



**T.C.
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARBOPLATİN, METFORMİN ve BORİK ASİT UYGULANMIŞ MCF-7 ve
CRL-4010 HÜCRELERİNDE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Nilüfer Ece SÜREN

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BİLTEKİN**

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Histoloji ve Embriyoloji Programı

İSTANBUL, 2026



**T.C.
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARBOPLATİN, METFORMİN ve BORİK ASİT UYGULANMIŞ MCF-7 ve
CRL-4010 HÜCRELERİNDE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Nilüfer Ece SÜREN

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BİLTEKİN**

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Histoloji ve Embriyoloji Programı

İSTANBUL, 2026

T.C.
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY SAYFASI

ÖĞRENCİ ADI -SOYADI	Nilüfer Ece SÜREN	
ÖĞRENCİ NUMARASI	232124002	
PROGRAM ADI	Histoloji ve Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans	
İstanbul Atlas Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Nilüfer Ece SÜREN tarafından hazırlanan “Karboplatin, Metformin ve Borik Asit Uygulanmış MCF-7 ve CRL-4010 Hücrelerinde Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.		
Tez Savunma Tarihi: 23 / 02 / 2026		
Jüri Üyesinin Unvanı, Adı, Soyadı	Çalıştığı Kurum	İmzası
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BİLTEKİN (Danışman)	İstanbul Atlas Üniversitesi	
Prof. Dr. Ayhan BİLİR	İstanbul Atlas Üniversitesi	
Prof. Dr. Gözde ERKANLI ŞENTÜRK	İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa	

İstanbul Atlas Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez jüri tarafından onaylanmış ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hafize UZUN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bulguların sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; çalışmamın İstanbul Atlas Üniversitesinde kullanılan “bilimsel intihal tespit programı” ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığını beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Nilüfer Ece SÜREN

(İmza)

İTHAF

Güçlü bir kadın olmanın ne demek olduğunu bana öğreten, hayatımın her aşamasında varlığıyla yolumu aydınlatan canım anneme ithaf ediyorum.



BÜTÇE DESTEKLERİ

KARBOPLATİN, METFORMİN ve BORİK ASİT UYGULANMIŞ MCF-7 ve CRL-4010 HÜCRELERİNDE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yol gösterici katkıları ve sabrı için danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Burcu BİLTEKİN'e teşekkür ederim.

Tez sürecimde değerli görüş ve katkılarını benimle paylaşan Prof. Dr. Ayhan BİLİR ve Dr. Öğr. Üyesi Berna YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan yüksek lisans öğrencisi Ayşe BAKIRTAŞ'a teşekkür ederim.

Başta annem Esra GÖRSÜN olmak üzere tüm eğitim hayatım boyunca yanımda bulunan ve bana destek olan aileme teşekkür ederim.

Şubat 2026

Nilüfer Ece SÜREN

İÇİNDEKİLER	Sayfa no
İÇ KAPAK.....	-
ONAY SAYFASI	-
BEYAN	iii
BÜTÇE DESTEKLERİ SAYFASI.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
TABLO LİSTESİ.....	xv
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MEME BEZİ VE GELİŞİMİ.....	3
2.2. MEME KANSERİ.....	5
2.2.1. Meme Kanseri Sınıflandırması.....	6
2.2.2. İnvaziv Olmayan Meme Kanseri.....	6
2.2.2.1. Duktal Karsinoma İn-Situ (DCIS).....	6
2.2.2.2. Lobüler Karsinoma İn-Situ (LCIS).....	6
2.2.3. İnvaziv Meme Kanseri.....	7
2.2.3.1. İnvaziv Duktal Karsinoma (DCI).....	7
2.2.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma (LCI).....	7
2.2.3.3. Medüler Meme Karsinomu.....	7
2.2.3.4. Mukozal Meme Karsinomu.....	8
2.2.3.5. Meme Tübüller Karsinomu.....	8
2.2.3.6. İnflamatuvar Meme Karsinomu.....	8
2.3. MEME KANSERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	9
2.3.1. Cinsiyet.....	9
2.3.2. Yaş.....	9
2.3.3. Aile Geçmişi.....	9
2.3.4. Genetik.....	10
2.3.5. İrk / Etnik Köken.....	10
2.3.6. Meme Dokusu Yoğunluğu.....	11
2.3.7. Erken Menarş ve Geç Menopoz.....	11

2.3.8. Gebelik.....	11
2.3.9. Emzirme.....	12
2.3.10. Kilo.....	12
2.3.11. Alkol ve Sigara Kullanımı.....	13
2.4. MEME KANSERİ TEDAVİSİ.....	13
2.4.1. Cerrahi.....	14
2.4.2. Sistemik Tedavi.....	14
2.4.2.1. Kemoterapi.....	14
2.4.2.2. Endokrin Tedavi.....	15
2.4.2.3. Radyoterapi.....	15
2.5. MCF-7 HÜCRE HATTI.....	16
2.6. CRL-4010 HÜCRE HATTI.....	16
2.7. YARA İYİLEŞME DENEYİ.....	16
2.8. OKSİDATİF STRES.....	17
2.9. OKSİDATİF STRES VE KANSER.....	17
2.10. KARBOPLATİN.....	18
2.11. METFORMİN.....	18
2.12. BORİK ASİT.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. GEREÇLER.....	21
3.1.1. Alet ve Teçhizatlar.....	21
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar.....	21
3.1.3. Cihazlar.....	22
3.2. YÖNTEM.....	22
3.2.1. Kültür Koşulları.....	22
3.2.2. Hücre Hatlarının Büyütülmesi.....	22
3.2.2.1. Pasajlama.....	23
3.2.3. Doz ve Zaman Belirleme Çalışmaları.....	23
3.2.4. Hücre Canlılığının Belirlenmesi.....	24
3.2.5. Hücre Kültürü Deney Tekrarlarının Oluşturulması ve İlaç Uygulaması.....	24
3.2.6. Görüntüleme.....	25
3.2.7. Hücrelerin Kriyoprezervasyonunun Gerçekleştirilmesi.....	25
3.2.8. ROS Seviyelerinin Belirlenmesi.....	26
3.2.8.1. SOD Aktivite Seviyelerinin Belirlenmesi.....	26
3.2.9. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistik Analiz.....	26

4. BULGULAR.....	27
4.1 HÜCRE CANLILIĞI-SİTOTOKSİSİTE SONUÇLARI.....	27
4.1.1 MCF-7 Hücrelerinin Canlılığı / Sitotoksosite (CCK8) Sonuçları.....	27
4.1.2 CRL-4010 Hücrelerinin Canlılığı / Sitotoksosite (CCK8) Sonuçları.....	31
4.2 YARA İYİLEŞMESİ DENEYİ BULGULARI.....	34
4.2.1. MCF-7 Hücre Hattında Migrasyon (Göç) Yeteneğinin Değerlendirilmesi.....	34
4.2.2. CRL-4010 Hücre Hattında Migrasyon (Göç) Yeteneğinin Değerlendirilmesi.....	40
4.3. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD) ENZİM AKTİVİTESİ ANALİZ SONUÇLARI.....	45
4.3.1. MCF-7 Hücre Hattında SOD Enzim Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	45
4.3.2. CRL-4010 Hücre Hattında SOD Enzim Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
5.1. TARTIŞMA	51
5.2. ÇALIŞMANIN SINIRLILIĞI.....	69
5.2.1 Klinik Uygulamalar.....	70
5.3. SONUÇ.....	71
6. KAYNAKLAR	73
7. EKLER	92
EK 1: İNTİHAL RAPORU.....	92
8. ÖZGEÇMİŞ	93

SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
HER	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
DCIS	Duktal Karsinoma İn-Situ
LCIS	Lobüler Karsinoma İn-Situ
DCI	İnvaziv Duktal Karsinoma
LCI	İnvaziv Lobüler Karsinoma
BRCA1	Meme Kanseri Geni 1
BRCA2	Meme Kanseri Geni 2
PDM	Mamografik Yoğunluk Yüzdesi
TNBC	Üçlü Negatif Meme Kanseri
NAC	Neoadjuvan Kemoterapi
ESR1	Östrojen Reseptörü 1
CDK4	Siklin Bağımlı Kinaz 4
CDK6	Siklin Bağımlı Kinaz 6
FGFR	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
IBC	İnflamatuvar Meme Kanseri
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
PI3K	Fosfoinositid-3 Kinaz
AKT	Protein Kinaz B
TP53	Tümör Protein 53

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CHEK2	Checkpoint Kinaz 2
PTEN	Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataz
CDH1	Kadherin-1
STK11	Serin/treonin kinaz 11
ATM	Ataksi Telanjiektazi Mutasyonu
PALB2	BRCA2 Ortağı ve Yerini Belirleyicisi
BRIP1	BRCA1 Etkileşimli Protein 1
mTOR	Rapamisin Mekanistik Hedefi
HDAC	Histon Deasetilaz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
T2D	Tip 2 Diyabet
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
LKB1	Karaciğer Kinaz B1
AMPK	AMP-Aktive Protein Kinaz
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DMEM	Dulbecco'nun Değiştirilmiş Eagle Ortamı
SOD	Süperoksit Dismutaz
DMSO	Dimetil Sülfoksit
CCK8	Hücre Sayma Kiti-8

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 2.1: Meme bezi gelişimi.....	5
Şekil 2.2: İn vitro yara iyileşme yöntemi.....	17
Şekil 2.3: Karboplatin'in moleküler yapısı.....	18
Şekil 2.4: Galega officinalis ve Metformin.....	19
Şekil 2.5: Borik Asit'in moleküler yapısı.....	20
Şekil 3.1: 96 kuyucuklu hücre kültürü kabı deney düzeni.....	24
Şekil 3.2: 6 kuyucuklu hücre kültürü kabı deney düzeni	25
Şekil 4.1: MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında 24 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi.....	28
Şekil 4.2: MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında 48saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi.....	29
Şekil 4.3: MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında 72 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi.....	30
Şekil 4.4: CRL4010 meme kanseri hücre hatlarında 24 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi.....	32
Şekil 4.5: CRL4010 meme kanseri hücre hatlarında 48 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi.....	33
Şekil 4.6: CRL4010 meme kanseri hücre hatlarında 72 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi.....	34
Şekil 4.7: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, Kontrol, 10 µM Karboplatin, 50 µM Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 µM Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	35
Şekil 4.8: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, 10 µM Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 µM Karboplatin + 50 µM Borik Asit, 50 µM Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 µM Karboplatin + 50 µM Borik Asit ve 50 µM Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	36
Şekil 4.9: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, Kontrol, 10 µM Karboplatin, 50 µM Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 µM Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	36
Şekil 4.10: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, 10 µM Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 µM Karboplatin + 50 µM Borik Asit, 50 µM Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 µM Karboplatin + 50 µM Borik Asit ve 50 µM Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	37

Şekil 4.11: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	37
Şekil 4.12: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	38
Şekil 4.13: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	38
Şekil 4.14: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	39
Şekil 4.15: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	40
Şekil 4.16: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	41
Şekil 4.17: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	41
Şekil 4.18: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	42
Şekil 4.19: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	42
Şekil 4.20: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	43
Şekil 4.21: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x).....	43
Şekil 4.22: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x).....	44

Şekil 4.23: 24 saatlik maruziyet sonrası MCF-7 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları.....	45
Şekil 4.24: 48 saatlik saatlik maruziyet sonrası MCF-7 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları.....	46
Şekil 4.25: 72 saatlik saatlik maruziyet sonrası MCF-7 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları	47
Şekil 4.26: 24 saatlik maruziyet sonrası CRL-4010 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları.....	48
Şekil 4.27: 48 saatlik saatlik maruziyet sonrası CRL-4010 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları.....	49
Şekil 4.28: 72 saatlik saatlik maruziyet sonrası CRL-4010 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları	50



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 4.1: MCF-7 meme kanseri hücre hattında uygulanan grupların hücre göçü (migrasyon) ve yara iyileşme oranları üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.2: CRL-4010 hücreleri ile yapılan yara iyileşmesi testi bulgularının karşılaştırılması	44



ÖZET

SÜREN, N.E. (2026) Karboplatin, Metformin ve Borik Asit Uygulanmış MCF-7 ve CRL-4010 Hücrelerinde Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Atlas Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Bu çalışmada, meme kanseri hücre hattı (MCF-7) ile sağlıklı epitel hücre hattında (CRL-4010) Karboplatin, Borik Asit ve Metformin'in hücre proliferasyonu, migrasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesini amaçlanmaktadır.

Çalışmada in vitro deneysel model kullanılmış; hücre canlılığı CCK-8 testi, hücre migrasyonu yara iyileşme deneyi ve oksidatif stres seviyeleri süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi analizi ile incelenmiştir. Söz konusu uygulamalar belirlenen konsantrasyon ve sürelerde gerçekleştirilmiş, elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Elde edilen bulgular, uygulanan ajanların hem meme kanseri hem de sağlıklı epitel hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve oksidatif stres yanıtı açısından farklı etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Bu etkiler hem hücre tipine hem de kullanılan ajana bağlı olarak değişkenlik göstermiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın meme kanseri hücrelerinde kullanılan ajanların hücresel etkilerinin anlaşılmasına önemli katkı sağlaması ve kanser ile sağlıklı hücreler arasındaki yanıt farklılıklarının ortaya konmasına yardımcı olması beklenmektedir. Ayrıca, elde edilen bulguların gelecekteki deneysel ve terapötik çalışmalara temel oluşturması öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Borik Asit, Karbolatin, Meme Kanseri, Metformin, Oksidatif Stres

ABSTRACT

SÜREN, N.E. (2026) Investigation of the Effects of Carboplatin, Metformin, and Boric Acid on Oxidative Stress in MCF-7 and CRL-4010 Cells Treated. Master's Thesis, Istanbul Atlas University Postgraduate Education Institute, Department of Histology and Embryology, Istanbul.

This study aims to comparatively evaluate the effects of Carboplatin, Boric Acid, and Metformin on cell proliferation, migration, and oxidative stress in breast cancer cell lines (MCF-7) and healthy epithelial cell lines (CRL-4010).

An in vitro experimental model was used in the study; cell viability was investigated using the CCK-8 test, cell migration using the wound healing assay, and oxidative stress levels using superoxide dismutase (SOD) activity analysis. The applications were performed at the determined concentrations and durations, and the obtained data were statistically analyzed.

