SOD oluşumu üzerinde IR+CUR grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi.

İrinotekan kullanımının karaciğer üzerinde TBARS oluşumunun diğer gruplarla ilişkisi incelendiğinde IR de bu düzey $4,43 \pm 1,02$ iken kontrol grubunda $2,27 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), CUR kulanılan grupta $3,45 \pm 0,38$ ($p > 0,05$), IR+CUR grubunda ise $3,30 \pm 0,43$ olarak saptandı ($p < 0,05$). Bu değerlere bakıldığında IR ile kontrol ve IR+CUR grupları arasında karaciğerde TBARS artışı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

CUR kullanımının karaciğer üzerinde TBARS oluşumunun diğer gruplarla ilişkisi incelendiğinde CUR de bu düzey $3,45 \pm 0,38$ iken kontrol grubunda $2,27 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), IR kulanılan grupta $4,43 \pm 1,02$ ($p > 0,05$), IR+CUR grubunda ise $3,30 \pm 0,43$

olarak saptandı ($p>0,05$). Bu değerlere bakıldığında CUR ile kontrol grubu arasında TBARS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

IR+CUR kullanımının karaciğer üzerinde TBARS oluşumunun diğer gruplarla ilişkisi incelendiğinde IR+CUR de bu düzey $3,30\pm0,43$ iken kontrol grubunda $2,27\pm0,18$ ($p<0,05$), IR kulanılan grupta $4,43\pm1,02$ ($p<0,05$), CUR grubunda ise $3,45\pm0,38$ olarak saptandı ($p>0,05$). Bu değerlere bakıldığında IR+CUR ile kontrol ve IR grupları arasında TBARS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

IR kullanımının karaciğer dokusunda CAT düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırılması yapıldığında IR de $0,011\pm0,001$ olan düzey kontrol grubunda $0,501\pm0,002$ ($p<0,001$), CUR kulanılan grupta $0,048\pm0,002$ ($p<0,001$), IR+CUR grubunda ise $0,046\pm0,006$ olarak saptandı ($p<0,001$). Bu değerlere bakıldığında sıçan karaciğer dokusu üzerinde CAT düzeyinin IR kullanımının diğer gruplarla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

CUR kullanımının karaciğer dokusunda CAT düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırılması yapıldığında CUR da $0,048\pm0,002$ olan düzey kontrol grubunda $0,501\pm0,002$ ($p>0,05$), IR kulanılan grupta $0,011\pm0,001$ ($p<0,001$), IR+CUR grubunda ise $0,046\pm0,006$ olarak saptandı ($p>0,05$). Bu değerlere bakıldığında sıçan karaciğer dokusu üzerinde CUR kullanımının sadece IR grubu arasında CAT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

IR+CUR kullanımının karaciğer dokusu CAT düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi incelendiğinde IR+CUR grubunda $0,046\pm0,006$ iken kontrol grubunda $0,501\pm0,002$ ($p>0,05$), IR kulanılan grupta $0,011\pm0,001$ ($p<0,001$), CUR kulanılan grupta $0,048\pm0,002$ olarak saptandı ($p>0,05$). Karaciğer dokusunda IR+CUR kullanımının sadece IR grubu arasında CAT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

İrinotekan kullanımının sıçan karaciğer dokusu üzerinde GSH seviyesinin diğer gruplarla olan karşılaştırılmasında IR de $46,45\pm2,97$ iken kontrol grubunda bu düzey $75,57\pm7,65$ ($p<0,001$), CUR grubunda $64,41\pm11,79$ ($p<0,005$), IR+CUR olan grupta ise $61,56\pm8,14$ olarak saptandı ($p<0,008$). Karaciğer dokusu üzerinde IR kullanımının tüm gruplar arasında GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

CUR kullanımının sıçan karaciğer dokusu üzerinde GSH seviyesinin diğer gruplarla olan karşılaştırılması yapıldığında CUR da $64,41 \pm 11,79$ iken kontrol grubunda bu düzey $75,57 \pm 7,65$ ($p > 0,05$), IR grubunda $46,45 \pm 2,97$ ($p < 0,008$), IR+CUR olan grupta ise $61,56 \pm 8,14$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Veriler değerlendirildiğinde karaciğer dokusu üzerinde CUR kullanımının sadece IR grubu arasında GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

CUR+IR kullanımının sıçan karaciğer dokusu üzerinde GSH seviyesinin diğer gruplarla olan karşılaştırılması yapıldığında CUR+IR de $61,56 \pm 8,14$ iken kontrol grubunda bu düzey $75,57 \pm 7,65$ ($p > 0,05$), IR grubunda $46,45 \pm 2,97$ ($p < 0,008$), CUR grubunda $64,41 \pm 11,79$ olarak saptandı ($p > 0,05$). Sonuçlar değerlendirildiğinde karaciğer dokusu üzerinde CUR+IR kullanımının sadece IR grubu arasında GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

İrinotekan kullanımının karaciğer dokusu üzerinde GPx düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi karşılaştırıldığında IR grubunda $75,37 \pm 7,54$ iken kontrol grubunda bu düzey $147,58 \pm 29,71$ ($p < 0,005$), CUR grubunda ise $120,35 \pm 6,06$ ($p < 0,05$), IR+CUR grubunda $99,72 \pm 11,84$ olarak saptandı ($p > 0,05$). IR kullanımı ile kontrol ve CUR grupları arasında böbrek dokusu üzerinde GPx düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

Kurkumin kullanımının karaciğer dokusu üzerinde GPx düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi karşılaştırıldığında CUR grubunda $120,35 \pm 6,06$ iken kontrol grubunda bu düzey $147,58 \pm 29,71$ ($p > 0,05$), IR grubunda ise $75,37 \pm 7,54$ ($p < 0,05$), IR+CUR grubunda $99,72 \pm 11,84$ olarak saptandı ($p > 0,05$). CUR kullanımı ve sadece IR grubu arasında karaciğer dokusu üzerinde GPx düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

IR+CUR kullanımının karaciğer dokusu üzerinde GPx düzeyinin diğer gruplarla olan ilişkisi karşılaştırıldığında IR+CUR grubunda $99,72 \pm 11,84$ iken kontrol grubunda bu düzey $147,58 \pm 29,71$ ($p < 0,005$), CUR grubunda ise $120,35 \pm 6,06$ ($p > 0,05$), IR grubunda $75,37 \pm 7,54$ olarak saptandı ($p > 0,05$). IR+CUR grubu ile kontrol grup arasında karaciğer dokusu üzerinde GPx düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Kanser ülkemizde ve dünyada ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Küresel olarak yaklaşık her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeniyledir (137, 138).

Son yüzyılda teknolojinin ilerlemesiyle tanı ve tedavideki ilerlemeler, ortalama yaşam süresinin uzaması ve kanserojen maddelere maruz kalmadaki artış nedeniyle, toplumdaki kanser insidansı da yavaş yavaş artmaktadır (139). Bu da toplum için ciddi bir sosyoekonomik yük, hastalar için de psikososyal açıdan bir travma teşkil etmektedir.

Kanser tedavisinde cerrahi girişim, ışınla tedavi ve kemoterapi olmak üzere 3 ana yöntem uygulanmaktadır. Cerrahi işlem veya radyasyonla neoplastik hücreler durdurulur veya gelişimi azaltılır. Kemoterapide ise amaç tümörün büyümesini durdurmak, farklı odaklardan yeniden çıkmasını engellemek ve mümkünse tamamen ortadan kaldırabilecek sitotoksik etki oluşturmaktır (140).

Kanser tedavisinde önemli bir yere sahip olan kemoterapide kullanılan ilaçlarla amaçlanan sadece malign hücrelerde sitotoksik etki oluşturmaktır. Ancak pratikte bu amaç mümkün olamamaktadır. Kemoterapide kullanılan ilaçlar proliferen olan normal ve anormal tüm hücrelere etki etmektedir (141). Normalde hücrede az miktarda bulunan serbest oksijen radikalleri hücre büyümesini ve bölünmesini hızlandırırken, büyük miktarlarda oksijen radikalleri hücre büyümesini bastırır. Kemoterapötik ajanlar hücrede serbest oksijen radikalleri ile DNA hasarına neden olurken, mitokondriye zarar vererek lipid oksidasyonunu da bozarlar. Ek olarak, sitotoksik ajanların, yağ asidi metabolizmasından sorumlu enzimlerde hasar oluşturmasıyla hücrede mikrovasküler yağlamaya neden olduğu düşünülmektedir (75). Bundan dolayı kemoterapide kullanılan tedavi rejimine bağlı hastalarda birçok yan etki oluşmaktadır. Yorgunluk, bulantı ve kusma, kemik iliği baskılanmasına bağlı anemi, nötropeni, diyare, konstipasyon, periferik nöropati, uyku bozuklukları gibi yan etkiler hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir (142).