The findings showed that the applied agents had different effects on proliferation, migration, and oxidative stress response in both breast cancer and healthy epithelial cells. These effects varied depending on both the cell type and the agent used.

Consequently, this study is expected to make a significant contribution to understanding the cellular effects of agents used in breast cancer cells and to help reveal the differences in responses between cancer and healthy cells. Furthermore, it is anticipated that the findings will provide a basis for future experimental and therapeutic studies.

Keywords: Breast Cancer, Boric Acid, Carboplatin, Metformin, Oxidative Stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser tipi meme kanseridir ve 2022 yılında 670.000 ölüme neden olmuştur (Akram vd., 2017; Liao, 2024) Meme kanserinin en yaygın kabul edilen sınıflandırması östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2) reseptörlerinin varlığına göre yapılır. Bunlara göre meme kanserinin en yaygın dört alt tipi Luminal A, Luminal B, HER2 Pozitif ve Üçlü-Negatif (TNBC)'tir (Orrantia-Borunda vd., 2022). İnvaziv olmayan meme kanseri bulunduğu alandan başka bölgelere yayılmamış meme kanseri iken invaziv meme kanseri vücudun başka bölgelerine yayılmış olan metastatik meme kanseridir (Akram vd., 2017).

Meme kanseri tedavisinde multimodal bir yol izlenir. Benzer görünümlere sahip tümörlerde farklı davranışlar görülebilir. Tümör alt tipine bağlı olarak hormon tedavisi ya da hedefli tedaviler tercih edilebilir. Tümörün boyutu, lenf düğümü metastazı, hastanın yaşı, ER, PR ve HER2 reseptörlerinin miktarı ve histolojik derece hastaya özel tasarlanmış tedavileri kısıtlayabilir (Demir & Sheybani, 2025; Jeong vd., 2025; Yersal & Barutca, 2014).

Kemoterapi çeşitli kanserleri tedavi etmek için sitotoksik ilaçların kullanıldığı, kabul görmüş bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi hücre bölünmesini ve tümör büyümesini engeller ve bu sayede metastazı engellemeyi amaçlar (Amjad vd., 2025; Hossain & Halder Neer, 2023).

Oksidatif stres, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) adı verilen serbest radikaller ile bunların antioksidan adı verilen bir takım koruyucu mekanizmalar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (Reuter vd., 2010). Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve kanserde dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Hayes vd., 2020). Yüksek ROS seviyeleri, tümör içi heterojenite, homolog rekombinasyon kusurları, mutasyon oranları ve neoantijen artışı ile klinik agresifliğin yanı sıra kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (Oshi vd., 2022).

Karboplatin, çeşitli tipte hücreyi etkileyebilen, düşük maliyetli ve etkileri iyi bilinen platin içeren ikinci nesil bir antikanser ilaçtır (He vd., 2018). Yumurtalık kanseri, baş ve boyun tümörleri ve akciğer kanseri gibi çok çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Ming vd., 2017). Karboplatin, DNA zincirlerinin arasında ve içinde çapraz bağlanmaya neden olan alkile edici bir ajan olarak hareket ederek çoğunlukla hızlı bölünen hücrelerde DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonuna ve programlanmış hücre ölümünün tetiklenmesine yol açmaktadır ("Carboplatin", 2012). Bunun yanında, literatürde Karboplatin'in ROS'u indükleyebileceği bilgisi bulunmaktadır ve aşırı miktarda ROS birikiminin kanser hücrelerinde apoptoz ve nekrozu indükleyebileceği bilgisi de literatürde yer almaktadır (He vd., 2018).

Metformin, T2D tedavisi için yaygın olarak reçete edilen bir ilaçtır ve DSÖ tarafından "temel ilaç" olduğu kabul edilmektedir (LaMoia & Shulman, 2020). Metformin, T2D tedavisi için yaygın olarak reçete edilen bir ilaçtır ve DSÖ tarafından "temel ilaç" olduğu kabul edilmektedir. Metforminin diyabet hastalarına sağladığı faydanın yanı sıra kanser hastalarına da fayda sağlayabileceğini bilinmektedir ancak metforminin kanserin önlenmesinde kullanımı hala incelenmektedir. Yumurtalık kanserli hastaların sağkalımını, meme kanserli hastaların prognozunu ve nazofaringeal kanserli hastaların genel sağkalımını iyileştirebilir. (Cosmin Stan & Paul, 2024). Ek olarak metformin ROS üretimini azaltır ve sonuç olarak ROS kaynaklı DNA hasarını azaltarak kanser gelişiminin baskılanmasını sağladığı bilinmektedir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi tedavisi uygulanan T2D'li hastalarda metformin tedavisinin faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Kemoterapi tedavisiyle birlikte metformin alan hastalarda, metformin almayan hasta grubuna oranla daha iyi patolojik yanıt alınmıştır. Bu gibi çeşitli kanıtlar ile metformin tedavisinin kanserli hücre hatlarında hastalığın yönetiminde faydalı olabilecek anti-proliferatif etkisi gösterilmiştir (Dutta vd., 2023).

Bor, doğada borik asit ve boraks formlarında bulunan metalik olmayan eser bir elementtir, kayalarda, suda ve bazı topraklarda bulunmaktadır. Bor oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına karşı koruyucu etkileri olabilir ve inflamatuvar yanıtı düzenlemede faydalı olduğu gösterilmiştir. Borik asit üzerine yapılan çalışmalarda tümör baskılayıcı etkileri olduğu görülmüştür. Borik asitin akciğer, serviks ve prostat kanseri insidansında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ayrıca deneysel çalışmalar sonucunda borik asitin melanom, prostat ve meme kanseri hücre hatlarında hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Bayram vd., 2024; Çakır Gündoğdu vd., t.y.; Paties Montagner vd., 2023; Sevimli vd., 2022).

Bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında karboplatin, borik asit ve metforminin oksidatif stres üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, MCF-7 ve CRL-4010 hücreleri uygun koşullarda büyütülmüş, ardından karboplatin, borik asit ve metformin için CCK8 yöntemiyle sitotoksosite deneyleri gerçekleştirilmiş ve en uygun dozlara karar verilmiştir. Belirlenen dozlarda ilaçlar ile yara iyileşme deneyleri gerçekleştirilmiş ve bu deneyde kullanılan hücreler üzerinde SOD analizi yapılarak oksidatif stres seviyelerinin değişimi incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

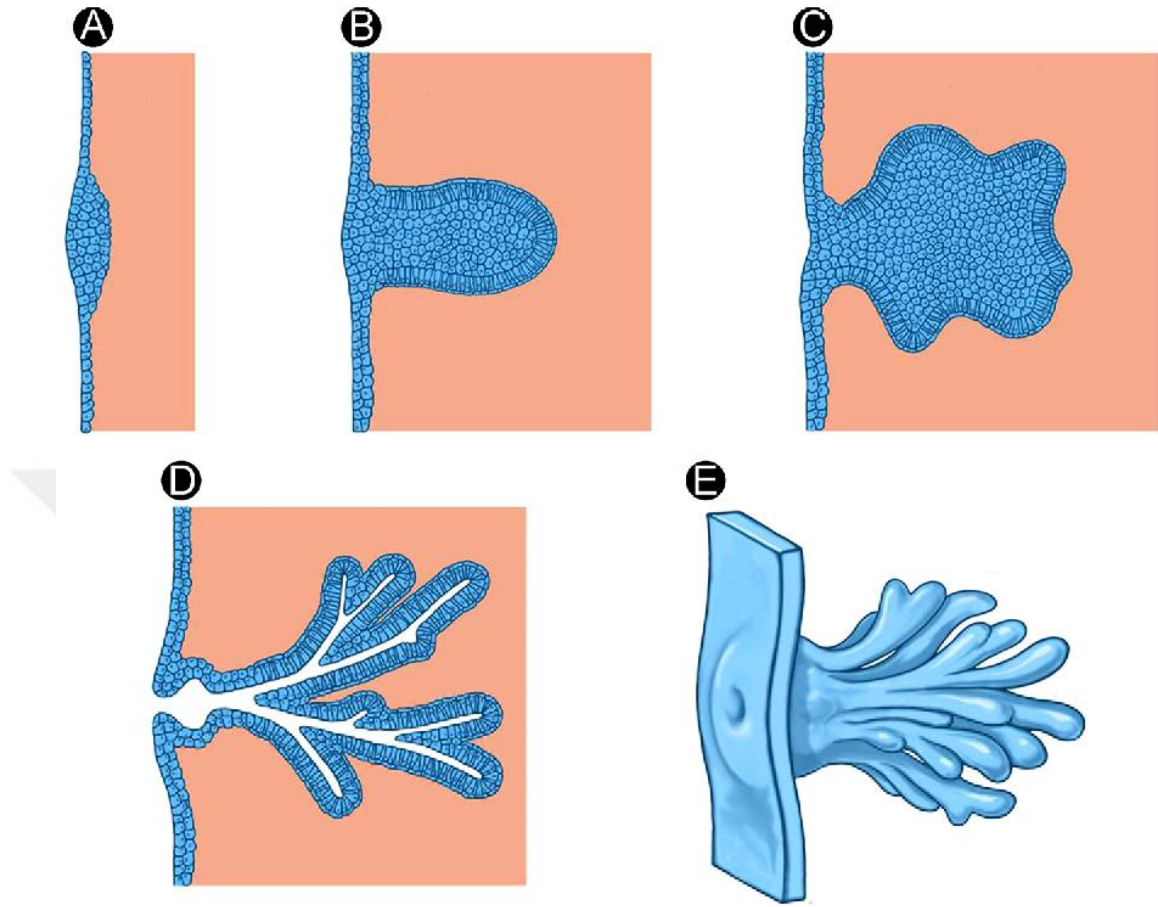
2.1. MEME BEZİ VE GELİŞİMİ

Meme bezi, yapısal olarak birçok yeniden düzenlenme aşamasından geçen oldukça değişken bir organdır (Taurin & Alkhalifa, 2020). Kadınlarda ve erkeklerde meme bezi ergenliğe kadar benzer şekilde gelişir ancak ergenlikle beraber farklı değişikliklere uğrar. Kadınlarda ergenlikle beraber epitel proliferasyonu, yağ birikimi ve meme büyümesi gerçekleşir (Aranda-Gutierrez & Diaz-Perez, 2025).

İnsan memesinde parankima salgı asinüslerini ve dallanan kanal sistemini oluştururken stroma bu yapılar için ortam sağlayan yağ tabakasından oluşur. Ergenlik sırasında hücresel düzeyde hem parankimal hem de stromal değişiklikler yaşanır. Bu süreçte epitel, dışarıda bazal miyoepitelyal hücreler içeride ise lüminal hücre tabakası olacak şekilde duktal ağacı oluşturur. Ayrıca bu tabakaları oluşturan kök hücreler ve progenitör hücreler de bulunur (Biswas vd., 2022; Javed & Lteif, 2013).

Embriyonik dönemde meme bezinin gelişimi 35.günde başlar. Fetüsün koltuk altı bölgesi ve kasık bölgesi arasında iki adet meme çıkıntısı oluşur. 6.haftanın sonlarına doğru bu çıkıntılar 2. ile 6.kaburga hizasına geriler. İlk 3 ayın sonunda birincil meme tomurcukları mezenşime doğru büyümeye başlar. Ardından birincil meme tomurcuğu büyüdükçe dorsalden ventral pozisyona geçiş görülür. İkinci 3 ayda meme tomurcuğunun girintilerinden ikincil epitel tomurcukları oluşur, bu tomurcuklar birincil tomurcuğu çevreleyen mezenşime dik olarak gelişir. Gebeliğin 6. ayında meme bezinin temel tübüler iskeleti hazırdır. 32.haftada birincil süt kanalları oluşur ve meme ucuna dönüşen alana açılır. Gebeliğin son haftalarında damarlanmada artış görülür. Doğumdan sonra yenidoğanın meme bezlerinden kolostrum eksprese edilebilir ve bu fetal dolaşımında bulunan prolaktasyon hormonlarından kaynaklanır. Yenidoğanlarda bu salgı aktivitesi 3 ila 4 hafta arasında azalır. Prematüre bebeklerin meme nodülü geliştirmemesi ve süt salgılamaması rahim içindeki ortamın meme gelişimi için gerekli olduğunun göstergesidir. Doğumdan sonraki 3-4 ay sonra bebek memesinin bebeğin kendi hormonlarıyla uyarıldığı tahmin edilmektedir. Kız bebeklerde bulunan meme dokusu erkek bebeklere kıyasla daha fazla östradiol seviyeleri sebebiyle biraz daha uzun süre kalır. Bebek 2 yaşına geldiğinde stomadaki

küçük kanal yapıları kalır ve ergenliğe kadar hareketsiz kalır (Biswas vd., 2022; Javed & Lteif, 2013).



Şekil 2.1: Meme bezi gelişimi (Jesinger, 2014)

2.2. MEME KANSERİ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser türüdür ve bununla beraber dünya çapında kadınlarda kanser sebepli ölümlerin birinci sebebidir. 2012 ila 2021 yılları arasında yıllık olarak %1 oranında artış göstermiştir. 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 2,3 milyon kadın meme kanseri teşhisi almış ve 685.000 ölüme sebep olmuştur (Akram vd., 2017; Ben-Dror vd., 2022; Giaquinto vd., 2024). 2022 yılında dünya genelinde 670.000 ölüme neden olmuştur. 5 yıllık sağkalım oranlarında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir fark mevcuttur, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %40'ın altında iken gelişmiş ülkelerde bu oran %80'lerdedir. (Akram vd., 2017; Clusan vd., 2023; Interventions, 2016; Liao, 2024).