Deneyisel çalışmamızda kullandığımız İrinotekan, alkaloid kamptotesin bitkisinin yarı sentetik türevi olup karboksiesteraz enzim tarafından yaklaşık 1000 kat daha güçlü

olan aktif formu SN-38 metabolitine dönüştürülen ön maddedir (63). Kolorektal, yumurtalık ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisinde antineoplastik ajan olarak kullanılır. İrinotekanın kullanımı sırasında önemli bir serum enzim yüksekliği saptanmış olup siklik antikanser tedavisi olarak verildiğinde ise steatohepatite neden olduğu belirtilmiştir. İrinotekan tedavisinin yan etkileri (nötropeni ve diyare gibi), hiperbilirubinemi ve Gilbert sendromu olan hastalarda daha yaygındır. İrinotekan tedavisine bağlı steatoz ve steatohepatitin nedeni bilinmemektedir, ancak metabolizmasının toksik ara maddelerinin oluşmasıyla ilgili olabilir (143). Erken çalışmalarda, kolorektal kanserde irinotekan tedavisinin başlıca yan etkileri nötropeni (% 80), bulantı (% 78), asteni (% 81), alopesi (% 81), kolinerjik sendrom (% 85) ve ishaldir (% 87) (144).

Mugishima H ve ark yaptıkları bir çalışmada irinotekan ile tedavi edilen dirençli malign katı tümörleri olan 28 çocuk arasında, geçici, hafif-orta karaciğer test anormallikleri (% 14) ortaya çıkmıştır (145). Bu çalışmada ise IR verilen sıçanların karaciğer dokusunda bir oksidatif stres göstergesi olan TBARS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı.

Schaaf ve ark karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kanser hastalarında irinotekan'ın farmakokinetiğini belirlemek için kırk iki hastada en sık görülen yan etkiler arasında nötropeni (% 41), diyare (% 15), bulantı (% 10) ve kusma (% 5) görülmüştür. İlaça bağlı nötropenik sepsisten iki hasta ölmüştür. Karaciğer disfonksiyonu, irinotekan klirensini düşürürken, aktif metabolit olan 7-etil-10-hidroksikamptotesin'e (SN-38) göreceli maruziyeti arttırmıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kanser hastalarında irinotekan başlangıç dozunun düşürülmesi gerektiği sonucunu çıkarmışlardır(81).

Raymond ve ark karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kanser hastalarında alkalın fosfataz ve bilirubin yüksekliğinin irinotekan maruziyetini göreceli olarak arttırdığı bu da alkalın fosfataz ve bilirubin düzeyinin irinotekanın başlangıç dozunun belirlenmesinde bir etken olabileceğini göstermişti (80).

Veenook ve ark karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğunun belirli bir irinotekan dozunda toksisite artışına yol açıp açmadığını belirlemek için uygun tümörleri olan ve bilirubin yüksekliği veya kreatin yüksekliği olan yetişkinlerden sadece

bilirubin yüksekliği olan hastalarda toksisite riskinde artışın olduğu dolayısıyla irinotekan dozunun azaltılması gerektiği; buna karşın kreatin yüksekliği olan hastalarda dozla alakalı herhangi bir toksisite riskinde artışa yol açmadığı sonucuna varmışlardır (82).

Ong ve ark ise metatstatik kolon kanseri olan bir hastada irinotekanın hepatik ve renal yollardan atılımının azalmasında dolayı toksik etkinin arttđđını saptamışlardır (146).

Orsolice ve ark fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada yaygın kullanılan irinotekanın hematolojik, karaciğer ve böbrek toksisitesinin doğal antioksidan olan propolis ve flavonoidlerle azaltılabileceğini; böylece doğal antioksidanlarla ön tedavinin, aynı kemoterapötik ajanların normal hücreler üzerindeki olumsuz etkilerini, tümör hücrelerine eşit veya artırılmış etkinlikle azaltılabileceğini gözlemişlerdir (147). Bu çalışmada sıçanlar üzerinde karaciğer ve böbrek dokusunda irinotekana karşı doğal bir antioksidan olan kurkuminin potansiyel koruyucu etkisi araştırıldı.

Sağlıklı hücre ve dokularda dış orbita yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunan reaktif atomlar olan serbest oksijen radikalleri ve anti oksidan maddeler sürekli bir denge halindedir. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıyla oksidatif stres ortaya çıkarılmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) ve Glutasyon redüktaz en önemli antioksidan enzimlerdendir. Kemoterapötikler serbest oksijen radikallerinde artışa ve antioksidan enzim düzeylerinde de azalmaya neden olarak hücre ve dokularda hasar oluşturur (148).

Kemoterapötik bir ajan olan irinotekanın hücresel oksidan etkilerine karşı kurkumin; katalaz, superoksid dismutaz ve superoksid dismutaz enzimlerini aktive ederek lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Böylelikle kurkumin, serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden hücreleri koruyan iyi bir antioksidandır (111).

Kurkumin bu antioksidan etkiyi kalp, böbrek, karaciğer, beyin dokusu hasarlarını oksidatif stresi azaltarak gösterir (106).

Bu çalışmada irinotekanın sıçanların karaciğer ve böbrek dokusu üzerindeki potansiyel toksik etkileri ve kurkuminin bu toksisiteye karşı olası koruyucu etkilerini

araştırdık. Bu amaçla karaciğer ve böbrek dokusunda histopatolojik inceleme ve oksidatif stres bozukluğu ile antioksidan serum düzeyleri değerlendirildi.

Oksidatif stres yıkımına bağlı olarak dokularda histopatolojik bulgular meydana gelebilir. Çiftçi ve ark sığınlar üzerinde kurkuminin koruyucu etkisini araştırdıkları bir çalışmada; sadece irinotekan kullanımının kalp dokusunda ciddi histolojik hasarlara; eozinofilik boyanma, piknotik çekirdek hücreleri, vasküler tıkanıklık, kanama, vasküler konjesyon, intrasitoplazmik vakuolizasyon ve hücre infiltrasyonunu gözlemlemişlerdir. IR+CUR grubu sığınların kalp dokusu histolojik görünümün normal diyetle beslenen sığınların histolojik görünümüne yakın olduğunu belirtmişlerdir (149). Yine Uyanık'ın irinotekan verilen sığınların testis dokusunda kurkuminin antioksidan etkisinin araştırıldığı çalışmasında sadece IR verilen sığın testis dokusunda tunika albuginea tabakasında vasküler konjesyon, tübüler dejenerasyon ve interstisyel alanda vasküler konjesyon, ödem ve vakuolizasyon, seminifer tübülde lümene dökülmüş hücreler tespit edilmiş buna karşın CUR takviye edilmiş gruplarda bu patolojik görünümünün belirgin derecede azaldığı gözlenmiştir (150).

Bu tez çalışmasında ise irinotekan verilen sığınların karaciğer dokusunda glisson kapsülünde konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatositler, vasküler konjesyon, hemoraji, vakuolizasyon, ödem ve sinüzoidal dilatasyon olduğu gözlemlendi. IR + Kurkumin grubunda ise karaciğer dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Az miktarda vasküler konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu tespit edildi. IR grubu olan sığınların böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ödem, hemoraji, glomerüler dejenerasyon ve tübül lümenine dökülme olduğu gözlemlendi. IR + Kurkumin grubunda böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma, ödem, vasküler konjesyon izlendi.

Kurkuminin toksik maddelere karşı karaciğer ve böbreği potansiyel koruyucu etkilerinin araştırıldığı ve bunun histolojik görüntülerle kanıtlandığı çok çalışma mevcuttur. Manikandan ve ark, wistar sığınlarının karaciğer ve böbreklerinde selenyum (Se) kaynaklı toksisiteye karşı kurkuminin korumadaki etkinliğini histopatolojik olarak değerlendirdikleri bir çalışmada; tek başına Se uygulanan sığınlardan alınan karaciğer

dokusu mikroskobik bulguların mononükleer hücreler, vakuolasyon, nekroz ve belirgin dejenerasyonun infiltre olduğunu, tek başına Se uygulanan sıçanlardan alınan böbrek epitel hücrelerinde vakuolar dejenerasyon değişiklikleri, fibroz ile hücresel proliferasyon, kılcal duvarlarda kalınlaşma ve glomerüler cisim atrofisi gözlenmiştir. Aynı anda selenyum ve kurkumin uygulanan sıçanlarda, önce selenyum 24 saat sonra kurkumin uygulanan sıçanlarda da bu tür değişiklikler bulunmuştur. İlk olarak kurkumin ve 24 saat sonra selenyum uygulanan sıçanlarda selenyumun neden olduğu karaciğer ve böbrekte gözlemlenen bu tür dejeneratif değişiklikler görülmemiştir (151).

Mohamad ve ark sıçanlar üzerinde kurkuminin doksorubisin (DOX) ile indüklenen kardiyak, hepatik ve renal toksisiteye karşı koruyucu etkisini araştırdıkları bir çalışmada elde ettikleri histopatolojik bulgularla zerdeçal özütünün koruyucu etkileri olan birden fazla terapötik aktiviteye sahip olduğunu, DOX kaynaklı kardiyak toksisite ve hepatotoksisiteye karşı iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu aynı zamanda DOX kaynaklı nefrozu bloke ettiğini göstermişlerdir (152).