2.2.1. Meme kanseri sınıflandırması

Meme kanserinin en yaygın kabul edilen sınıflandırması östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2) reseptörlerinin varlığına göre yapılır. Bunlara göre meme kanserinin en yaygın dört alt tipi Luminal A, Luminal B, HER2 Pozitif ve Üçlü-Negatif (TNBC)'tir. Alt tiplere göre insidans, hastalığın seyri, tedaviye verdiği yanıt ve sonucunda sağkalım ile görüntülemelerde önemli farklılıklar vardır. Luminal A tipi ER ve/veya PR pozitif ve HER2 negatiftir aynı zamanda proliferasyonla bağlantısı bulunan genlerin düşük seviyede ifadesiyle karakterizedir. Yavaş büyürler, daha az nüks ve yüksek hayatta kalım oranı ile iyi bir prognoza sahiptirler. Luminal B tipi ER ve/veya PR pozitif ve HER2 pozitifdir, Luminal A'ya kıyasla daha hızlı büyürler ve prognozu daha kötüdür. HER2 Pozitif tipi ER ve PR negatiftir ve yüksek oranda HER2 ekspresyonu gösterir. Luminal A ve Luminal B tiplerine kıyasla metastaz ve nüks oranları daha fazladır ve prognozu kötüdür. Üçlü- Negatif meme kanseri ER, PR ve HER2 negatiftir. Diğer üç tipe kıyasla çok daha agresiftir, geç aşamada teşhis edilir ve erken nüks oranı yüksektir (Johnson vd., 2021; Orrantia-Borunda vd., 2022; Smolarz vd., 2022).

2.2.2. İnvaziv olmayan meme kanseri

İnvaziv olmayan (non-invasive) meme kanseri bulunduğu lobül veya kanaldan etrafa yayılmamış meme kanseridir. 2 alt tipe ayrılır; Duktal karsinoma in situ ve Lobüler karsinoma in situ (Akram vd., 2017).

2.2.2.1. Duktal Karsinoma İn-Situ (DCIS)

Bu tip henüz invazyon yapmamış meme karsinomudur. DCIS, IDC'nin öncüsü olarak kabul görür. Tedavi edilmemiş vakaların %25 ila 60'ı IDC'ye dönüşür. Mamografinin geliştirilmesinden önce DCIS vakaların %1-2'sini oluşturan ve elle muayenede tespit edilebilen bir lezyondur. Tarama amaçlı yapılan mamografiler teşhis oranını arttırmıştır, yeni teşhis edilen vakaların %20'si DCIS'dir (Badve & Gökmen-Polar, 2019; Grimm vd., 2021; Wang vd., 2024).

2.2.2.2. Lobüler Karsinoma İn-Situ (LCIS)

İlk defa 1941 yılında tanımlanan LCIS nadir bir meme kanseri tipidir. Klasik LCIS mamografik ve klinik olarak gizlidir ancak MR görüntülemelerde tespit edilebilir. Merkezi nekrozlu LCIS ya da Pleomorfik LCIS gibi LCIS tipleri kalsifikasyon sebebi ile mamografide tespit edilebilir. Kötü huylu olmayan meme biyopsilerinin %0,5-1,5'unda, tüm meme biyopsilerinin ise %1,8-2,5'unda görülür ancak taramaların artmasıyla beraber insidansında

artış görülmüştür. 2000 yılında her 100.000 kadında oran 2,0 iken 2009 yılında 2,75'e çıkmıştır. LCIS teşhisi almış kadınlarda meme kanseri ihtimali genel popülasyona göre 7-10 kat daha yüksektir. Bu kadınlarda 15 yıl içerisinde DCIS veya invaziv karsinoma gelişme ihtimalinin %11-28 arasında değiştiği bildirilmiştir. LCIS hastalarında lezyonlar %60 ila 80'inde multisentrik ve %20 ila 60'ında bilateralidir (King vd., 2015; Wen & Brogi, 2018).

2.2.3. İnvaziv meme kanseri

İnvaziv meme kanseri, anormal hücrelerin yakındaki dokulara yayılmasıyla ortaya çıkar. Sistemik dolaşım ya da bağışıklık sistemiyle vücudun diğer dokularına geçebilir. Kadınlar arasında en sık görülen karsinom invaziv meme kanseridir. Farklı organlara yayılmış olan invaziv meme kanserine, metastatik meme kanseri adı verilir ve en sık akciğer, karaciğer beyin ve kemiklere metastaz gerçekleşir (Akram vd., 2017).

2.2.3.1. İnvaziv Duktal Karsinoma (DCI)

İnfiltratif duktal karsinom olarak bilinen IDC meme kanserinin en yaygın formudur, tüm meme kanseri vakalarının %80'ini oluşturur. Duktal kanallarda ortaya çıkarak memenin çevresindeki yağ dokusuna ve vücudun diğer kısımlarına yayılır (Akram vd., 2017; Chillum vd., 2025).

2.2.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma (LCI)

Meme kanserinin en sık görülen ikinci histolojik alt tipi ILC'dir, tüm invaziv meme kanseri vakalarının %5-15'ini oluşturur. Karakteristik olarak IDC'ye kıyasla iyi bir prognozla ilişkili özellikleri olsa da, yapılan bazı çalışmalarda ILC'nin uzun vadede IDC'ye göre daha kötü sonuçları olabileceği görülmüştür. Bununla beraber ILC genellikle gastrointestinal sistem, yumurtalık dokularına ve peritona yayılmaya daha eğilimlidir. Aynı ayrı dağılmış olarak veya lif bakımından yoğun bir stroma içerisinde doğrusal bir düzende tek sıra halinde bulunan ve birbirine adhezyon göstermeyen hücrelerden oluşur (Barroso-Sousa & Metzger-Filho, 2016; Lima vd., 2025).

2.2.3.3. Medüller Meme Karsinomu

İnvaziv meme karsinomlarının %5'inden daha azını oluşturan Medüller Meme Karsinomu düşük farklılaşma gösteren histolojik özellikleri ve bazal benzeri karakteristik özelliklerine rağmen IDC'ye kıyasla daha olumlu bir prognozu vardır. Bu tümörler iyi sınırlanmış ve orta sertlikte tümörlerdir. BRCA1 mutasyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu mutasyondan kaynaklanan meme kanserlerinin % 7,8-19'u Medüller meme

karsinomudur. BRCA mutasyonu ile ilişkili olmayan vakaların sadece %2'si bu tiptir. Ayrıca bu tipte yüksek oranda TP53 mutasyonu görülür (Lee vd., 2021; Limaïem & Mlika, 2025a).

2.2.3.4. Mukozal Meme Karsinomu

Kolloid Karsinom olarakta bilinen Mukozal Meme Karsinomu nadir bir meme karsinomudur, tüm vakaların sadece %4'ünü oluşturur. 2 tipi vardır; Saf Tip ve karma tip. Saf tip mukozal meme karsinomunda tümörün en az %90'ını hücre dışı mukus üretimi ile beraber sadece anormal hücreler oluştururken karma tipte duktal epitelde bulunur. Mukozal meme karsinomunun düşük nüks, lenf düğümü metastazı ve uzak metataz oranıyla olumlu bir prognozu vardır. 35 yaşından genç hastalarda nadiren görülürken menapoz sonrası kadınlarda daha sık görülür. Makroskopik olarak yapılan incelemelerde, parlak ve jelatinimsi bir lezyon ile kolayca tanınabilen yumuşak bir kıvam görülür. Ortalama olarak 3cm olan bu tümörlerin boyutları 1 ila 20 cm arasında değişebilir. Histolojik olarak ise kılcak kan damarları bulunan lifli septalar ile ayrılmış mûsin birikintilerinde yüzen hücre topluluklarıyla karakterizedir (Budzik vd., 2021; Limaïem & Ahmad, 2025).

2.2.3.5. Meme Tübüler Karsinomu

Meme tübüler karsinomu, meme karsinomlarının %1-4'ünü oluşturan, Luminal A kategorisinde, nadir ve düşük dereceli bir tümördür. İyi bir prognozu vardır bu sebeple yapılan bazı çalışmalar daha az agresif bir tedavi ve cerrahinin yeterli olabileceğini göstermiştir (Limaïem & Mlika, 2025; Metovic vd., 2021).

2.2.3.6. İnflamatuvar Meme Kanseri

IBC, meme malignitelerinin nadir bir tipidir. Mastite benzeyen semptomları yüzünden genellikle yanlış teşhis koyulan, nadir ve agresif bir kanserdir ve bu yanlış teşhis tedavi gecikmelerine sebep olur. IBC, ABD'deki meme kanseri teşhislerinin %2-4'ünden sorumludur. Nadir olmasına rağmen meme kanseri sebepli ölümlerin %7'sinden sorumludur. IBC teşhisi için; 6 aydan daha kısa süredir altta yatan bir kitle olsun ya da olmasın, memede aniden başlayan meme yüzeyinin en az üçte birini kaplayan kızarıklık, ödem, portakal kabuğu görünümü ve memede sıcaklık hissi olmalıdır. Ardından invaziv karsinomun patolojik olarak doğrulanması gerekmektedir. VKİ'nin yüksek olması IBC için bağımsız bir risk faktörüdür ayrıca üstünde daha çok araştırılma yapılması gereken nedenler arasında ilk canlı doğumda daha genç yaş, emzirme, sigara öyküsü, kronik inflamasyon ve viral enfeksiyonlar yer almaktadır. Genetik mutasyonlar ve aile öyküsü ile ilişkisi bulunamamıştır. Hastaların hemen hepsinde daha

başvuru anında lenf düğümü metastazı vardır ayrıca her üç hastanın birinde uzak metastaz mevcuttur (Chippa & Barazi, 2025; Hester vd., 2021; Sahraoui vd., 2024).

2.3. MEME KANSERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

2.3.1. Cinsiyet

Kadınlar arasında meme kanseri insidansının daha yüksek olmasının temel nedeni hormonal değişikliklerdir. Dolaşımda bulunan östrojen ve androjenler meme kanseri riski ile ilişkilidir. Hem menepoz öncesinde hem de sonrasında kadınlar hayatları boyunca erkeklere kıyasla çok daha yüksek miktarlarda seks hormonu değişikliğine maruz kalırlar (Łukasiewicz vd., 2021). Bununla beraber erkeklerde östrojen-androjen oranındaki artışlar meme kanseri ile ilişkilidir (Abdelwahab Yousef, 2017).

2.3.2. Yaş

Meme kanserinde yaş büyük bir faktördür. Yaş aldıkça biriken mutasyonlar meme kanseri insidansındaki artışı açıklamak için yeterli olmamaktadır. Meme kanseri olasılığı 50 ila 59 yaş arasında %2,4 iken 70 yaş üstünde %7'ye çıkmaktadır. Dokunun mikroçevresindeki değişiklikler ve yaşla ilişkili epigenetik değişikliklerde etkili faktörlerdir (Admoun & Mayrovitz, 2022; LaBarge vd., 2016).

2.3.3. Aile Geçmişi

Ailede meme kanseri bulunması, meme kanseri geliştirme riski açısından önemli bir faktördür, meme kanseri vakalarının %5 ila 10'unda ailede meme kanseri vakası vardır. İki veya daha fazla akrabasında meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri geliştirme riski 2,5 kat daha yüksektir. Birincil derece akrabasında meme kanseri bulunan kadınlarda ise risk 2 kat daha yüksektir. Bununla beraber birincil derece akrabasına 50 yaşından önce teşhis konmuş olan kadınlarda, 50 yaşından sonra teşhis konmuş kadınlara kıyasla risk daha yüksektir. Meme yoğunluğu ve VKİ gibi bazı etkenlerde ailesel meme kanserine etkide bulunabilir. Bu hem genetik hem de yaşam tarzı benzerliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Genetik mutasyon olmadığı durumlarda bile ailede 40 yaşından önce birincil derece akrabasında meme kanseri teşhisi almış kadınlar var ise 10 yıllık mutlak meme kanseri riski %14,1'e çıkmaktadır (Brewer vd., 2017; Liu vd., 2021)

2.3.4. Genetik

BRCA1, BRCA2, CHEK2 ve PTEN gibi bazı genlerde meydana gelen germ mutasyonları kalıtsal meme kanseri için önemli risk faktörleridir. Kalıtsal meme kanseri vakalarının %80'inde BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1 ve STK11 genleri sorumludur, orta penetrasyonlu gen mutasyonları olan CHEK2, ATM, PALB2 ve BRIP1 gibi genler kalıtsal meme kanseri vakalarının %2-3'ünden sorumludur (Mahdavi vd., 2019; Pal vd., 2024).

BRCA1 ve BRCA2 pozitif hastalar BRCA- negatif hastalara kıyasla daha kötü sağkalım oranlarına sahiptir, bununla beraber BRCA1 pozitif hastalar BRCA2 pozitif hastalara kıyasla daha kötü sağkalıma sahiptir. Ayrıca bu genlerdeki mutasyonlara sahip bireyler, meme kanserinin yanı sıra yumurtalık, pankreas, safra kesesi, mide ve kolon kanseri açısından da risk altındadır (Casaubon vd., 2025).

2.3.5. Irk/Etnik Köken

Geçmişte hispanik olmayan siyahi kadınlardaki meme kanseri oranı, hispanik olmayan beyaz kadınlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Günümüzde ise 50 yaş ve üzeri kadınlarda bu oranların birbirine yaklaştığı gösterilmektedir. Bununla beraber bu iki grup arasında ölüm oranlarına bakıldığında siyahi kadınlarda ölüm oranı %21 daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak yapılan başka çalışmalarda bu oranın %40-41 oranında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Siyahi bireylerin Luminal A meme kanseri sonucunda ölme ihtimali %76 ve Luminal B meme kanseri sonucunda ölme ihtimalleri %56 daha fazladır. Üçlü negatif meme kanseri ve HER2 pozitif meme kanseri için bir farklılık gözlemlenmemiştir. Hispanik ve Asya kökenli kadınlarda, beyaz kadınlara kıyasla meme kanseri sebepli ölüm riski daha düşük bulunmuştur (Ellington vd., 2023; Kaur vd., 2022; Warner vd., 2015).

Yahudi olmayan kadınlara kıyasla Yahudi kadınlarda daha yüksek risk bulunmaktadır. Bu durum Aşkenazi Yahudilerinde BRCA1 ve BRCA2 genlerinde bulunan üç kurucu mutasyondan (BRCA1 187delAG, BRCA1 5385insC ve BRCA2 6174delT) kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonların prevalansı Aşkenazi Yahudileri arasında %2,5'dir. Yahudi olan erkek meme kanseri hastalarında %19 oranında BRCA mutasyonları bulunmaktadır. Yahudi kadınlar arasında herhangi bir yaşta meme kanseri teşhisi almış hastalar arasında taşıyıcılık oranı %10, 40 yaş altı teşhis almış hastalar arasında ise %21-30'dur. Meme kanseri teşhisi almış Aşkenazi Yahudileri arasında varyantlar arasında da farklılık vardır; BRCA1 (%71), BRCA2'ye kıyasla daha fazladır. Kurucu olmayan mutasyonlar ise bu grupta

tüm BRCA mutasyonların %7,2-13'ünü oluşturmaktadır (Cioffi vd., 2023; Rosenthal vd., 2015; Rubinstein, 2004).