Agarwal ve ark profilaktik olarak cıva maruziyetine bırakılan sıçanlarda; CUR'un karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda cıva kaynaklı oksidatif stres parametreleri ve histopatolojik etkilerini araştırdıkları bir çalışmada karaciğer ve böbrekte oluşan histopatolojik değişiklikleri normale döndüremediğini bulmuşlardır (153). Mevcut çalışmada ise IR maruziyeti sonucu sıçan karaciğer ve böbrek doku histopatolojik bozuklukları CUR takviyesiyle ortadan kaldırılabilir.

Soliman ve ark CUR'un karaciğer ve böbrekte kurşun asetat (LA) ile indüklenen zararlı etkiler üzerindeki potansiyel iyileştirici etkilerini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada hepatik ve renal kan damarlarının kurşun asetat kaynaklı tıkanıklığını iyileştirdiği ve hepatositlerin fibröz doku proliferasyonunu ve nekrozunu azalttığını belirtmişlerdir (154). Bu çalışmada ise IR verilen sıçan karaciğer dokusu glisson kapsülünde konjesyon, vasküler konjesyon, hemoraji, vakuolizasyon, ödem ve sinüzoidal dilatasyonun CUR takviyesiyle karaciğer dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı sadece az miktarda vasküler konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonun kaldığı tespit edildi.

Yousef ve ark sıçanlarda parasetamole bağlı oksidatif hasar, hematotoksisite, karaciğer hasarı ve böbrek fonksiyon bozukluğuna karşı kuersetin ve kurkuminin

potansiyel koruyucu rolünü araştırdıkları bir çalışmada karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde belirgin hepatik nekroz olduğu gözlenmiştir. Kurkumin ile olan grubun karaciğer histolojisini normale yakın görünüme, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını belirgin bir şekilde koruduğunu gözlemişlerdir (155). Bu çalışmada da mezkur dokularda IR'e bağlı doku hasarın CUR takviyesiyle normale yakın bir görünüme yaklaştığı saptandı.

Li ve ark in vivo ve in vitro çalışmalarında belirgin bir antineoplastik ve antiviral özelliklere sahip olan podofillotoksin (POD)'un intragastrik olarak verildiği İsviçre farelerinde, karaciğer ve böbreğin histolojik incelemesi, tek başına POD ile karşılaştırıldığında POD + CUR tedavisinde daha az morfolojik değişiklik gösterdiğini bulmuşlardır (156).

Yine Soliman ve ark sıçanlarda parasetamolun doz aşımına bağlı karaciğer toksisitesinde CUR'un koruyucu etkisini araştırdıkları bir çalışmada parasetamolun karaciğer dokusunda oluşturduğu histopatolojik bulguların masif nötrofilik, lenfosit infiltrasyonu ile birlikte hepatositlerde yaygın bir koagülatif nekroz olduğu gözlenmiştir. CUR+Parasetamol verilen sıçanlarda histopatolojik bulguların normal histolojik görünüme yaklaştığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada antioksidan ve inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunda parasetamol kaynaklı değişiklikleri iyileştirdiği görülmüştür (157).

Bu çalışmada ise irinotekan verilen sıçanların karaciğer dokusunda glisson kapsülünde konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatositler, vasküler konjesyon, hemoraji, vakuolizasyon, ödem ve sinüzoidal dilatasyon olduğu gözlemlendi. IR+CUR grubunda ise karaciğer dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı saptandı.

Mevcut çalışmanın diğer önemli sonucu kurkuminin antioksidan özelliği ile alakalı olup literatürde kurkuminin bu özelliğini ön plana çıkaran çok sayıda çalışma mevcuttur. Çiftçi ve ark sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yalnızca irinotekan verilen grubun kalp dokusunda oksidatif stres bozukluğu göstergesi olan TBARS seviyesi diğer gruplardakinden önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlardır. Antioksidan elemanları olan SOD, CAT, GPx ve GSH seviyelerinin normal gruba göre anlamlı düzeyde azaldığı, bu bağlamda kalp dokusu hasarına yol açabildiğini göstermişlerdir.

CUR tedavisi, IR ile birlikte verildiğinde, oksidatif stres göstergesi olan TBARS düzeyinin düştüğünü ve antioksidan savunma sistemlerinden SOD, CAT enzim aktivitesi ve GSH seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir (149).

Uyanık'ın sıçan testis dokusu üzerinde irinotekana karşı kurkuminin koruyucu etkisini araştırdığı deneysel çalışmasında, sadece IR verilen sıçanlarda testis dokusunda oksidatif stres göstergesi olan TBARS düzeyinin istatistiksel olarak arttığını gözlemlemiştir. IR+CUR grubu sıçan testis dokusu TBARS düzeyinin anlamlı düzeyde azaldığı; normal kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığını bulmuştur. Yine aynı çalışmada IR grubunun sıçanların antioksidan elemanları olan SOD, GSH, GPx ve CAT düzeylerini istatistiksel olarak azalttığı, buna karşın CUR+IR grubundakilerin SOD ve GSH düzeylerinde anlamlı artışın normal değerlere yaklaştığı, ancak CAT ve GPx düzeylerini ise rakamsal olarak artırdığını gözlemiştir (150). Bu çalışmada ise irinotekan verilen sıçanlarda oksidatif hasarın bir göstergesi olan TBARS düzeyinin kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edilmekle beraber artışın karaciğer dokusunda böbrek dokusuna oranla daha belirgin olduğu saptandı. Kurcumin tedavisinin irinotekanın neden olduğu TBARS artışını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı ve irinotekan+kurkumin grubundaki TBARS düzeyinin kontrol grubunun değerlerine yaklaştığı belirlendi. Sadece irinotekan verilen grupla, kontrol ve irinotekan+kurkumin grubu arasında rakamsal farklılıklar görülerek istatistiksel olarak anlamlı değişimlerin olduğu saptandı. İrinotekan uygulamasının antioksidan savunma sistemi elemanları olan GSH, SOD, GPx ve CAT karaciğer ve böbrek doku düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmaya neden olduğu tespit edildi. Buna karşın kurkumin uygulamasının hem karaciğer hem de böbrek doku GSH, CAT, GPx ve SOD düzeylerinde irinotekana bağlı olan azalmayı normal değerlere yaklaştırdığı belirlendi. Ve bu değişimlerin tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Güçlü bir antioksidan olan kurkumin birçok oksidan maddeye karşı dokuları korumaktadır. Mohajeri ve ark yaptıkları bir çalışmada CUR'un aflatoksikoza karşı karaciğer, beyin ve böbrek hasarlarını, hiperglisemiye, lipid oksidasyonunu, iltihaplanmayı ve oksidatif stresi tersine çevirebildiğini sonucuna ulaşmışlardır (158).

Yousef ve ark sıçanlarda parasetamole bağı oksidatif hasarın, hematotoksisite, karaciğer hasarı ve böbrek fonksiyon bozukluğuna karşı kuersetin ve kurkuminin potansiyel koruyucu rolünü araştırdıkları bir çalışmada parasetamol; GPx, GSH, SOD ve CAT aktivitelerinde ve glutatyon içeriğinde önemli düşüşe paralel olarak tiyobarbitürik asitle reaktif maddelerde (TBARS) bir yükselmeye neden olduğunu saptamışlar. Parasetamol ve kurkumin varlığı, TBARS'daki artışı belirgin olarak azalttığını ve parasetamol+N-asetilsistein olan gruba kıyasla antioksidan enzimlerin aktivitelerini daha fazla geri getirdiği saptanmış, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını belirgin bir şekilde korumuş. Bu nedenle kurkuminin parasetamol ile birlikte uygulanmasının, ilacın N-asetilsisteine kıyasla toksisitesini tersine çevirmede daha faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (155).

Mohajeri ve ark kadmiyum maruziyetinin; karaciğer, kemik, böbrek, akciğer, testis, beyin, immünolojik ve kardiyovasküler sistem üzerindeki toksisitesinin ana mekanizmasının reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi sonucu oksidatif strese ve ardından lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar verdiğini çıkarmışlardır. CUR'un temizleme ve şelatlama aktiviteleri veya Nrf2 / Keap1 / ARE yolağı indüksiyonu yoluyla lipid peroksidasyonunu, glutatyon tükenmesini, antioksidan enzimdeki değişiklikleri ve benzerlerini hafifletmeyi sağlayabildiği sonucuna ulaşmışlardır (159).

Chattopadhyay ve ark wistar dişi albino sıçanları üzerinde nikotin kaynaklı toksisiteye karşı kurkumin ve nanokurkuminin koruyucu etkisini araştırdıkları araştırmada doğal kurkumine göre suda çözünürlüğü ve biyoyararlanımı daha fazla olan nanokurkuminin daha düşük dozla; nikotin kaynaklı toksisite bulguları olan karaciğer fonksiyon enzimlerindeki, böbrek fonksiyon parametrelerindeki, lipid profillerindeki, lipid peroksidasyonundaki, antioksidan elemanlarındaki ve doku hasarlarındaki değişikliklere karşı koruyucu etkisinin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (160).

Agarwal ve ark profilaktik olarak cıva maruziyetine bırakılan sıçanlarda; CUR'un karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda cıva kaynaklı oksidatif stres parametreleri, yani lipid peroksidasyonu ve glutatyon seviyeleri ve süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktiviteleri üzerinde koruyucu etkisi olduğunu bulmuşlardır (153). Mevcut çalışmada da IR verilen sıçanların karaciğer ve böbrek doku antioksidan düzey ve aktivitelerinde istatistiksel olarak azalmanın olduğu buna karşın

CUR takviyesinin bu azalmayı normal hücre seviyesine yakın düzeye yükselttiği saptandı.