2.3.6. Meme Dokusu Yoğunluğu

Meme dokusunun yoğunluğu bir risk faktörü olarak 2000'li yıllarda tanımlanmıştır. Aşırı yoğun meme dokusuna sahip olmak riski 1 ila 6 kat arttırmaktadır. Meme yoğunluğu yağ dokunun bez veya lifli dokuya oranını ifade eder. Mamografik Yoğunluk Yüzdesi (PMD) %75 ve üstünde olan kadınlar %5-10'un altında olan kadınlara kıyasla 4-6 kat daha yüksek meme kanseri geliştirme riskine sahiptir. Ayrıca daha yoğun meme dokusu mamografide "maskeleye" yaparak kitlelerin tespit edilmesini zorlaştırır. Bu durum doğrudan riski etkilemese de tarama ile tespiti engelleyebilir, geç teşhise sebep olabilir. Kümülatif risk en düşük meme yoğunluğuna sahip kadınlarda %6,2 iken en yüksek meme yoğunluğuna sahip olanlarda %14,7'dir (Bodewes vd., 2022; Lange vd., 2024; Lynge vd., 2023; Mann vd., 2022).

2.3.7. Erken Menarş ve Geç Menopoz

Erken menarş yani 12 yaşından önce menstural döngünün başlaması meme kanseri riskindeki artışla ilişkilidir. Erken yaşta başlayan menarşın her bir yılı için %5 ila 9'luk bir artış mevcuttur. Ayrıca erken menarş tümör özellikleri ile ilişkilendirilmiştir ve bu kadınlarda 10 yıllık sağkalım oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (Harris vd., 2024).

Tüm meme kanseri vakalarının %70'inden daha fazlası 50 yaş üstü kadınlarda teşhis edilmektedir dolayısıyla menopoz sonrası kadınlar menopoz öncesi kadınlardan daha büyük risk altındadır. Menopozun kendisi değil ancak menopoz yaşının meme kanseri ile ilişkisi vardır. Menopoza geç girilen her bir yıl için risk %2,9-4 oranında artmaktadır (Dall & Britt, 2017).

2.3.8. Gebelik

Kadınlarda üreme geçmişi meme kanseri için en önemli faktörlerden biridir. Erken yaşta yaşanan tam süreli gebeliğin yaşam boyu meme kanseri riskini azaltabildiği ancak geç yaşta yaşanan ilk tam süreli gebeliğin bu riski arttırabildiği bilinmektedir. Bunun yanında gebelik hangi yaşta olursa olsun doğum sonrasındaki 10 yıl için meme kanseri riskini arttırmaktadır. Kendiliğinden veya indüklenmiş kürtajların meme kanseri riskine katkısı bulunamamıştır (Fu vd., 2024; Londero vd., 2024; Subramani & Lakshmanaswamy, 2017).

2.3.9. Emzirme

Meme kanseri ve emzirme arasındaki bağlantı hormonal değişikliklerle, özellikle de östrojen seviyelerindeki azalma ile ilişkilidir. Östrojenin azalmasıyla meme hücrelerinin çoğalması sınırlandırılabilir ve bu sayede kanser gelişimi engellenebilir. Buna ek olarak emzirme süreci sırasında meme dokusunun dökülmesi sayesinde kanserleşme potansiyeli taşıyan hücrelerin ortamdaki atılması sağlanabilir (Obeagu & Obeagu, 2024).

Yapılan çalışmalar emzirmemiş olmanın meme kanserinin gelişmesi arasında bir bağlantı bulunduğunu göstermiştir. Bu durum DNA metiltransferaz ekspresyonundaki değişikliklerden, gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A)'dan, anormal metilasyon seviyelerinden, onkogenlerden ve hücresel mikro çevreden kaynaklanabilir. Her 12 aylık emzirmenin ise meme kanseri gelişme riskinin %4,3 oranında azaldığı da gösterilmiştir (Chen vd., 2023; Stordal, 2022).

Henüz menopoza girmemiş kadınlarda emzirme süresi ile meme kanseri geliştirme riski arasında bir ters ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Emzirme süresi uzadıkça meme kanseri riskinde tutarlı bir azalma olduğu da bilinmektedir. Birinci derece akrabasında meme kanseri bulunan kadınlar arasında emzirmiş olanlar emzirmemiş olanlara kıyasla daha düşük risk altındadır. Tutarlı kanıtlar HER2+ meme kanseri riskinin emzirmeyle azaldığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada emziren kadınlar arasında Luminal B meme kanseri geliştirme riskinin azaldığı bulunmuştur. Emzirme geçmişinin bulunması ile TNBC riskinin azalması arasında da bir ilişki vardır. Bir yıldan daha uzun emzirmenin BRCA1 mutasyonundan kaynaklanan meme kanserinin gelişme riskini %22 ila 50 oranında azalttığı görülmüştür ancak BRCA2 mutasyonları ile emzirme arasında bir ilişki bulunamamıştır (Abraham vd., t.y.).

2.3.10. Kilo

Obezite meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Obezite öncelikle meme kanseri insidansının artmasına sebep olur ancak buna ek olarak kötü prognozla ilişkilidir (García-Estévez vd., 2025). Menopoz sonrasındaki kadınlar hormon reseptörleri pozitif meme kanseri için obezite önemli bir faktördür. Araştırmalarda elde edilen sonuçlar yağ hücrelerinin interlökin 6 ve tümör nekroz faktörü gibi kronik inflamasyona sebep olan sitokinlerin sistemik olarak artmasına sebep olduğunu göstermiştir (Naaman vd., 2022; Tzenios vd., 2023).

Yapılan bir meta-analizde obezitenin menopo  öncesi avrupalı kadınlarda meme kanserine karşı koruyucu bir rolü olduğu bulunmuştur. Menopo  sonrası Avrupalı, Asyalı, Afrikalı ve Kuzey Amerikalı kadınlarda ise obezitenin meme kanseri olasılığını arttırdığını bulmuşlardır (Dehesh vd., 2023).

2.3.11. Alkol ve Sigara Kullanımı

Yapılan birçok araştırma, meme kanseri için alkol tüketiminin bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Alkollü içeceklerde bulunan etanol ve onun metaboliti asetaldehit deneysel olarak kanserojen olduğu bilinen maddelerdir. Kadınlar arasında alkolün sebep olduğu kanserlerin yarısından fazlasının meme kanseri olduğu bilinmektedir. 1990 yılında alkole bağılı meme kanserinden kadın ölümlerinin sayısı 44.200 iken 2017 yılında bu sayı 56.800'e yükselmiştir. Günde 10 ila 15 gramın altında alkol tüketiminin dahi meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Yapılan bir meta-analizde ortalama olarak günde her 10 gram alkol tüketimi için menopo  öncesi kadınlarda %5, menopo  sonrası kadınlarda ise %9 risk artışı gösterilmiştir. Başka bir meta-analizde ise standart bir içkinin 12,5 gram alkol içerdiği kabul edilerek, günde 0,5 içkiden az tüketenler için %4, günde 1 içki veya daha az tüketenler için %9, günde 1-2 içki tüketenlerde %13 oranında risk artışı bulunmuştur. Avrupa'da 335.000 kadının katıldığı ve bu kadınlardan 11.600'ünde invaziv meme kanseri hastası olduğu bir çalışmada ise günde tüketilen her 10 gram alkol için %4 risk artışı bulunmuştur (Freudenheim, 2020; Nomura vd., 2023; Starek-Świechowiec vd., 2023).

Meme kanseri riski ve sigara arasında tartışmalı bir ilişki vardır. 1986 yılında kanıtlar tutarsız olmasına rağmen sigara içmenin meme kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. Ancak kapsamlı meta-analizlerden birinde aktif tütün içmenin çok yüksek olmasa da gerçek bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Scala vd., 2023).

2.4. MEME KANSERİ TEDAVİSİ

Meme kanseri tedavisinde multimodal bir yol izlenir. 6 aylık tedavi süresinde cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. Ayrıca tümör alt tipine bağılı olarak hormon tedavisi ya da hedefli tedaviler tercih edilebilir (Demir & Sheybani, 2025; Jeong vd., 2025). Benzer görünümlere sahip tümörlerde farklı davranışlar görülebilir. Tümörün boyutu, lenf düğümü metastazı, hastanın yaşı, ER, PR ve HER2 reseptörlerinin miktarı ve histolojik derece hastaya özel tasarlanmış tedavileri kısıtlayabilir (Yersal & Barutca, 2014). Bunlara ek olarak mevcut tedavilerde kullanılan ilaçlara karşı artan ilaç direnci önemli bir zorluktur (Carvalho vd., 2025).

2.4.1. Cerrahi

Meme kanserinde cerrahi erken evrede lokal olarak kontrol sağlamak ve bölgesel nüksü önlemek için tercih edilir. Mastektomi meme kanseri tedavisinde veya önleyici olaak meme dokusunun çıkartılmasıdır. Farklı mastektomi yöntemleri vardır. En sık tercih edilen basit mastektomi’de tüm meme dokusu ile beraber deri ve areola ila meme başı çıkartılır. Modifiye radikal mastektomide meme dokusuna ek olarak aksiller lenf düğümleri de çıkartılır. Artık tercih edilmeyen radikal mastektomide ise göğüs duvarı kasları da çıkartılır (Admoun & Mayrovitz, t.y.; Goethals vd., 2025; Golara vd., 2024; Riis, 2020).

2.4.2. Sistemik Tedavi

2.4.2.1. Kemoterapi

Kemoterapi çeşitli kanserleri tedavi etmek için sitotoksik ilaçların kullanıldığı, kabul görmüş bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi hücre bölünmesini ve tümör büyümesini engeller ve bu sayede metastazı engellemeyi amaçlar (Amjad vd., 2025; Hossain & Halder Neer, 2023). Kemoterapi fikri ilk olarak hardal gazının kemik iliği ve lenf dokularındaki hücreleri öldürdüğüne dair yayımlanan raporlardan sonra ortaya koyuldu. Ardından hardal gazının bir türevi olan nitrojen hardalın fareler üzerinde yapılan deneylerde lenfomanın gerilemesini sağladığı kanıtlandı. Nitrojen hardal Yale üniversitesinde yapılan gizli bir askeri deneme sırasında 48 yaşında bir lenfosarkoma hastasında denendi. Başta kanseri temizlemiş gibi görünmesine rağmen bir süre sonra nüks gerçekleşti ve hasta hayatını kaybetti. Ancak bu denemeden sonra kanser tedavisinde kimyasalların kullanımı ve kemoterapinin geliştirilmesinin önünü açıldı (Anand vd., 2022).

Kemoterapi ilaçları sinyal yollarını aktive ederek inflamasyon ile ilişkili düzenleyici moleküllerin artmasına sebep olabilir. Bu durumun iki etkisi olabilir. Bir bağışıklık tepkisi olan inflamasyon tümör büyümesini baskılayabilir ancak yeterince güçlü bir inflamasyon yaratılamazsa kanserli hücrelerin gelişimine ve nükse sebep olabilir (Behranvand vd., 2021). Bağışıklık sistemi kemoterapiye verilen yanıtın önemli bir belirleyicisidir. Preklinik modellerde bağışıklık hücreleri veya immünolojik araçların ortadan kaldırılmasının kemoterapinin faydalarını tamamen ortadan kaldırdığı görülmüştür (Tilsed vd., 2022).

Neoadjuvant kemoterapi (NAC) cerrahi öncesinde uygulanan sistemik tedavidir. Amacı lokal olarak ilerlemiş veya ameliyat edilmesi mümkün olmayan meme kanserini ameliyat edilebilir seviyeye getirmektir. Ayrıca NAC meme koruma oranında %7-12'lik bir artışa sebep olur (Asaoka vd., 2020; Wang & Mao, 2020).

2.4.2.2. Endokrin Tedavi

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında endokrin tedavisi tek başına veya kombine olarak uygulanabilir. Tamoksifen, hem menopoz öncesi hem de sonrasında kullanılabilen tek ilaçtır. 35 yaş üstü olan, çocuk doğurma dönemini tamamlamış menopoz sonrası kadınlarda 5 yıl boyunca tamoksifen standart tedavi olarak kabul görmektedir. Tamoksifen tedavisi sırasında veya sonrasında nüks görülen hastalarda Fulvestrant kullanılabilir. Aromataz inhibitörleri olan Eksemestan, Anastrozol ve Letrozol sadece menopoz sonrası dönemde kullanılabilen ilaçlardır. LHRH analogları ise menopoz öncesi kadınlarda tedavi sırasında veya nüks durumlarında kullanılabilir. Ancak hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinin %50'si endokrin tedaviye dirençlidir ya da direnç geliştirir. Bu durum nüks ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir. Endokrin tedavisinde direncin sebepleri arasında endokrin yoksunluk nedeniyle edinilmiş ESR1 mutasyonları, CDK4 ve CDK6'nın kalıcı aktivasyonu, FGFR yolları, HER ailesi üyeleri, ER ile PI3K/Akt/mTOR arasındaki çapraz etkileşim, HDAC'nin sebep olduğu epigenetik modifikasyonlar, tümör mikro ortamı ve hastanın bağışıklık yanıtı sayılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde metastatik hormon reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde kullanılabilen onay almış iki ajan vardır. Bunlar mTOR inhibitörü olan Everolimus ve CDK4/6 inhibitörü olan Palbociclib ilaçlarıdır (Drăgănescu & Carmocan, 2017; Rugo vd., 2016; Visvanathan vd., 2019).

2.4.2.3. Radyoterapi

İnvaziv meme kanseri tedavisinde radyoterapi multidisipliner tedavinin önemli bir yöntemidir. Uygun hastaya radyoterapi uygulandığı zaman kanserin lokal kontrolünün yanında lokal nüks ve uzak metastazları engelleyerek sağkalımı iyileştirir (Jagsi, 2014). Yakın zamanlı çalışmalar düşük riskli hastalar için radyoterapi uygulamayı önermektedir (Demircan & Bese, 2023).

2.5. MCF-7 HÜCRE HATTI

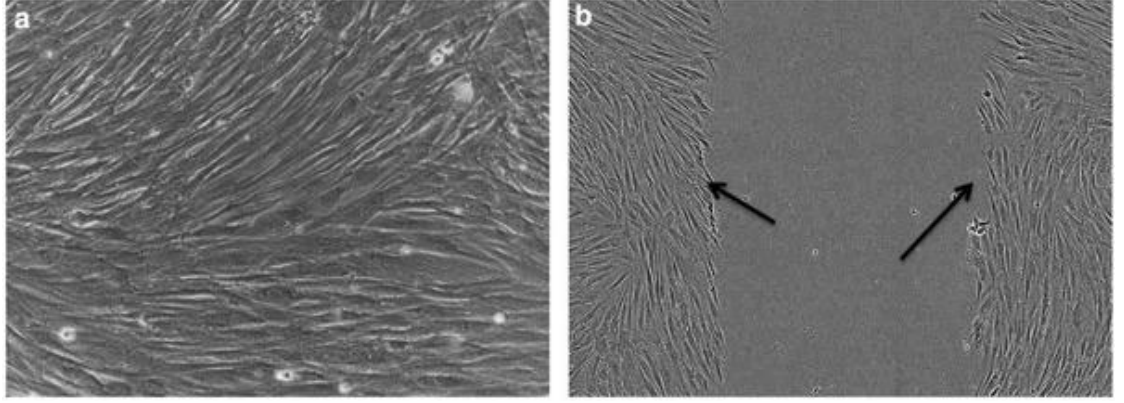
İn vitro meme kanseri araştırmalarında sıkça kullanılan MCF7 (ATCC, HBT-22) meme kanseri hücreleri östrojen, progesteron, androjen ve glukokortikoid reseptörlerini eksprese etmektedir. Söz konusu hücre hattı, 1973 yılında Michigan Cancer Foundation tarafından, metastatik meme kanseri hastası olan 69 yaşındaki bir kadının plevral efüzyonundan izole edilmiştir (Comşa vd., 2015).

2.6. CRL-4010 HÜCRE HATTI

CRL 4010 (hTERT-HME1 [ME16C]) hücre hattı normal meme epitelinden elde edilen hücrelerin insan telomeraz ekspresyonu yöntemi ile ölümsüzleştirilmesiyle türetilmiştir. Bu hücre hattı iyi karakterize edilmiş olmasına ek olarak ölümsüzleştirilmemiş normal meme epiteli hücreleri ile benzer davranışlar ve ifade kalıpları sergilemektedir (Chavez vd., 2010; Park vd., 2001).

2.7. YARA İYİLEŞME DENEYİ

Yara iyileşme deneyi, düşük maliyeti ve kolay prosedürü ile in vitro deneylerde kanser hücresi göçünü anlamaya, yeni terapötik ilaçlar ve kemotaktik maddelerin etkilerinin incelenmesine olanak sağlar. Bu deney modelinde 2 boyutlu hücre kültüründe oluşturulan bir yaranın iyileşmesi incelenmektedir. Yara oluşturulması için iki temel yöntem vardır. Bunlardan ilki doğrudan manipülasyon ile hücre katmanına zarar verilmesiyle yara oluşturulmasıdır. Hücre katmanına verilen zarar iğne veya pipet ucuyla mekanik olarak gerçekleştirilebileceği gibi kimyasal, elektriksel veya termal olarak da gerçekleştirilebilir. İkinci yöntem olarak silikon bariyerler gibi fiziksel engeller kullanılarak hücrelerin bulunmadığı standartlaştırılmış bir alan oluşturulmasıdır. Yara iyileşmesi deneyi sırasında hücrelerin çoğalması yara alanının kapanma miktarını etkileyebilir. Bunu engellemek için hücrelerin çoğalma hızını azaltmak için medyumdaki serum miktarının azaltılması gibi yöntemler uygulanabilir (Bahar & Yoon, 2021; Radstake vd., 2023; Suarez-Arnedo vd., 2020; Vang Mouritzen & Jenssen, 2018).



Şekil 2.2: İn vitro yara iyileşme yöntemi (Grada vd., 2017)

2.8. OKSİDATİF STRES

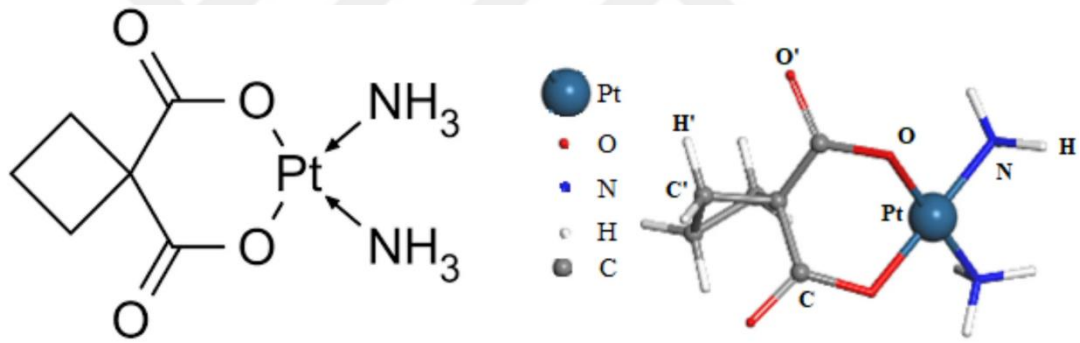
Oksidatif stres, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) adı verilen serbest radikaller ile bunların antioksidan adı verilen bir takım koruyucu mekanizmalar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Normal şartlarda ROS, normal bir hücre metabolittir ve hücre içerisinde sinyal yollarının uyarılmasında hayati bir öneme sahiptir. Hücre içindeki ROS'un çoğunluğu mitokondriyal solunum zincirinde üretilir (Reuter vd., 2010). Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve kanserde dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Hayes vd., 2020).

2.9. OKSİDATİF STRES VE KANSER

ROS'un kolorektal, meme, oral, mide, kolon, servikal ve prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünün gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (He vd., 2018). Bunun yanında kanserli meme hücrelerinin oksidatif hasara karşı duyarlı olduğu ve lipid peroksidasyonu, protein ve DNA hasarı gibi yüksek düzeyde oksidatif stresten kaynaklanan hasarlara sahip olduğu gösterilmiştir (Lee vd., 2017). Kanser hücreleri oldukça aktif ve oksijenden yoksun hücrelerdir, hızlı büyümeleri ve yetersiz damarlanma nedeniyle yüksek miktarlarda ROS üretme eğilimindedirler. Mitokondride üretilen ROS difüzyon yolu ile hücreye yayılır. ROS, DNA hasarına sebep olur ve hücre sağkalımı, hücre büyümesi ve ilaç direnci gibi birçok redoks duyarlı moleküler yolakta sinyal ileten haberciler olarak görev yapar (Arfin vd., 2021). Yüksek ROS seviyeleri, tümör içi heterojenite, homolog rekombinasyon kusurları, mutasyon oranları ve neoantijen artışı ile klinik agresifliğin yanı sıra kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (Oshi vd., 2022).

2.10. KARBOPLATİN

Karboplatin, çeşitli tipte hücreyi etkileyebilen, düşük maliyetli ve etkileri iyi bilinen platin içeren ikinci nesil bir antikanser ilaçtır (He vd., 2018). Yumurtalık kanseri, baş ve boyun tümörleri ve akciğer kanseri gibi çok çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Başka bir platin içeren antikanser ilacı olan Sisplatin'in analogudur ancak Sisplatin'e kıyasla daha düşük nefrotoksisite ve ototoksisite oranına sahip olduğu için Sisplatin yerine Karboplatin tercih edilir (Ming vd., 2017). Karboplatin, DNA zincirlerinin arasında ve içinde çapraz bağlanmaya neden olan alkile edici bir ajan olarak hareket ederek çoğunlukla hızlı bölünen hücrelerde DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonuna ve programlanmış hücre ölümünün tetiklenmesine yol açmaktadır ("Carboplatin", 2012). Bunun yanında, literatürde Karboplatin'in ROS'u indükleyebileceği bilgisi bulunmaktadır ve aşırı miktarda ROS birikiminin kanser hücrelerinde apoptoz ve nekrozu indükleyebileceği bilgisi de literatürde yer almaktadır (He vd., 2018).

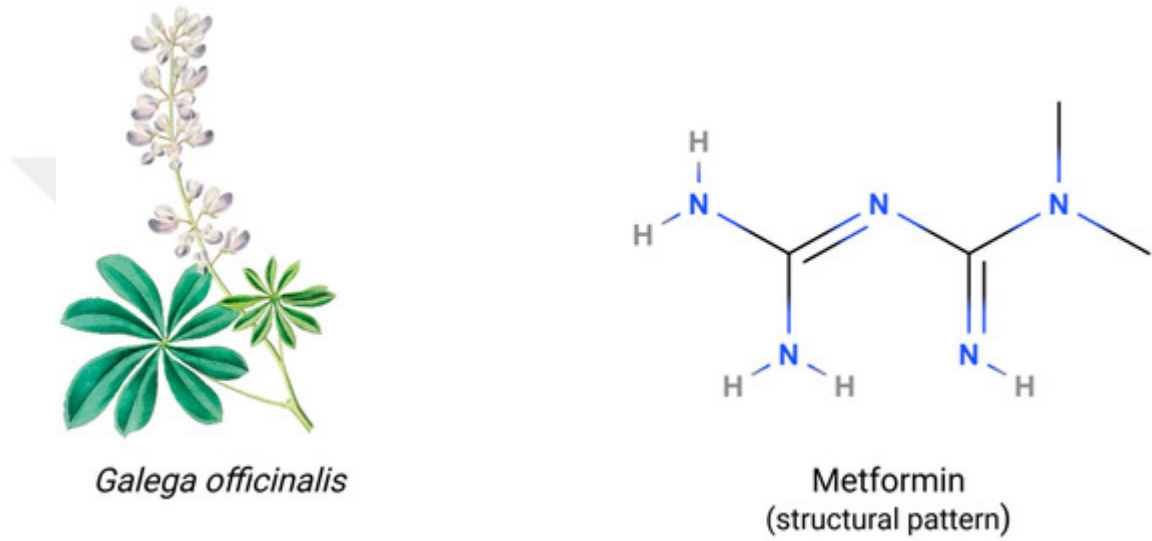


Şekil 2.3: Karboplatin'in moleküler yapısı (Mahdi vd., 2025)

2.11. METFORMİN

Metformin, T2D tedavisi için yaygın olarak reçete edilen bir ilaçtır ve DSÖ tarafından "temel ilaç" olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar metforminin T2D'li hastalar üzerinde glisemik kontrolü etkin bir şekilde iyileştirdiği ve bunun yanında dikkate değer şekilde yüksek güvenli profili sebebiyle nadiren hipoglisemiye yol açtığı göstermiştir. Metformin (1,1-dimetilbiguanid), yüzyıllar boyu halk hekimliğinde anti-hipertansif, anti-diyabetik ve yaşlanma karşıtı özellikleri için kullanılmış olan Galega officinalis'ten gelir, bu bitki aynı zamanda Fransız Leylak olarak bilinir. Glikoz düşürücü etkileri ilk defa 1772'de literatüre geçmiştir, bu tarihte sık idrara çıkma ve susuzluk tedavisi için kullanılmıştır. 19. yüzyılda Fransız Leylak'ındaki anti-diyabetik bileşimler olan biguanidler ciddi toksisite etkilerine sahip olmadığı bildirildi ve türevleri (Fenformin, Buphormin ve Metformin) 20. yüzyılın başlarında

sentezlendi. Metformin sentezine dair ilk rapor 1922 yılında yapıldı. Biguanidler insanlarda incelenmiş ve 1950'li yıllarda Avrupa'da diyabet tedavisinde kullanımı onay almıştır. 1970'lerde Fenformin ve Buformin'in laktik asidoz ve ona bağlı ölüm oranları sebebiyle piyasadan çekilmiştir ancak Metformin'in kullanımına devam edilmiştir ve önce 1970'lerde Kanada'da sonrasında 1994'te ise Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır (LaMoia & Shulman, 2020; Yerevanian & Soukas, 2019).



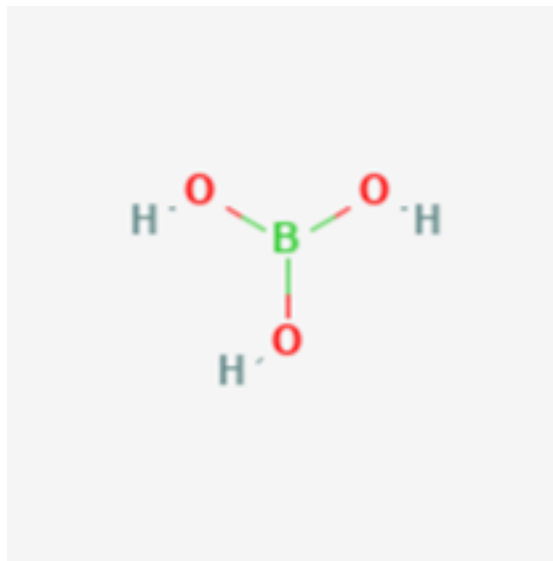
Şekil 2.4: *Galega officinalis* ve Metformin (Kruczkowska vd., 2025)

Metforminin diyabet hastalarına sağladığı faydanın yanı sıra kanser hastalarına da fayda sağlayabileceğini bilinmektedir ancak metforminin kanserin önlenmesinde kullanımı hala incelenmektedir. Metformin, Karaciğer Kinaz B1 (LKB1) /AMPK sinyal yolunun aktivasyonunu artırır ve mTOR yolunu inhibe eder, insülin seviyelerini, protein translayonunu ve periferik kandaki insülin ve IGF-1 seviyelerini ve dislipidemiye azaltır. Veriler metforminin prostat, pankreas, karaciğer, kolon, tiroid, endometrial ve özofagus kanserlerinin insidansını azalttığını göstermektedir. Aynı zamanda yumurtalık kanserli hastaların sağkalımını, meme kanserli hastaların prognozunu ve nazofaringeal kanserli hastaların genel sağkalımını iyileştirebilir. Metformin dışı antidiyabetik rejimler alan tip 2 DM'li hastalarla karşılaştırıldığında, metformin kullanan hastalarda kanser insidansı ve ölüm oranı kabaca üçte bir oranında daha düşüktür (Cosmin Stan & Paul, 2024). Ek olarak metformin ROS üretimini azaltır ve sonuç olarak ROS kaynaklı DNA hasarını azaltarak kanser gelişiminin baskılanmasını

sağladığı bilinmektedir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi tedavisi uygulanan T2D’li hastalarda metformin tedavisinin faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Kemoterapi tedavisiyle birlikte metformin alan hastalarda, metformin almayan hasta grubuna oranla daha iyi patolojik yanıt alınmıştır. Bu gibi çeşitli kanıtlar ile metformin tedavisinin kanserli hücre hatlarında hastalığın yönetiminde faydalı olabilecek anti-proliferatif etkisi gösterilmiştir (Dutta vd., 2023).