Li ve ark in vivo ve in vitro çalışmalarında belirgin bir antineoplastik ve antiviral özelliklere sahip olan podofillotoksin (POD)'un intragastrik olarak verildiği İsviçre farelerinde POD+CUR verilen grubun sadece POD verilen gruba oranla ölüm oranının daha az olduğu sonucuna varmışlar. POD+CUR verilen grubun plazma transaminazlar, alkalın fosfataz, laktat dehidrojenaz, plazma üre, kreatinin ve malondialdehit seviyesinde düşüşler olduğu ancak POD grubuna kıyasla SOD ve GSH seviyelerini yükselttiği tespit edilmiş. POD zehirlenmesine karşı CUR'un koruyucu bir ajan olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (156). Bu çalışmada ise CUR+IR grubu sıçanların karaciğer ve böbrek dokusu SOD, GSH, GPx, CAT düzeyinin sadece IR grubu sıçanların karaciğer ve doku düzeylerine göre istatistiksel anlamlı düzeyde artış olduğu saptandı.

El-Babry'in yaptığı bir çalışmada, sarımsak ve kurkuminin antioksidan olarak terapötik özelliklerinin karaciğer ve böbrek fonksiyonları, hepatik antioksidanlar ve GPx gen ekspresyonu üzerine oreochromis niloticus'un aflatoksikozuna karşı etkilerinin değerlendirildiği araştırmada sarımsağın koruyucu etkisinin kurkumine oranla daha fazla olduğu sonucuna varmıştı (161).

El-Demerdash ve ark kurkuminin sıçanlarda sodyum arsenite (Sa) bağlı oksidatif hasara karşı antioksidan etkisini araştırdıkları bir çalışmada Sa'nın plazma, karaciğer, böbrek, akciğer, testis ve beyindeki tiyobarbitürik aside reaktif maddeleri (TBARS) anlamlı düzeyde artırdığını ölçmüşler. Buna karşın plazma ve dokularda kontrol grubuna göre glutatyon S-transferaz, süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri ve sülfhidril gruplarının (SH grupları) içeriği önemli ölçüde azalttığını gözlemlemişler. Sa+CUR'un varlığı Sa toksisitesini antagonize edebileceği sonucuna ulaşmışlardır (162).

Sankar ve ark sıçanlarda sipermetrin kaynaklı kan biyokimyasal belirteçleri ve doku antioksidan enzimlerindeki değişiklikler üzerine kurkuminin koruyucu etkisini araştırdıkları bir çalışmada sadece sipermetrin verilen sıçanların karaciğer, böbrek ve beyin dokularında süperoksit dismutaz dışında enzimatik olmayan ve enzimatik antioksidanların aktivitelerinin azaldığını saptamışlardı. Buna karşın sipermetrinli

kurkuminin varlığı; kan biyokimyasal belirteçlerini ve lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltmakla beraber azalmış glutatyon, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyesini önemli ölçüde artırmış. CUR+Spermetrin grubunun karaciğer, böbrek ve beynin normal histolojik yapısını koruduğunu gözlemişlerdir (163).

Alp ve ark sıçanlarda akut malatoin toksisitesinin karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında oksidatif stres üzerine benzer etki gösteren CUR ve sülforafan (SFN) 'ın koruyucu etkilerini araştırdıkları bir çalışmada; MAL'ın karaciğer ve böbrek dokularında MDA düzeyini önemli ölçüde arttırdığını ölçmüşlerdir. GSH seviyelerini ise önemli oranda düşürdüğünü; CUR ve SFN ile olan gruplarda özellikle karaciğer dokusunda MAL etkisini bloke ederek GSH seviyelerini arttırmasıyla toksikasyonuna karşı koruduğu saptamışlardır (164). Bu çalışmada ise IR maruziyetinde karaciğer ve böbrek dokularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TBARS artışı tespit edildi. CUR takviyesinin mezkur dokularda TBARS'ın istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi. Kheradpezhohu ve ark asetaminofen toksisitesinin karaciğer ve böbrek üzerindeki etkisi ve bu toksisiteyi tedavi etmek için sadece CUR ile CUR+N-asetil sistein (NAC) kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; kurkuminin, asetaminofenin karaciğer ve böbrekler üzerindeki toksik etkilerini doza bağımlı bir şekilde önemli ölçüde azalttığını ve NAC'nin koruyucu etkilerinin önemli ölçüde güçlendirildiği gösterilmiştir. CUR+NAC tedavisinin sinerjist koruyucu etkisi daha belirgin olduğu histopatolojik ve biyokimyasal olarak doğrulanmıştır (165).

Iqbal ve ark erkek ddY farelerin diyetlerine 30 gün boyunca kurkumin takviyesinin, antioksidan ve detoksifikasyonda rol alan faz II metabolize edici enzimlerin aktiviteleri üzerindeki etkisi ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin ölçüldüğü bir çalışmada; karaciğer ve böbrekte glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GSH), glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) ve katalaz (CAT) aktivitelerinin normal diyetle beslenen kontrol ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığını ölçmüşlerdir. Ancak bu artışın böbreğe kıyasla karaciğerde daha belirgin olduğunu saptamışlardır (166). Mevcut çalışmada da CUR takviyesinin karaciğer dokusunda antioksidan eleman artışının böbreğe oranla fazla olduğu ve TBARS düzeyi düşüşün de karaciğer dokusunda daha fazla olduğu gözlemlendi.

Waseem ve ark wistar sıçanlarında kurkuminin antioksidan kapasitesini; sisplatin (CP)'nin neden olduğu hasarı ve modülasyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada tek bir CP dozunun belirgin hepatik hasar, lipid peroksidasyon (LPO) seviyesinde ve protein karbonil (PC) içeriğinde önemli bir artışa neden olduğunu bulmuşlardır. Sıçanın CUR ile ön muamelesi, LPO seviyelerini ve PC içeriğini önemli ölçüde eski haline getirmekle beraber karaciğerde değiştirilmiş enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar üzerindeki CP'nin neden olduğu düzenleyici etkileri de yenilediği sonucuna varmışlardır (167). Bu çalışmada da CUR muamelesinin karaciğer ve böbrek dokusunda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları yenilediği sonucuna varıldı.

Eybl ve ark fare deneysel bir modelde kurkumin, resveratrol ve melatonin ön işleminin kadmiyum kaynaklı oksidatif hasar ve kadmiyum (Cd) dağılımı üzerindeki antioksidatif etkisini incelemek için tasarladıkları bir çalışmada; farelere kadmiyum klorür uygulaması, artmış hepatik lipid peroksidasyonu, azalmış GSH içeriğini ve inhibe edilmiş katalazı ve GPx aktivitesini indüklediğini saptamışlardır. Karaciğerde kurkumin, resveratrol ve melatonin oral ön tedavisi sonrası Cd ile indüklenen lipid peroksidasyonunu ve GPx hepatik aktivitesinin Cd ile indüklenen inhibisyonunu tamamen engellediğini buna karşın hepatik GSH seviyesindeki düşüş, kurkumin, resveratrol veya melatonin ön tedavisi ile önleyemedikleri sonucunu çıkarmışlardır (168). Bu çalışmada ise CUR takviyesiyle hem karaciğerde hem de böbrekte SOD, CAT, GSH ve GPx antioksidan elemanların tamamı anlamlı istatistiksel olarak arttı.

Tubsakul ve ark Pb, Cd veya Pb ve Cd kombinasyonu ile vasküler sistem üzerinde yaptıkları bir çalışmada oksidatif stres artışına sekonder periferik vasküler direnç artışı ile hipertansiyon olduğu CUR takviyesinin kan basıncını önemli ölçüde düşürmekle beraber oksidatif stresi azalttığı, antioksidanları arttırdığını gözlemişlerdir (169). Karaciğer ve böbrek doku oksidan düzeyini düşürmesi ve antioksidan düzeyini artırmasıyla sonuçlanan CUR muamelesi olan bu çalışma literatür ile uyumlu sonuçlandı.

Stohs ve ark sanayide çok sık kullanılan naftalin ile yaptıkları çalışmada biyokimyasal toksisite bulgularının akciğer, göz, böbrek, beyin ve karaciğer gibi dokularda görülmekle beraber bu toksik belirtilerin oksidatif metabolizmasının bozulması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kurkumin gibi antioksidanların serbest

radikal temizleyicileri kullanarak naftalinin toksik etkilerine karşı bu dokuları koruma yeteneğini kanıtlanmışlardır (170).