2.12. BORİK ASİT

Bor, doğada borik asit ve boraks formlarında bulunan metalik olmayan eser bir elementtir, kayalarda, suda ve bazı topraklarda bulunmaktadır. 2020 yılı verilerine göre Türkiye %60 ile dünyanın en zengin bor rezervlerine sahip ülkedir. Borik asit formu, plazmadaki baskın formdur ve insanlardaki plazma bor konsantrasyonu 10-20 μM ’dır. Borik asit ağızdan alındıktan sonra çok iyi emilir ardından metabolize edilmeden idrarla atılır. Bor eksikliği veya yüksek doz bora maruz kaldıktan sonra insanlarda ve hayvanlarda ölüm dahil toksik etkileri bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar embriyonik gelişime ve kemik sağlığına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bununla beraber bor oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına karşı koruyucu etkileri olabilir ve inflamatuvar yanıtı düzenlemede faydalı olduğu gösterilmiştir. Borik asit üzerine yapılan çalışmalarda tümör baskılayıcı etkileri olduğu görülmüştür. Borik asitin akciğer, serviks ve prostat kanseri insidansında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ayrıca deneysel çalışmalar sonucunda borik asitin melanom, prostat ve meme kanseri hücre hatlarında hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Bayram vd., 2024; Çakır Gündoğdu vd., t.y.; Paties Montagner vd., 2023; Sevimli vd., 2022; Taştan vd., 2023).



Şekil 2.5: Borik Asit’in moleküler yapısı (PubChem, t.y.)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Alet ve Teçhizatlar

- 1-10 µl mikropipet (Socorex)
- 10-100 µl mikropipet (Socorex)
- 100-1000 µl mikropipet (Socorex)
- Hücre kültür kapları (Sarstedt)
- Ependorf tüpü (NEST)
- Dondurma tüpü (NEST)
- Dibi konik santrifüj tüpü (NEST)
- T25 ve T75 Flask (Sarstedt)

3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

- DMEM (Gibco)
- Penicillin Streptomycin (Gibco)
- Trypsin-EDTA (Gibco)
- Fetal Bovine Serum (Sigma)
- Cell Counting Kit-8 (CCK8) (GlpBio)
- Metformin (Cayman Chemical)
- Borik Asit (Sigma-Aldrich)
- Karboplatin (Onko İlaç)
- DMSO (Sigma)
- CheKine Superoxide Dismutases (SOD) Assay Kit (Abbkine)
- PBS (Sigma)

3.1.3. Cihazlar

- İnkübatör (Mettler)
- İnvert (ters) mikroskop (Soptop ICX41)
- Kamera (Mshot MD50)
- Santrifüj (Nüve NF 800R)

- Sıvı azot tankı (ANTECH)
- Buzdolabı (Meling)
- Derin dondurucu (Meling)
- Ultra derin dondurucu (Meling)
- Elektrikli pipet pompası (ISOLAB)
- Microplate Okuyucu (Agilent 800TS)

3.2. YÖNTEM

Tez kapsamında gerçekleştirilen tüm deneylere ait uygulamalar, İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde bulunan Hücre Kültürü Laboratuvarı ve Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada CRL 4010 (hTERT-HME1 [ME16C]) sağlıklı meme epiteli hücre hattı ve MCF-7 (HTB-22) meme kanseri hücre hattı kullanılmıştır.

3.2.1. Kültür Koşulları

Hücre kültürü için besiyeri olarak, içine %10 inaktive edilmiş Fetal Sığır Serum (FBS), 100 µg/mL streptomisin ve 100 IU/mL penisilin eklenen Dulbecco's modified Eagle's Medium (DMEM) kullanılmıştır. Hücreler, 37 °C sıcaklıkta, %5 CO₂ atmosferinde ve 1 atmosfer basınç altında kültüre edilmiştir. Ticari olarak kullanıma hazır şekilde temin edilen DMEM medyum, hücrelerin optimal büyüme koşullarını sağlamak için rutin olarak yenilenmiştir.

3.2.2. Hücre Hatlarının Büyütülmesi

CRL 4010 ve MCF-7 hücre hatları -186°C'lik azot tankından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığında çözölmüştür. Çözönen hücreler 5ml DMEM medyum ile 25 cm²'lik kültür flasklarına (T25) ekilmiş ve 37 °C'de, nemli ve %5 CO₂'li inkübatörde inkübe edilmiştir. Ekim işleminden 4 saat sonra, hücrelerin flask yüzeyine tutunup tutunmadığı Soptop ICX41 mikroskobu ile kontrol edilmiştir. Hücrelerin flask yüzeyine başarılı bir şekilde tutunduğu göröldükten sonra, ertesi gün kriyoprotektan ajan olan dimetil sülfoksit (DMSO)'i uzaklaştırmak amacıyla var olan medyum ortamdaki uzaklaştırılmış ve yerine taze DMEM medyum eklenmiştir. Ardından hücrelerin bu koşullarda inkübasyonuna devam edilmiştir.

3.2.2.1. Pasajlama

Hücreler her gün kontrol edilmiş ve 2 ila 3 günde bir medyum tazelenmiştir. Hücre yoğunluğu %80-90'a ulaştığında ortamdaki medyum uzaklaştırılıp, her flaska 1 ml Tripsin ilave edilerek hücreler yüzeyden kaldırılmıştır. Yaklaşık 4 dakikalık inkübasyon süresinden sonra tripsin miktarının 2 katı medyum ile tripsinin enzimatik aktivitesi durdurulmuştur. Ardından hücre-medyum karışımı 3000 rpm'de 3 dakika süre ile santrifüj edilmiştir.

Santrifüj sonrasında süpernatant uzaklaştırılmış ve pelete 1 ml medyum eklenerek pipetaj yardımıyla homojen bir hücre-medyum süspansiyonu hazırlanması sağlanmıştır. Bu süspansiyondan alınan hücreler, 7 ml medyum içeren 2 adet 75cm²'lik kültür flaskına (T75) ekilerek pasajlama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Hücreler her gün kontrol edilmiş ve %80-90 hücre yoğunluğuna ulaştıkça pasajlama işlemi tekrar edilmiştir.

3.2.3. Doz ve Zaman Belirleme Çalışmaları

Öncelikle üç ilaç için ayrı ayrı ve kombinasyon şeklinde doz belirleme deneyleri yapılmıştır. Bu deney için hemositometre ile sayım sonrasında 96 kuyucuklu kültür kabına her kuyucuğa 200µl medyum içerisine 10 x 10³ hücre olacak şekilde hücre ekimi yapılmıştır. Hücreler 37 °C'de, nemli ve %5 CO₂'li inkübatörde 24 saat inkübe edilmiştir.

Metformin ve Borik Asit uygun miktarlarda tartılarak DMEM içerisinde çözündürülmüştür. Bu ilaç çözeltileri +4°C'de saklanmıştır. Karboplatin ise her uygulama öncesinde taze olarak DMEM içerisinde hazırlanmıştır.

Çalışma grupları iki hücre hattı için ayrı ayrı Kontrol, Karboplatin, Metformin, Borik Asit, Karboplatin+Metformin, Karboplatin+Borik Asit olarak oluşturulmuştur.

24 saat inkübasyonun ardından kuyucuklara seçili dozlarda ilaç uygulaması yapılmıştır (Şekil 1). Protokole göre 24., 48. ve 72.saatlerde deneyler sonlandırılmıştır.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	KONTROL	KONTROL	KONTROL	KONTROL	10 K	10 K	10 K	10 K
B	25 K	25 K	25 K	50 K	50 K	50 K	10 BA	10 BA	10 BA	20 BA	20 BA	20 BA
C	50 BA	50 BA	50 BA	25 M	25 M	25 M	40 M	40 M	40 M	10 K + 10 BA	10 K + 10 BA	10 K + 10 BA
D	10 K + 20 BA	10 K + 20 BA	10 K + 20 BA	10 K + 50 BA	10 K + 50 BA	10 K + 50 BA	25 K + 10 BA	25 K + 10 BA	25 K + 10 BA	25 K + 20 BA	25 K + 20 BA	25 K + 20 BA
E	25 K + 50 BA	25 K + 50 BA	25 K + 50 BA	50 K + 10 BA	50 K + 10 BA	50 K + 10 BA	50 K + 20 BA	50 K + 20 BA	50 K + 20 BA	50 K + 50 BA	50 K + 50 BA	50 K + 50 BA
F	25 M + 10 BA	25 M + 10 BA	25 M + 10 BA	25 M + 20 BA	25 M + 20 BA	25 M + 20 BA	25 M + 50 BA	25 M + 50 BA	25 M + 50 BA	40 M + 10 BA	40 M + 10 BA	40 M + 10 BA
G	40 M + 20 BA	40 M + 20 BA	40 M + 20 BA	40 M + 50 BA	40 M + 50 BA	40 M + 50 BA	10 K + 25 M	10 K + 25 M	10 K + 25 M	10 K + 40 M	10 K + 40 M	10 K + 40 M
H	25 K + 25 M	25 K + 25 M	25 K + 25 M	25 K + 40 M	25 K + 40 M	25 K + 40 M	50 K + 25 M	50 K + 25 M	50 K + 25 M	50 K + 40 M	50 K + 40 M	50 K + 40 M

Şekil 3.1: 96 kuyucuklu hücre kültürü kabı deney düzeni

3.2.4. Hücre Canlılığının Belirlenmesi

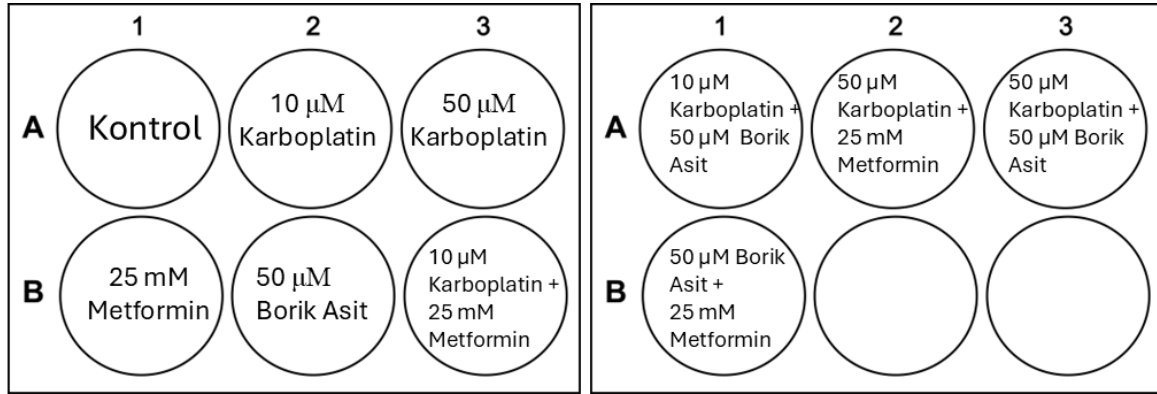
Hücre canlılığını belirlemek amacıyla 96 kuyucuklu kültür kabında hücrelere Cell Counting Kit-8 (CCK8) uygulanmıştır.

24., 48. ve 72. Saatte durdurulan kültür kabında her kuyucuğa 10 µL GlpBio Cell Counting Kit-8 reaktifi eklenmiş ve 37 °C'de 3 saat inkübe edilmiştir. Optik yoğunluk bir mikro plaka okuyucu ile 450 nm'de ölçülmüş ve hücre canlılığı belirlenmiştir.

3.2.5. Hücre Kültürü Deney Tekrarlarının Oluşturulması ve İlaç Uygulaması

Hücre kültürü deneyleri 6 kuyucuklu kültür kabı ile yapılmıştır. Hücreler her kuyucuk için 6×10^5 hücre olacak şekilde 2 ml DMEM medyumunu ile beraber kuyucuklara ekilmiş ve 24 saat yüzeye yapışmaları beklenmiştir. Hücrelerin plaka yüzeyine yapışmasının ve %80 yoğunluğa ulaşmasının ardından mavi pipet ucu ile yara modeli oluşturulmuştur. Eski medyum ortamdaki uzaklaştırılmış ve PBS ile yıkama işlemi yapılmıştır.

Belirlenen dozlarda Metformin, Karboplatin ve Borik Asit hücrelere verilmiştir. Her kuyu için son hacim 2 ml olacak şekilde planlanmıştır. İlaçların hücrelere verildiği an 0. Saat kabul edilmiş ve hücreler, ilaç-hücre etkileşimi sağlanabilmesi için 37 °C, %5 CO₂ inkübatör ortamında inkübe edilmiştir. 24 saatlik gruplardaki hücreler 24. saatte kültür kabından Tripsin ile kaldırılarak toplanmıştır. Aynı işlemler 48. saat ve 72. saat grupları için de tekrarlanmıştır.



Şekil 3.2: 6 kuyucuklu hücre kültürü kabı deney düzeni

3.2.6. Görüntüleme

Deney başlangıcında inkübasyondan önce 0.saatte hücrelerin fotoğrafları çekilmiştir.