Oksidatif stresin diyabetin gelişmesine ve komplikasyonuna katkıda bulunan bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Murugan ve ark yaptıkları bir çalışmada, kurkuminin aktif metabolitlerinden tetrahidrokurkuminin (THC) streptozotosin-nikotinamid ile indüklenen diyabetik sıçanlarda antioksidan statüsü üzerindeki etkisini araştırmışlardır. THC'nin 80 mg / kg vücut ağırlığındaki diyabetik sıçanlara 45 gün boyunca oral yoldan verilmesi, kan glikozunda önemli bir düşüş ve plazma insülin seviyelerinde önemli bir artış ile sonuçlanmıştır. Ek olarak THC, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST), indirgenmiş glutatyon (GSH) aktivitelerinde önemli artış; karaciğer ve böbrekte tiobarbitürik asit reaktif maddelerde (TBARS) ve hidroperoksit (H₂O₂) oluşumunda önemli azalma tespit etmişlerdir. Diyabetik sıçanların karaciğer ve böbreklerinde lipid peroksidasyonunun neden olduğu zar hasarına karşı korumadaki rolünü düşündürmüş olup bu biyokimyasal gözlemler, karaciğer ve böbrek dokuların histopatolojik incelemesiyle desteklenmiştir. THC'nin antidiyabetik ve antioksidan etkileri, aynı dozdaki kurkuminden daha güçlüdür. Bu çalışmanın sonuçları, THC'nin tip 2 diyabetik sıçanlarda antidiyabetik etkisine ek olarak antioksidan etki gösterdiğini göstermiştir (171).

El- Bahr tarafından aflatoksin B1 (AFB1) ile zehirlenmiş sıçanlarda kurkuminin gen ekspresyonu ve hepatik antioksidan enzimlerin aktiviteleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, AFB1'in karaciğer hasarı ve oksidatif stres, karaciğer transaminazlarında önemli bir yükselme; lipid peroksit biyobelirteçlerinde yükselme (tiyobarbitürik asit reaktif maddeler; TBARS), azalmış glutatyon (GSH) konsantrasyonunda azalma, azalmış antioksidan enzimlerin aktiviteleri yani katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) ve bu antioksidan enzimlerin kontrol ile karşılaştırıldığında gen ekspresyonunun aşağı regülasyonu olduğu saptanmıştı. AFB1 ile zehirlenmiş sıçanların karaciğer bölümleri; bozulmuş bir lobüler yapı, dağınık nekrotik hücreler ve safra proliferasyonu gözlenmiş. Kurkuminin AFB1 ile uygulanması, antioksidan enzim gen ekspresyonunun yukarı regülasyonu, eksprese edilen genlerin aktivasyonu ve GSH'nin mevcudiyetinde artış yoluyla AFB1 ile indüklenen etkilerin iyileştirilmesine neden

olmuştur (172). Bu çalışmada da IR maruziyetinin sıçan karaciğer dokusunda glisson kapsülünde konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, hemoraji, ödem ve sinüzoidal dilatasyonla beraber oksidatif stres parametresi olan TBARS düzeyini anlamlı artırdığı ve antioksidan elemanlardan SOD, CAT, GPx ve GSH düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü buna mukabil CUR takviyesinin dokuyu histolojik olarak normal dokuya yakın görünüme getirdiği, oksidatif stres parametresi olan TBARS düzeyini anlamlı düşürdüğünü ve antioksidan doku düzeylerini de anlamlı istatistiksel olarak arttırdığı saptandı.

Hosny Mohamad ve ark sıçanlar üzerinde zerdeçal ekstresinin; doksorubisin (DOX) ile indüklenen kardiyak, hepatik ve renal toksisiteye karşı koruyucu etkisini kanıtlamayı amaçladıkları bir çalışmada karaciğer ve böbrek dokusu süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidazın (GPx) aktiviteleri, yanı sıra glutatyon ve malondialdehit içeriğini araştırmışlar. Biyokimyasal ve histopatolojik bulgular, zerdeçal özütünün koruyucu olan birden fazla terapötik aktiviteye sahip olduğunu ve DOX kaynaklı kardiyak toksisite ve hepatotoksisiteye karşı iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu ve DOX kaynaklı nefrozu bloke ettiğini gözlemlemişler. Aynı zamanda muhtemelen bir serbest radikal temizleyici olarak görev yaptığı sonucuna varmışlar (173). Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmekle beraber kurkuminin karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisi böbrek dokusuna oranla daha belirgindi.

Samarghandian ve ark immobilize edilmiş sıçanların karaciğer, böbrek ve beyin dokusu oksidanlardan MDA'nın düzeyinin önemli ölçüde arttığını ve antioksidan elemanlarından GSH düzeyinin ve SOD, GPx ve CAT aktivitelerinin kontrol grubu sıçanlarına göre azaldığını saptamışlardır. Buna mukabil CUR takviyesinin sıçanların mezkur dokularında oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu önemli oranda azalttığını; antioksidan savunma elemanlarını ise arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmayla CUR'un sıçanların beyin, karaciğer ve böbrek dokularında immobilité kaynaklı oksidatif hasarı önleyebileceğini çıkarmışlardır (174). Mevcut çalışmada ise oksidatif hasar göstergesi olan TBARS çalışılmış olup literatürle uyumlu sonuçlar elde edildi.

Yapı-aktivite ilişkisinin karşılaştırılmasıyla, CUR'un ana metabolitlerden biri olan tetrahidrokurkumin (THU1), hem in vitro hem de in vivo sistemlerde en yüksek

antioksidatif aktiviteyi göstermiştir. Kurkuminin kreatinin ve üre klirensini iyileştirmek için nefroprotektif etkiye sahip olduğu ve ayrıca kronik renal allogreft nefropatisini koruduğu bildirilmiştir. Bu yararlı etkiler, oksidatif stresin korunması ve antioksidatif enzimlerin indüksiyonu ile açıklanmıştır. THU1'in ferrik nitrilotriasetat (Fe-NTA) ile indüklenen oksidatif böbrek hasarına karşı erkek ddY fareleri kullanılarak koruyucu etkisi, kurkumininkinden daha büyük olduğunu saptamışlardır (175). Okada ve ark erkek ddY farelerinde; zerdeçaldaki başlıca sarı pigmentlerden biri olan kurkumin ve türevi tetrahidrokurkumin (THU1) 'in ferrik nitrilotriasetat (Fe-NTA) ile indüklenen oksidatif böbrek hasarına karşı koruyucu etkilerini incelemişlerdir. Tek doz Fe-NTA muamelesi böbrekte lipid peroksidasyon ürünleri ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin birikiminin geçici olarak oksidatif strese neden olduğunu saptamışlardır. THU1'in CUR grubuna nazaran oksidatif hasar göstergesi olan TBARS düzeyini daha fazla düşürdüğü; glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz ve NADPH: kinon redüktaz gibi antioksidan enzimlerini ise daha fazla artırdığını bulmuşlardır (176).

Sonuç olarak çoğu kemoterapötik ajan gibi irinotekanın da karaciğer ve böbrek dokularda oksidatif hasar oluşturduğu ve antioksidan elemanlarının düzeyi ve aktivitesini olumsuz yönde etkilediği; literatürde buna benzer çalışmalar olduğunu gözlemledik. Literatürdeki çalışmalar verilerimizi, dolayısıyla IR'in karaciğer ve böbrek dokusu üzerindeki oksidatif hasar sonuçlarını desteklemektedir. Bu çalışmada IR takviyesinin sıçanların karaciğer ve böbrek dokusunda histopatolojik değişikliklere yol açtığı gözlemlendi. İyi bir antioksidan olan kurkumin ile bu histopatolojik değişikliklerin normal dokuya yakın görünümüne yaklaştığı gözlemlendi. Kurkuminle aynı zamanda oksidatif stres parametreleri düzeyleri düşürmekle beraber antioksidan eleman düzeyi ve aktivite artışını da tespit ettik. Bu sonuçlara göre kurkuminin, karaciğeri ve böbreği bir kemoterapötik ajan olan irinotekan tedavisine bağlı hasardan koruyabileceği sonucuna vardık. Çeşitli kanser türlerine yakalanan hastaların kemoterapi öncesinde diyetlerine kurkumin eklenmesi mortalite ve morbiditeleri üzerinde olumlu sonuçlar doğuracaktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorsihp statistics. *CA Cancer J Clin* 2012, 62(4): 220-41
2. Gilman A. The initial clinical trial of Nitrogen Mustard. *Amer J Surgery* 1963; 105: 574.
3. Couinaud C. Liver anatomy; portal and suprahepatic or biliary segmentation. *Dig Surg* 1999, 16 (6): 459-67.
4. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. Elsevier Health Sciences, 2010: 277-79.
5. Yıldırım M. *Klinik Anatomi*. Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 250-56.
6. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. *Clinically Oriented Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 268-72.
7. Carola R, Harley JP, Noback CR. *Human Anatomy and Physiology*. McGraw-Hill College, 1992: 604-08.
8. D'Angelica M, Fong Y. The liver. Ed. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery*. 17. edition. Philedelphia: Elsevier Saunders, 2004: 1513-69.
9. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology Text and Atlas*. London: McGraw Hill, 2009: 323-36.
10. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. *Netter Temel Histoloji*. Güneş Tıp Kitabevi, 2009: 312-23.
11. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas: With Cell and Molecular Biology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 628-43.
12. Paulsen DF. *Histology & Cell Biology*. Lange Medical Books/McGrawHill, 2000: 206-10.
13. Fawcett D, Bloom JR. *Fawcett's Concise Histology*. Arnold, London, 2002: 207-13.
14. Hall JE, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Health Sciences, 2010: 886-89.
15. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi* (Birinci Baskı). Ankara: Güneş Kitapevi, 2001.