Hücreler besiyeri ortamından toplanmadan önce ilaç-hücre etkileşiminin sonucunda gerçekleşen morfolojik etkilerini saptamak için hücrelerin ışık mikroskobu ile fotoğrafları çekilmiş ve diğer gruplarla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

3.2.7. Hücrelerin Kriyoprezervasyonunun Gerçekleştirilmesi

Hücrelerin daha sonradan yapılacak deneylerde kullanmak üzere yapılarını bozmadan kriyoprezervasyonunu sağlamak için %90 FBS ve %10 DMSO içerikli kriyoprotektan hazırlanmıştır. Kriyotüp içinde 50:50 oranında hücre/kriyoprotektan konularak (hücreler kriyoprotektan üzerine damla damla bırakılır) dondurma işlemine başlanacaktır. 1 saat boyunca +4°C, 2 saat boyunca -20 °C’de bekletilen hücreler, -186 °C’de azot tankında korunmuştur.

3.2.8. ROS Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.8.1. SOD Aktivite Seviyelerinin Belirlenmesi

Deney ve kontrol grupları için SOD aktivite seviyeleri CheKine™ Micro Superoxide dismutase (SOD) Activity Assay Kit (Abbkine Scientific, ABD) kullanılarak belirlenmiştir. SOD'nin inhibitör etkisi, OD 450 nm'de kolorimetrik bir yöntem kullanılarak ölçülmüştür.

3.2.9. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistik Analiz

Deney grupları arasındaki farklılıkların belirlenmesi amacıyla istatistiksel analizler için GraphPad Prism 9 (San Diego, CA, USA) kullanılmıştır. Deney grupları arasındaki farklar GraphPad Prism 9 (San Diego, CA, USA) tek yönlü (one-way) varyans analizi (Analysis of variance, ANOVA) ile post-hoc testinde en düşük anlamlı farklılık testi ile (least significant difference, LSD test) analiz edilmiştir. Elde edilen bütün değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiş ve * $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HÜCRE CANLILIĞI-SİTOTOKSİSİTE SONUÇLARI

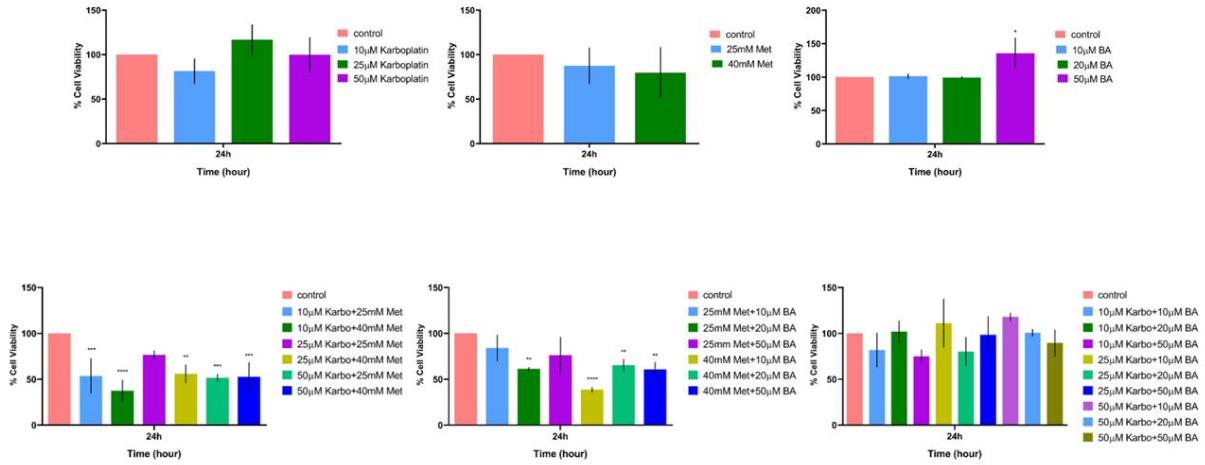
4.1.1. MCF-7 Hücrelerinin Canlılığı / Sitotoksosite (CCK8) Sonuçları

MCF-7 hücrelerinde 24., 48. ve 72. saatlerde gerçekleştirilen CCK-8 hücre canlılığı analizine ait bulgular sırasıyla Şekil 4.1-4.3'te sunulmuştur.

MCF-7 hücrelerinde 24 saatlik inkübasyon sonrası CCK-8 analizi bulgularına göre (Şekil 8), Karboplatin (Karbo) 10–50 μ M, Metformin (Met) 25–40 mM, Borik Asit (BA) 10–20 μ M ve Karbo+BA kombinasyonlarının tamamında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tümü $p>0,05$). Buna karşın BA 50 μ M grubunda kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,0153$).

Karbo+Met kombinasyonlarında 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0,001$), 10 μ M Karbo+40 mM Met ($p<0,0001$), 25 μ M Karbo+40 mM Met ($p=0,0016$), 50 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0,0007$) ve 50 μ M Karbo+40 mM Met ($p=0,0009$) gruplarında kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu; 25 μ M Karbo+25 mM Met grubunda ise anlamlılık izlenmedi ($p=0,1024$).

Met+BA kombinasyonlarında 25 mM Met+20 μ M BA ($p=0,002$) ile 40 mM Met'in 10 μ M BA ($p<0,0001$), 20 μ M BA ($p=0,0049$) ve 50 μ M BA ($p=0,0017$) ile kombinasyonlarında anlamlı farklılık saptanırken; 25 mM Met+10 μ M BA ($p=0,2856$) ve 25 mM Met+50 μ M BA ($p=0,0558$) grupları anlamlı değildi.

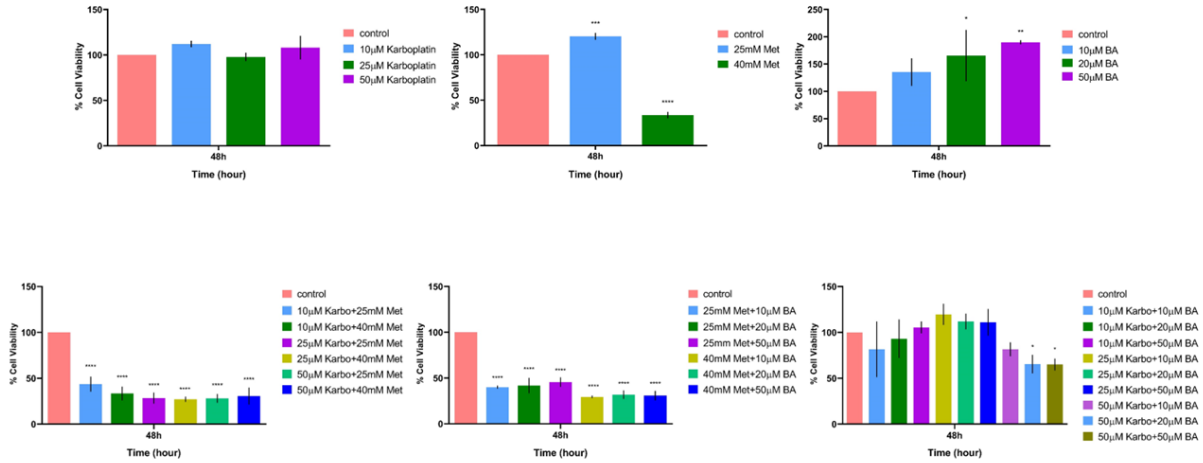


Şekil 4.1: MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında 24 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi

MCF-7 hücrelerinde 48 saatlik inkübasyon sonrası CCK-8 analizinde (Şekil 9), Karbo uygulamalarında 10 μM ($p=0,1649$), 25 μM ($p=0,963$) ve 50 μM ($p=0,4243$) grupları kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Buna karşın Met uygulamalarında 25 mM ($p=0,0003$) ve 40 mM ($p<0,0001$) gruplarında anlamlı farklılık saptandı. BA için 10 μM grubu anlamlı değildi ($p=0,3134$), ancak 20 μM ($p=0,0429$) ve 50 μM ($p=0,0087$) gruplarında kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu.

Karbo+BA kombinasyonlarında 10 μM Karbo ile BA'nın 10 μM ($p=0,5267$), 20 μM ($p=0,9935$) ve 50 μM ($p=0,9975$) kombinasyonları; 25 μM Karbo ile BA'nın 10 μM ($p=0,4673$), 20 μM ($p=0,8881$) ve 50 μM ($p=0,9224$) kombinasyonları ile 50 μM Karbo+10 μM BA ($p=0,5303$) gruplarında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Buna karşılık 50 μM Karbo+20 μM BA ($p=0,0471$) ve 50 μM Karbo+50 μM BA ($p=0,0437$) kombinasyonlarında anlamlı farklılık saptandı.

Karbo+Met kombinasyonlarının tamamında (10+25, 10+40, 25+25, 25+40, 50+25, 50+40) kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (tümü $p<0,0001$). Benzer şekilde Met+BA kombinasyonlarında (25+10, 25+20, 25+50, 40+10, 40+20, 40+50) grupların tümü kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterdi (tümü $p<0,0001$).

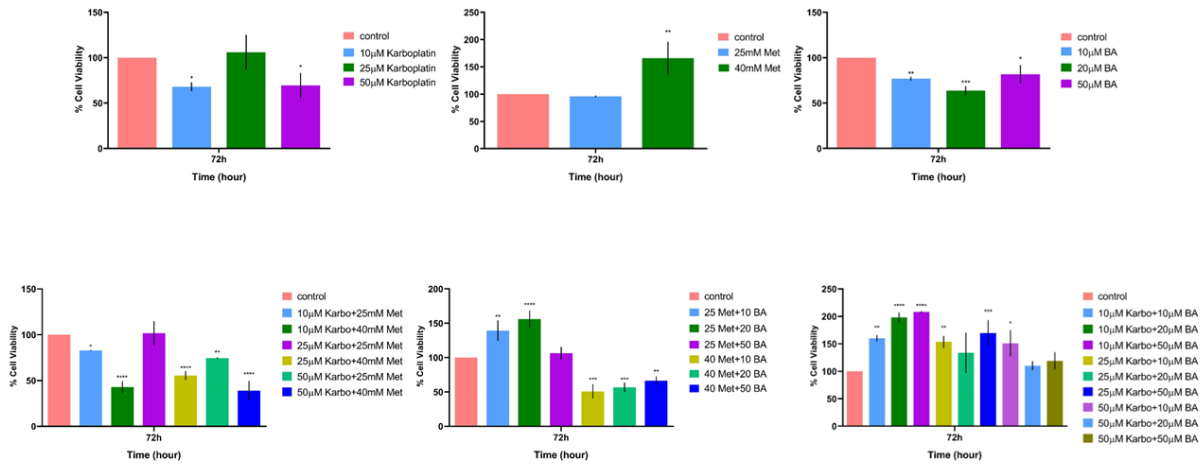


Şekil 4.2: MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında 48 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi

MCF-7 hücrelerinde 72 saatlik inkübasyon sonrası CCK-8 analizinde (Şekil 10), kontrole kıyasla Karbo 10 μM ($p=0,028$) ve Karbo 50 μM ($p=0,0351$) gruplarında anlamlı farklılık saptanırken, Karbo 25 μM grubunda anlamlılık izlenmedi ($p=0,8685$). Met uygulamalarında Met 25 mM anlamlı değildi ($p=0,9393$); buna karşın Met 40 mM grubunda anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,0062$). BA uygulamalarında BA 10 μM ($p=0,0029$), BA 20 μM ($p=0,0002$) ve BA 50 μM ($p=0,0112$) gruplarının tümünde kontrole göre anlamlı farklılık bulundu.

Karbo+BA kombinasyonlarında 10 μ M Karbo+10 μ M BA ($p=0,0031$), 10 μ M Karbo+20 μ M BA ($p<0,0001$) ve 10 μ M Karbo+50 μ M BA ($p<0,0001$) grupları anlamlı bulundu. 25 μ M Karbo ile kombinasyonlarda 25 μ M Karbo+10 μ M BA ($p=0,0087$) ve 25 μ M Karbo+50 μ M BA ($p=0,0007$) anlamlı iken, 25 μ M Karbo+20 μ M BA anlamlı değildi ($p=0,1551$). 50 μ M Karbo ile kombinasyonlarda yalnızca 50 μ M Karbo+10 μ M BA anlamlıydı ($p=0,0133$); 50 μ M Karbo+20 μ M BA ($p=0,9831$) ve 50 μ M Karbo+50 μ M BA ($p=0,7011$) gruplarında anlamlılık saptanmadı.

Karbo+Met kombinasyonlarında 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0,0456$), 10 μ M Karbo+40 mM Met ($p<0,0001$), 25 μ M Karbo+40 mM Met ($p<0,0001$), 50 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0,0031$) ve 50 μ M Karbo+40 mM Met ($p<0,0001$) gruplarında kontrole göre anlamlı farklılık gözlenirken; 25 μ M Karbo+25 mM Met grubu anlamlı değildi ($p=0,9996$). Met+BA kombinasyonlarında 25 mM Met+10 μ M BA ($p=0,0011$), 25 mM Met+20 μ M BA ($p<0,0001$), 40 mM Met+10 μ M BA ($p=0,0001$), 40 mM Met+20 μ M BA ($p=0,0005$) ve 40 mM Met+50 μ M BA ($p=0,0043$) grupları anlamlı iken; 25 mM Met+50 μ M BA grubu anlamlılık göstermedi ($p=0,9128$).



Şekil 4.3: MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında 72 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi

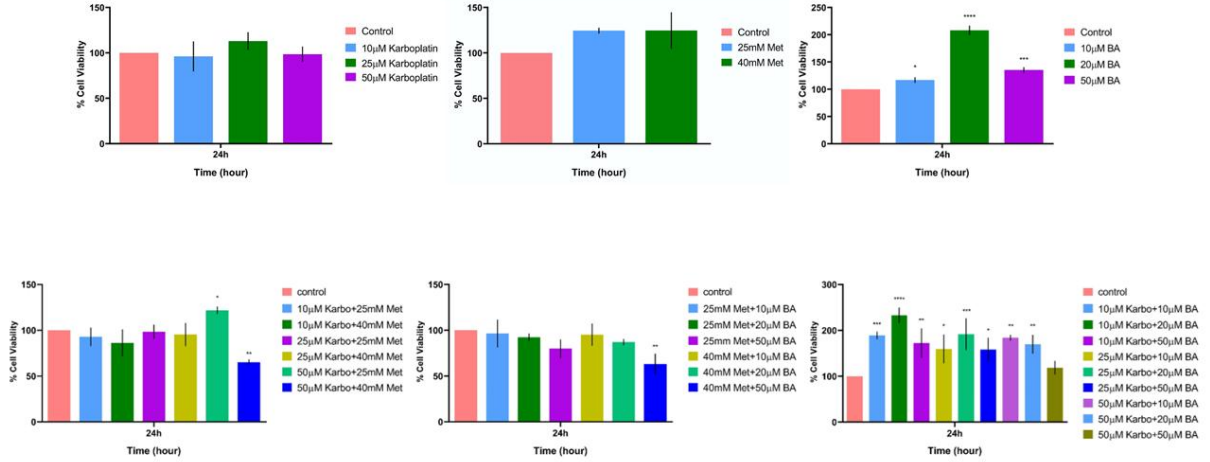
4.1.2. CRL-4010 Hücrelerinin Canlılığı / Sitotoksosite (CCK8) Sonuçları

CRL-4010 hücrelerinde 24., 48. ve 72. saat CCK-8 analiz sonuçları ise Şekil 4.4-4.6'da gösterilmiştir.