16. Sancak B, Cumhuri M. *Fonksiyonel Anatomi: Baş, Boyun ve İç Organlar*. (Üçüncü Baskı), Ankara: Güneş Kitapevi, 2012: 261-65.
17. Moore LK, Dalley FA. *Kliniğe Yönelik Anatomi*. (Çev. K. Şahinoğlu). İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2007: 279-88.
18. Snell SR. *Klinik Anatomi*. (Çev. M. Yıldırım). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 51-7.
19. Aktümsek A. *Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi*. (Üçüncü Baskı). Ankara: Nobel Kitabevleri, 2006: 345-70.
20. Drake LR, Vogl W, Mitchell MWA. *Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Anatomi*. (Çev. M. Yıldırım). Ankara: Güneş Kitapevi, 2011.
21. Ovalle WK, Nahirney PC. Üriner sistem. (Çeviri: İ. Seçkin, E. Güzel Oğuz). Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. (Editörler). *Netter Temel Histoloji*. Ankara: Güneş Tıp Evleri, 2009: 354-72.
22. Junqueira LC, Corneiro J (Çeviri: Y. Aytekin, S. Solakoğlu). *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 332-42/383-401.
23. Erdoğan D, Görgün M, Hatipoğlu T, Ilgaz C. *Özel Histoloji*. (İkinci Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2007: 105-17.
24. Abraham L, Kierszenbaum MD. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş*. (Çev. R. Demir). Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 365-90.
25. Abraham L, Kierszenbaum MD. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. (Third Edition). USA: Elsevier/Mosby, 2011: 415-40.
26. Ross MH, Pawlina W. *Histology a Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology*. (Sixth Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 699-21.
27. Kierszenbaum AL. (Çeviri: R. Demir). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 365-90.
28. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 358-81.
29. Noyan A. *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. (Onyedinci Baskı). Ankara: Palme Yayınevi, 2008: 591-654.
30. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. (Çev. Z. Solakoğlu). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 367-81.

31. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. (Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 671-711.
32. Sigerist HE. The historical development of the pathology and therapy of cancer. *On the History of Medicine*. New York: MD Publications Inc, 1960: 59-65.
33. American Cancer Society. What Is Cancer?. <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer> 25 Ekim 2020.
34. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL; eds. *Basic Pathology*. 5th W.B. Saunders Company 1992.
35. Ringer DP, Schnipper LE. Principles of Cancer Biology. İn:Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T; eds. *Clinical Oncology*. Atlanta: American Cancer Society, 2001: 21-35.
36. İçli F, Akbulut H. Onkolojiye Giriş. İn: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, ve ark.; eds. *İç Hastalıkları*. Güneş Kitabevi, 2005, 2007-2014.
37. Dinçol K. Kemoterapide Temel Prensipler. İn: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN; eds. *Klinik Onkoloji*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 2000: 34-47.
38. Reed SI, Cell Cycle. İn: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA; eds. *Cancer*. 8 th Ed. Philadelphia: Lippicott-Williams&Wilkins; 2008: 79- 92.
39. Dalay N. Kanser Biyolojisi. Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN; eds. *Klinik Onkoloji*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 2000: 48-53.
40. Tripathy D, Neoplasia. İn:McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF et al.; eds. *Pathophysiology of Disease*. 2nd ed. Connecticut: Appleton&Lange, 1997: 78-97.
41. American Association for Cancer Research Cancer Progress Report. Clin Cancer Res 2014: 20.
42. Karadeniz AN, Aydın A, Topuz E. Kanserin Nedenleri, Sigara ve Kanser İlişkisi, Diyet ve Kanser. *Klinik Onkoloji*. 2000: 54-58.
43. Dalay N. *Kanser Biyolojisi*. Topuz E, Aydın A, Karadeniz NA. İstanbul: Tunç Matbaası, 2000: 48-53.
44. Stewart B, Wild CP, The Global and Regional Burden of Cancer eds. *World Cancer Report*. International Agency For Research On Cancer (IARC), 2014: 16-81.

45. Rehm J, The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health* 2011, 34(2):135-43.
46. Weisburger JH. Mechanism of action of diet as a carcinogen. *Cancer* 1979, 43(S5):1987-1995.
47. Tuncer M. *Ulusal Kanser Programı 2009-2015*. In: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanslerle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara. 2009.
48. World Health Organization.
<http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58%2022-en.pdf> 20 Ekim 2020.
49. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2007, (37):16-21.
50. Tsigaropoulos T, Mazaris E, Chatzidarellis E, Skolarikos A, Varkarakis I, Deliveliotis C. Problems faced by relatives caring for cancer patients at home. *Int J Nurs Pract* 2009, 15(1): 1-6.
51. Homs J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, Legrand SB, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer* 2006, 14(5): 444-53.
52. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005, 55(2): 74-108.
53. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 - Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı.
<https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0> 27 Aralık 2020
54. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, González Barón M. Classification of anticancer drugs-a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treat Rev* 2003, 29(6): 515-23.
55. Rafi I. *Classification and Principles of Use of Anticancer Drugs. An Introduction to The Use Of Anticancer Drugs*. New York: Elsevier, 2006.
56. Uslu R. *Antineoplastik Ajanlar, Ege İç Hastalıkları*. İzmir: Güven Kitabevi, 2009: 394-95.
57. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. Multi-institutional 37 randomized phase II trial of gefitinib for previously

- treated patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) (corrected). *J Clin Oncol* 2003, 21: 2237-46.
58. Arslan Ö, Vural H, Kömürcü G, Özet A. Kemoterapi Alan Kanser Hastalarına Verilen Eğitimin Kemoterapi Semptomlarına Etkisi. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2006, 10(1): 15-28.
59. Gülbeyaz C. *Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi*. İstanbul: 3P-Pharma Publication Planning, 2007: 43-119.
60. Eti Aslan F, Olgun N, Karadakovan A, Eti Aslan F. *Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. Nobel Kitabevi, Ankara, 2010:189-202.
61. Şıra SF. Kemoterapi Alan Onkoloji Hastalarında Semptomların Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği AD. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2007.
62. Kunimoto T, Nitta K, Tanaka T, Uehara N, Baba H, Takeuchi M, Yokokura T, Sawada S, Miyasaka T, Mutai M. Antitumor activity of 7-ethyl-10-(4(1-piperidino)-1-piperidino)carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors. *Cancer Res* 1987, 47(22): 5944-7.
63. Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1999, 35: 371-79.
64. Blanke CD, Haller DG, Benson AB. A phase II study of irinotecan with 5fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2001, 12: 1575-80.
65. nev.ekomalina.com.ua 27 Aralık 2020
66. Waters JS, Ross PJ, Popescu RA. New approaches to the treatment of gastrointestinal cancer. *Digestion* 1997, 58: 508-19.
67. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14: 709-15.
68. Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of independent phase I studies with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999, 17: 1751-59.
69. Ogawa M. Novel Anticancer Drugs in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999, 125:134-140.

70. Venditto VJ, Simanek EE. Cancer therapies utilizing the camptothecins: A review of the in vivo literature. *Mol Pharmaceut* 2010, 7: 307-49.
71. Jong FA, Jonge MJA, Verweij J, Mathijssen RHJ. Role of pharmacogenetics in irinotecan therapy. *Cancer Lett* 2006, 234: 90-106.
72. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Principles of chemotherapy Harrison's online part six.
73. Edward Chu, MD, & Alan C. Sartorelli, PhD *Basic and Clinical Pharmacology*. Chapter 54. Cancer Chemotherapy
74. Fuchs C, Mitchell EP, Hoff PM. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2006, 32: 491-503.
75. Fulco RA, Costa C, Germano MP, et al: Hepatotoxicity of camptothecin derivatives in a primary culture system of rat hepatocytes. *J Chemother* 2000 12: 345-351.
76. Laurent A, Nicco C, Chereau C, et.al. Controlling Tumor Growth by Modulating Endogenous Production of Reactive Oxygen Species. *Cancer Res* 2005, 65: 948-56
77. Slater R, Radstone L, Matthews L. Hepatic resection for colorectal liver metastases after downstaging with irinotecan improves survival. *Proc am Sos Clin Oncol* 2003, 22: 1287-93.
78. 5. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi.
79. Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S, Masciullo V, Vagno GV, Scambia G. Review role of topotecan in gynaecological cancers: Current indications and perspectives. *Crit Rev Oncol Hemat* 2010, 74: 163-74.
80. Raymond E, Boige V, Faivre S, Sanderink GJ, Rixe O, Vernillet L, Jacques C, Gattineau M, Ducreux M, Armand JP. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol*.2002Nov1;20(21):430312.doi:10.1200/JCO.2002.03.123.PMID: 1240932
8 Clinical Trial
81. Schaaf LJ, Hammond LA, Tipping SJ, Goldberg RM, Goel R, Kuhn JG, Miller LL, Compton LD, Cisar LA, Elfring GL, Gruia G, McGovren JP, Pirota N, Yin D, Sharma A, Duncan BA, Rothenberg ML. Phase 1 and pharmacokinetic study of intravenous irinotecan in refractory solidtumor patients with hepatic

- dysfunction Clin Cancer Res. 2006 Jun 15;12(12):3782-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2152.PMID: 16778106 Clinical Trial.
82. Venook AP, Enders Klein C, Fleming G, Hollis D, Leichman CG, Hohl R, Byrd J, Budman D, Villalona M, Marshall J, Rosner GL, Ramirez J, Kastrissios H, Ratain MJ. A phase I and pharmacokinetic study of irinotecan in patients with hepatic or renal dysfunction or with prior pelvic radiation: CALGB 9863. *Oncol.* 2003, 14(12): 1783-90. doi: 10.1093/annonc/mdg493.PMID: 14630685
83. Kadayıfçı A. Medical treatment of steatohepatitis. *Clin.Liver.Dis.* 2007, 11(1): 119-140.
84. Bozkurt N. DMBA ile Oluşturulan Rat Karaciğer Hasarında Resveratrol Ve Pekmezin Karaciğer Enzimleri Ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2014.
85. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993, 23: 21-48.
86. Draper HH, Hadley M. A review of recent studies on the metabolism of exogenous and endogenous malondialdehyde. *Xenobiotica* 1990, 20: 901-7.
87. Romero FJ, Morell B, Romero MJ, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106: 1229-34.
88. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002, 7: 181-2.
89. Marnett LJ. Generation of mutagens during arachidonic acid metabolism. *Cancer Metastasis Rev* 1994, 13: 303-8.
90. Troll W, Wiesner R. The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985, 25: 509-28.
91. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982, 47: 412-26.
92. Santos NA, Catao CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatininduced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arc Toxicol* 2007, 81: 495-504.

93. Diplock A. Healthy Lifestyles Nutrition and Physical Activity: antioxidant nutrients. Belgium: ILSI Europe concise monograph series, 1998.
94. Elliot JG. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech* 1999, 53: 46-48.
95. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *J Agric Food Chem* 2002, 50: 3122-3128.
96. Ramasarma T. Many faces of superoxide dismutase, originally known as erythrocuprein. *Curr Sci.* 2007;92: 184–91.
97. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott's Illustrated Review Biochemistry*. 3rd ed. Newyork (North America): Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2004. p. 10.
98. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother.* 2003, 57: 145–55.
99. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB., 3rd Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003;17:24–38.
100. Aly DG, Shahin RS. Oxidative stress in lichen planus. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2010, 19: 3–11.
101. Gohil K, Packer L, de Lumen B, Brooks GA, Terblanche SE. Vitamin E deficiency and vitamin C supplements: exercise and mitochondrial oxidation. *J Appl Physiol* 198; 60: 1986–91.
102. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993, 49: 481-493.
103. Ji LL. Exercise and oxidative stress: role of cellular antioxidant systems. In: Holloszy JO., ed. Exercise and sport sciences reviews. *Baltimore: Williams & Wilkins*, 1995:135–66.
104. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991, 53: 194-200.
105. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005, 41(13):1955-68.

106. Swarnakar S, Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Maity P, Sharma AV (2005). Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases- 9 and -2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer, *J Biol Chem*, 280, 10, 9409–9415.
107. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sciences* 2006,78(18):2081-7.
108. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, Chrul S, Bandorowicz-Pikula J, Sikora E. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS letters* 1998,433(3):287-93.
109. Krishna Chattopadhyay, Anwesha Samanta, Subrata Mukhopadhyay, Brajadulal Chattopadhyay. Potential amelioration of nicotine-induced toxicity by nanocurcumin. *Drug Dev Res*. 2018 May; 79 (3): 119-128.doi: 10.1002 / ddr.21424. Epub 2018 24 Mart
110. Gautam S, Xu Y, Pindolia K, Janakiraman N, Chapman R. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer gent curcumin (diferuloylmethane). *Biochemical pharmacology*. 1998,55:1333-7.
111. Anto RJ, Kuttan G, Babu D. Anti-tumour and free radical scavenging activity of synthetic curcuminoids. *Int J Pharma* 1996, 131: 1-7.
112. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Phanna* 1998, 56: 1607-1614.
113. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP. Curcumin differentially regulates TGF-beta-1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors* 2002,16: 29.
114. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen*. 1998,6: 167.
115. Villegas I, Sánchez-Fidalgo S, Alarcón de la Lastra C. New mechanisms and therapeutic of curcumin for colorectal cancer. *Mol. Nutr. Food Res*. 2008, 52: 1040-61.

116. Thangapazham RL, Sharma A, Maheshwari RK. Multiple molecular targets in cancer chemoprevention by curcumin. *AAPS J.* 2006,Jul 7;8(3).
117. Du B, Jiang L, Xia Q, Zhong L. Synergistic inhibitory effects of curcumin and 5fluorouracil on the growth of the human colon cancer cell line HT-29. *Chemotherapy.* 2006, 52(1):23-8.
118. Atsumi T, Murakami Y, Shibuya K, Tonosaki K, Fujisawa S. Induction of cytotoxicity and apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression, by curcumin and its analog, alpha-diisoeugenol. *Anticancer Res.* 2005,25:4029-36
119. Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, Quiles JL, Baró L, Ramirez-Tortosa CL, Martinez-Victoria E. Oral administration of a Turmerik extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999 Dec,147(2):371-8
120. Rivera- Espinoza, Y. and P. Muriel, Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. *Liver international*, 2009, 29(10): p. 1457-1466.
121. Strimpakos AS, Sharma RA. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(3):511-45.
122. Milobedzka J. Structure. *Chem Ber* 1910, 43: 2163.
123. Reddy AC, Lokesh BR. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Mol Cell Biochem* 1994, 137: 1-8.
124. Cohly HH, Taylor A, Angel MF, Salahudeen AK. Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK1) cell injury. *Free Radic Biol Med* 1998, 24: 49-54.
125. Calabrese V, Butterfield DA, Stella AM. Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Ital J Biochem* 2003, 52: 177-181.
126. Thiagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004, 74: 969-985.

127. Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., and Dicato, M. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer letters* 2005, 223, 181-90.
128. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *European Journal of Cancer* 2005, 41(13), 1955-68.
129. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research* 2003, 23(1A), 363-98.
130. Steward WP, Gescher AJ. Curcumin in cancer management: recent results of analogue design and clinical studies and desirable future research. *Molecular Nutrition and Food Research* 2008, 52(9), 1005-9.
131. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979, 95:351-8.
132. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988, 34: 497-500.
133. Aebi H. Catalase in vitro assay methods. *Methods Enzymol* 1984, 105:121-6.
134. Beutler E. Red cell metabolism. *A Manual of Biochemical Methods*. New York: Grune Strattan, 1975: 67-9.
135. Ellman G. Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959, 82:70-7.
136. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. *Protein measurement with pholin*. 1951.
137. Cancer Key facts 12 September 2018. WHO. <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/cancer>
138. Yıldırım Y, Kokuludağ A, Oksel F. *Onkolojide Semptom Yönetimi*. VII. Ege Yöresi Dahili Tıp Günleri, Meta Basım, İzmir, 2008:242.
139. Kutluk T, Kars A. *Kanser Konusunda Genel Bilgiler*. Sağlık Bakanlığı 2001, 1:1- 55.
140. Calabresi, P., Welch, A.D., "Chemotherapy of neoplastic diseases", *Annu. Rev. Med.*, 13, 147-202 (1962).
141. Hitchings, G.H., "Rational design of anticancer drugs: here, imminent or illusive. In, Development of Target-Oriented Anticancer Drugs", *Progress in*

- Cancer Research and Therapy*, Vol. 28, Raven Press, New York, 227-238 (1983).
142. Yeşilbalkan ÖU. Yorgunluk. In: Can G, ed. *Onkoloji Hemşireliği*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2014: 335-347.) Kanserli Hastalarda Progresif Gevşeme Egzersizlerinin Kemoterapinin Yan Etkileri Üzerine Etkisi
143. 2018 Nisan 27. LiverTox: *İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı ile ilgili Klinik ve Araştırma Bilgileri*. Bethesda (MD): Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü; 2012.
144. Bleiberg H, Cvitkovic E. CPT-11 (irinotecan) ile indüklenen advers olayların karakterizasyonu ve klinik yönetimi: Avrupa perspektifi. *Eur J Cancer* 1996; 32A Özel Sayı 3: S18-23.
145. Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, Asami K, Mimaya J, Suita S, Kishimoto T, ve diğerleri. Kötü huylu katı tümörleri olan pediyatrik hastalarda irinotekan için Faz I çalışması. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 94-100.
146. S Y Ong, S J Clarke, J Bishop, H M Dodds, L P Rivory. *Anticancer Drugs*. 2001 Aug;12(7):619-25. doi: 10.1097/00001813-200108000-00009. Toxicity of irinotecan (CPT-11) and hepato-renal dysfunction
147. N Oršolić, V Benković, D Lisičić, D Đikić, J Erhardt, AH Knežević. Protective effects of propolis and related polyphenolic/flavonoid compounds against toxicity induced by irinotecan. *Medical Oncology* 27 (4), 1346-1358
148. Karabulut H, Gülay MŞ. *Antioksidanlar*. MAE Vet Fak Derg, 2016,1 (1):65-76.
149. Osman Ciftci, Nese Basak Turkmen, Asli Taşlıdere. Curcumin protects heart tissue against irinotecan-induced damage in terms of cytokine level alterations, oxidative stress, and histological damage in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* volume 391, pages783–791(2018)
150. Uyanık, Ö. 2018. İrinotekan'ın Testis Üzerine Yan Etkilerine Karşı Curcumin'in Etkisi, Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
151. Ramar Manikandan, Raman Thiagarajan, Sivagnanam Beulaja, Ganapasam Sudhandiran, Munusamy Arumugam. Curcumin protects against hepatic and renal injuries mediated by inducible nitric oxide synthase during

- selenium-induced toxicity in Wistar rats. *Microsc Res Tech*. 2010 Haziran; 73 (6): 631-7.doi: 10. 1002 / jemt.20802.
152. Ragaa Hosny Mohamad, Amal Mohamad El-Bastawesy, Zekry Khalid Zekry, Hussain A Al-Mehdar, Mohamad Gamil Abdel Monaam Al-Said, Soaad Shaker Aly, Sabry Mohamed Sharawy, Mahmoud M El-Merzabani. The role of Curcuma longa against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food*. 2009 Apr;12(2):394-402.doi: 10. 1089/jmf.2007. 0715
 153. Rakhi Agarwal, Sudhir K Goel, Jai Raj Behari. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury. *J Appl Toxicol*. 2010 Temmmuz; 30 (5): 457-68. Doi: 10. 1002/ jat.1517
 154. Mohamed M Soliman, Ahmed A Baiomy, Magdy H Yassin. in Wistar Molecular and Histopathological Study on the Ameliorative Effects of Curcumin Against Lead Acetate-Induced Hepatotoxicity and Nephrototoxicity Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2015 Eylül; 167 (1): 91-102.doi: 10. 1007 / s12011-015-0280-0. Epub 2015 Mar 11.
 155. Mokhtar I Yousef, Sahar A M Omar, Marwa I El-Guendi, Laila A Abdelmegid. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Gıda Kimyası Toksikol*. 2010 Kasım; 48 (11): 3246-61.doi: 10.1016 / j.fct.2010.08.034. Epub 2010 4 Eylül
 156. Protective effects and mechanisms of curcumin on podophyllotoxin toxicity in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Aralık 1; 265 (2): 190-9.doi: 10. 1016 / j.taap.2012.10.010. Epub 2012 Ekim 23.
 157. Mohamed Mohamed Soliman, Mohamed Abdo Nassan, Tamer Ahmed Ismail. Immunohistochemical and molecular study on the protective effect of curcumin against hepatic toxicity induced by paracetamol in Wistar rats. *BMC Complement Altern. Med*29 Kasım 2014; 14: 457.doi: 10.1186/ 1472-6882-14-457.
 158. Mohammad Mohajeri, Behzad Behnam, Arrigo FG. Cicero, Amirhossein Sahebkar. Protective effects of curcumin against aflatoxicosis: A comprehensive review *J Hücre Physiol* 2018 Nisan; 233 (4): 3552-3577

159. Mohammad Mohajeri, Mehdi Rezaee, Amirhossein Sahebkar. Cadmium-induced toxicity is rescued by curcumin: A review. *Biyofaktörler*. 2017 Eylül 10; 43 (5): 645-661.doi: 10.1002 / biof.1376. Epub 2017 18 Temmuz
160. Krishna Chattopadhyay, Anwesha Samanta, Subrata Mukhopadhyay, Brajadulal Chattopadhyay. Potential amelioration of nicotine-induced toxicity by nanocurcumin. *Drug Dev Res*. 2018 Mayıs; 79 (3): 119-128.doi: 10.1002 / ddr.21424. Epub 2018 24 Mart.
161. Manal I El-Barbary. Detoxification and antioxidant effects of garlic and curcumin in Oreochromis niloticus injected with aflatoxin B₁ with reference to gene expression of glutathione peroxidase (GPx) by RT-PCR. *Fish Physiol Biochem*. 2016 Nisan; 42 (2): 617-29.doi: 10.1007 / s10695-015-0164-4. Epub 2015 21 Kasım
162. Fatma M El-Demerdash, Mokhtar I Yousef, Fatma M E Radwan. Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs. *Gıda Kimyası Toksikol*. 2009 Ocak; 47 (1): 249-54.doi: 10.1016 / j.fct.2008.11.013. Epub 2008 Kasım 18
163. Palanisamy Sankar, Avinash G Telang, Ayyasamy Manimaran. Protective effect of curcumin on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2012 Temmuz; 64 (5): 487-93.doi: 10.1016 / j.etp.2010.11.003. Epub 2010 4 Aralık
164. H Alp, I Aytekin, N K Hatipoğlu, A Alp Ogun. Effects of sulforophane and curcumin on oxidative stress created by acute malathion toxicity in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Temmuz; 16 Özel Sayı 3: 144-8.
165. Ehsan Kheradpezhoh, Mohammad-Reza Panjehshahin, Ramin Miri, Katayoun Javidnia, Ali Noorafshan, Ahmad Monabati, Ahmad-Reza Dehpour. Curcumin protects rats against acetaminophen-induced hepatorenal damages and shows synergistic activity with N-acetyl cysteine. *Eur J Pharmacol*. 25 Şubat 2010; 628 (1-3): 274-81.doi: 10.1016 / j.ejphar.2009.11.027. Epub 2009 Kasım 15.
166. Mohammad Iqbal, Som Datta Sharma, Yasumasa Okazaki, Masayoshi Fujisawa, Shigeru Okada. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role

- in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol.* 2003 Ocak; 92 (1): 33-8.doi: 10.1034 / j.1600-0773.2003.920106.x.
167. Waseem M, Pandey P, Tomar B, Raisuddin S, Parvez S. Ameliorative action of curcumin in cisplatin-mediated hepatotoxicity: an in vivo study in Wistar rats. *Arch Med Res.* 2014 Ağu; 45 (6): 462-8.doi: 10. 1016 / j.arcmed.2014.07.006. Epub 2014 29 Temmuz
 168. Eybl V, Kotyzova D, Koutensky J. Comparative study of natural antioxidants - curcumin, resveratrol and melatonin - in cadmium-induced oxidative damage in mice. *Toxicology.* 2006 Aug 15;225(2-3):150-6.doi: 10.1016/j.tox.2006.05.011. Epub 2006 May 26.
 169. Tubsakul A, Sangartit W, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Apaijit K, Kukongviriyapan U. Curcumin Mitigates Hypertension, Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Rats with Chronic Exposure to Lead and Cadmium. *Tohoku J Exp Med.* 2021 Jan;253(1):69-76.doi: 10.1620/tjem.253.69
 170. Stohs SJ, Ohia S, Bagchi D. Naphthalene toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology.* 2002 Oct 30;180(1):97-105.doi: 10.1016/s0300-483x(02)00384-0
 171. Murugan P. Leelavinothan Pari. Antioxidant effect of tetrahydrocurcumin in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci.* 2006 Sep 27;79(18):1720-8.doi: 10.1016/j.lfs.2006.06.001. Epub 2006 Jun 9.
 172. El-Bahr SM. Effect of curcumin on hepatic antioxidant enzymes activities and gene expressions in rats intoxicated with aflatoxin B1
 173. Hosny R, El-Bastawesy MAM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-Said MGAM, Aly SS,bSharawy SM, El-Merzabani MM. The role of Curcuma longa against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food.* 2009 Apr;12(2):394-402.doi: 10.1089/jmf.2007.0715
 174. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T, Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. 2017 Mar;87:223-229.
 175. Osawa T. Nephroprotective and hepatoprotective effects of curcuminoids *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:407-23.doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_18.

176. Okada K, Wangpoengtrakul C, Tanaka T, Toyokuni S, Uchida K, Osawa T. Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice. *J Nutr.* 2001 Aug;131(8):2090-5.doi: 10.1093/jn/131.8.2090
177. www.healthambition.com 12 Kasım 2020.



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL (HADYEK) BAŞKANLIĞI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS NO	BAŞVURU SAHİBİ
12.04.2021	2021/8-3	11965	Doç. Dr. Şükrü GÜRBÜZ

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: Sıçan	Araştırmacılar 1. Doç. Dr. Aslı ÇETİN 2. Dr. Öğr. Üyesi Neşe Başak TÜRKMEN 3. Arş. Gör. Muzaffer ÖZTÜRK
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soy	: <i>Sprague Dawley</i>	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: Erkek / Dişi	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 20+20: 40	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 3 Aylık / 300 Gr.	

KARAR: "İrinotekanın Karaciğer ve Böbrek Dokuları Oksidasyonuna Karşı Curcuminin Antioksidan Etkisi" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmanın Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN	
ÜYELER		
Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE Başkan Vekili		Prof. Dr. Şengül YÜKSEL Üye
Doç. Dr. Muharrem UÇAR Üye		Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN (Raportör)
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa CANBOLAT Üye		Veteriner Hekim Engin KORKMAZ Üye
Avukat Mustafa Umut YALÇIN Sivil Üye		Öğretmen Kaan Akın ÖZ Sivil Üye