CRL-4010 hücrelerinde 24 saatlik inkübasyon sonrası CCK-8 analizinde, tekli uygulamalarda BA 10 μ M ($p=0.0233$), BA 20 μ M ($p<0,0001$) ve BA 50 μ M ($p=0.0002$) grubunda kontrole göre anlamlı farklılık saptandı; Karbo 10 μ M, Karbo 25 μ M, Karbo 50 μ M, Met 25 mM ve Met 40 mM gruplarında anlamlılık izlenmedi ($p>0,05$).

Karbo+BA kombinasyonlarında 10 μ M Karbo+10 μ M BA ($p=0,0006$), 10 μ M Karbo+20 μ M BA ($p<0,0001$), 10 μ M Karbo+50 μ M BA ($p=0,0051$), 25 μ M Karbo+10 μ M BA ($p=0,0245$), 25 μ M Karbo+20 μ M BA ($p=0,0005$), 25 μ M Karbo+50 μ M BA ($p=0,029$), 50 μ M Karbo+10 μ M BA ($p=0,0012$) ve 50 μ M Karbo+20 μ M BA ($p=0,0071$) grupları anlamlı iken; 50 μ M Karbo+50 μ M BA anlamlı değildi ($p=0,8885$).

Karbo+Met kombinasyonlarında sadece 50 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0,0472$) ve 50 μ M Karbo+40 mM Met ($p=0,0016$) gruplarında anlamlı farklılık bulundu; 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0,8366$), 10 μ M Karbo+40 mM Met ($p=0,2925$), 25 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0,9997$) ve 25 μ M Karbo+40 mM Met ($p=0,9679$) grupları anlamlı değildi. Met+BA kombinasyonlarında yalnızca 40 mM Met+50 μ M BA grubu anlamlıydı ($p=0,0016$); diğer kombinasyonlarda anlamlılık saptanmadı (25 mM Met+10 μ M BA $p=0,994$; 25 mM Met+20 μ M BA $p=0,8325$; 25 mM Met+50 μ M BA $p=0,091$; 40 mM Met+10 μ M BA $p=0,9751$; 40 mM Met+20 μ M BA $p=0,3998$).

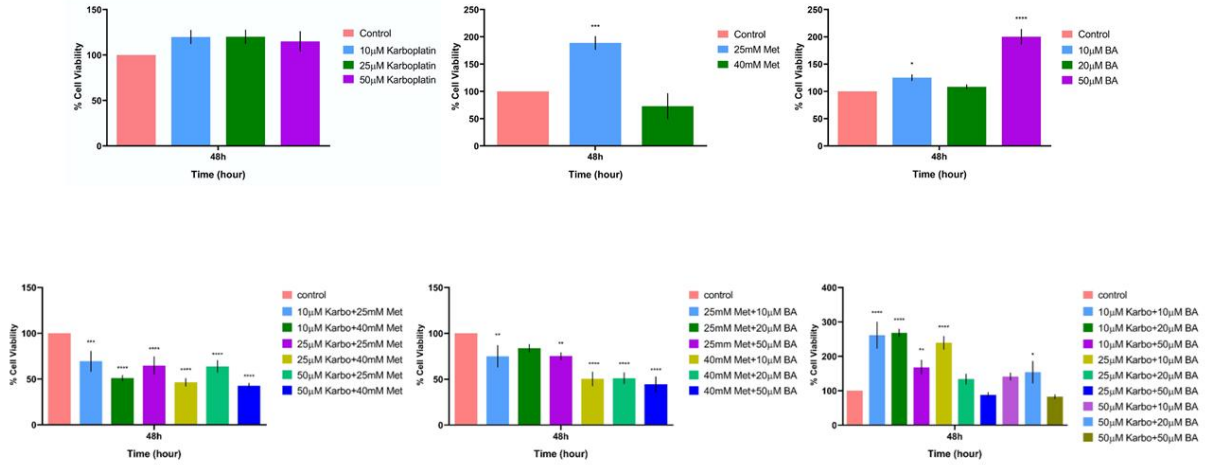


Şekil 4.4: CRL4010 meme kanseri hücre hatlarında 24 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi

48 saatte tekli uygulamalarda Met 25 mM ($p=0,001$) ve BA 10 µM ($p=0,021$) ve BA 50 µM ($p<0,0001$) gruplarında kontrole göre anlamlı farklılık saptanırken; Karbo 10 µM, Karbo 25 µM, Karbo 50 µM, BA 20 µM ve Met 40 mM grupları anlamlı değildi ($p>0,05$).

Karbo+BA kombinasyonlarında 10µM Karbo+10µM BA ($p<0,0001$), 10µM Karbo+20µM BA ($p<0,0001$), 10µM Karbo+50µM BA ($p=0,0037$), 25µM Karbo+10µM BA ($p<0,0001$) ve 50µM Karbo+20µM BA ($p=0,0253$) grupları anlamlı iken; 25µM Karbo+20µM BA ($p=0,2673$), 25µM Karbo+50µM BA ($p=0,9794$), 50µM Karbo+10µM BA ($p=0,1204$) ve 50µM Karbo+50µM BA ($p=0,8696$) anlamlı değildi.

Karbo+Met kombinasyonlarının tamamında anlamlı farklılık bulundu (10+25 $p=0,0004$; 10+40 $p<0,0001$; 25+25 $p<0,0001$; 25+40 $p<0,0001$; 50+25 $p<0,0001$; 50+40 $p<0,0001$). Met+BA kombinasyonlarında 25 mM Met+10 µM BA ($p=0,0037$), 25 mM Met+50 µM BA ($p=0,0039$), 40 mM Met+10 µM BA ($p<0,0001$), 40 mM Met+20 µM BA ($p<0,0001$) ve 40 mM Met+50 µM BA ($p<0,0001$) anlamlı iken; 25 mM Met+20 µM BA anlamlı değildi ($p=0,065$).

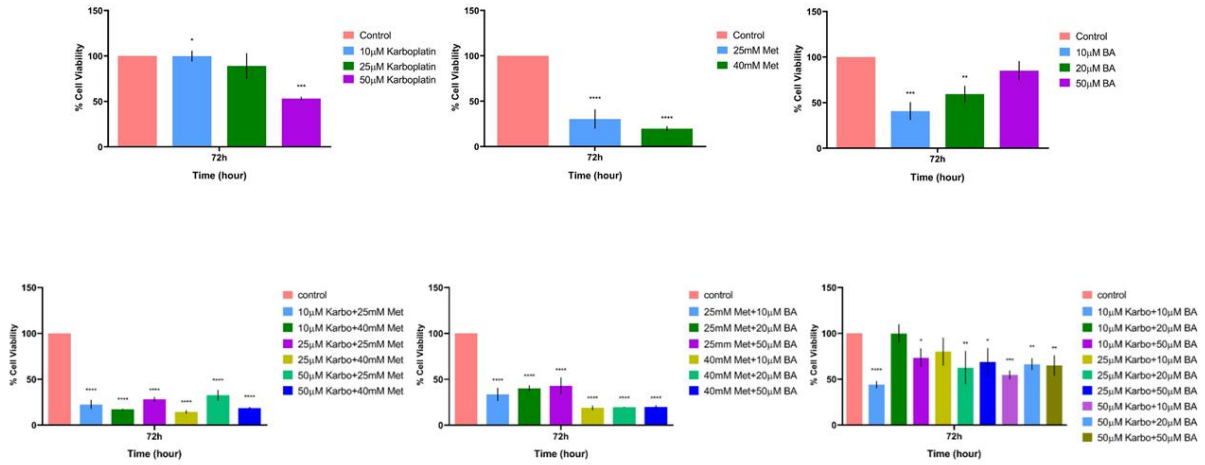


Şekil 4.5: CRL4010 meme kanseri hücre hatlarında 48 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi

72 saatte tekli uygulamalarda Karbo 50 µM ($p=0,0003$), Met 20 mM ($p<0,0001$), Met 40 mM ($p<0,0001$), BA 10 µM ($p=0,0001$) ve BA 20 µM ($p=0,0017$) gruplarında kontrole göre anlamlı farklılık saptandı; Karbo 10 µM ($p>0,9999$), Karbo 25 µM ($p=0,3629$) ve BA 50 µM ($p=0,2159$) anlamlı değildi.

Karbo+BA kombinasyonlarında 10µM Karbo+10µM BA ($p<0,0001$), 10µM Karbo+50µM BA ($p=0,047$), 25µM Karbo+20µM BA ($p=0,0035$), 25µM Karbo+50µM BA ($p=0,0159$), 50µM Karbo+10µM BA ($p=0,0005$), 50µM Karbo+20µM BA ($p=0,0089$) ve 50µM Karbo+50µM BA ($p=0,0063$) grupları anlamlı iken; 10µM Karbo+20µM BA ($p>0,9999$) ve 25µM Karbo+10µM BA ($p=0,1995$) anlamlı değildi.

Karbo+Met kombinasyonlarının tamamında anlamlı farklılık gözlemlendi (tümü $p<0,0001$). Met+BA kombinasyonlarında da tüm gruplar anlamlı bulundu (tümü $p<0,0001$).



Şekil 4.6: CRL4010 meme kanseri hücre hatlarında 72 saatlik inkübasyon sonrası hücre canlılığının CCK-8 analizi ile değerlendirilmesi

4.2. YARA İYİLEŞMESİ DENEY BULGULARI

4.2.1. MCF-7 Hücre Hattında Migrasyon (Göç) Yeteneğinin Değerlendirilmesi

MCF-7 hücrelerinde yara iyileşmesi testi kapsamında 0., 24., 48. ve 72. saat görselleri şekil 4.7-4.14’de gösterilmiştir. 0., 24., 48. ve 72. saat ölçümleri analiz sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Tüm değerler üç bağımsız deneyden elde edilmiş olup ortalama±SS olarak sunulmuştur.

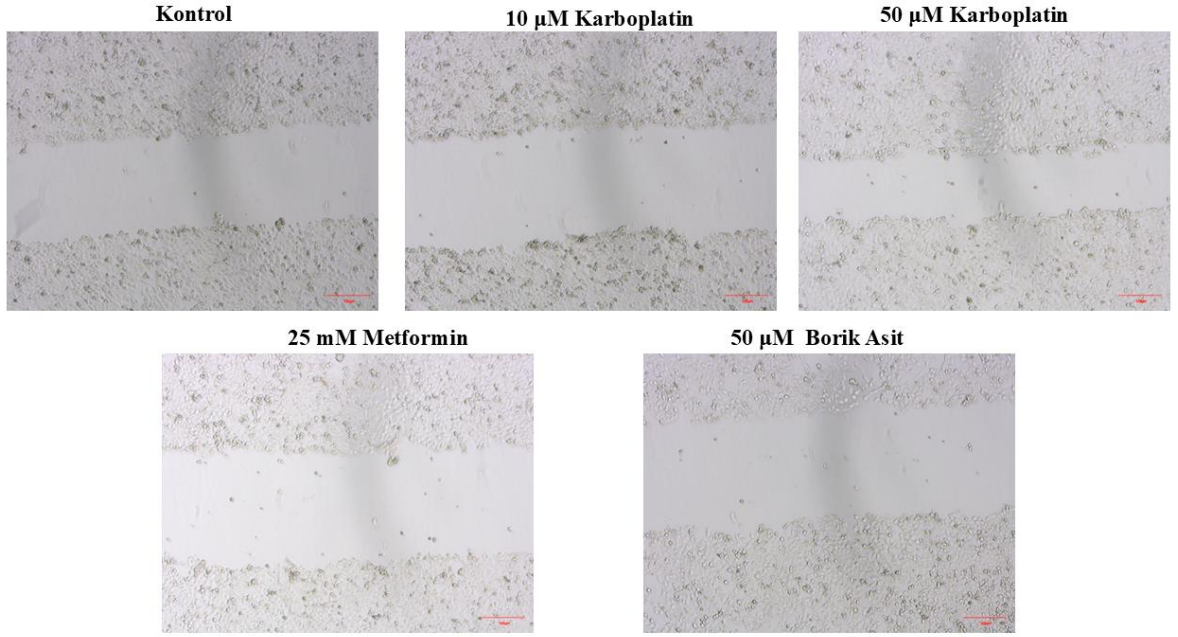
MCF-7 hücrelerinde yara iyileşmesi testi kapsamında 0., 24., 48. ve 72. saat ölçümleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda zaman içinde anlamlı değişim saptanmıştır (0. saat: 505.2±28.2; 24. saat: 1042±3.8; 48. saat: 154.5±51.3; 72. saat: 140.6±23.5; $p<0.0001$).

Uygulama gruplarında da zaman içi karşılaştırmalarda; 10 µM Karbo ($p=0.0004$), 25 mM MET ($p=0.0008$) ve 50 µM BA ($p=0.0002$) gruplarında anlamlı değişim izlenmiştir.

50 µM Karbo grubunda ise zaman içi değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.0823$).

Kombinasyon gruplarında zaman içi farklılıklar; 10 μ M Karbo + 25 mM MET ($p=0.0201$), 10 μ M Karbo + 50 μ M BA ($p<0.0001$), 50 μ M Karbo + 25 mM MET ($p=0.001$), 50 μ M Karbo + 50 μ M BA ($p=0.0003$) ve 50 μ M BA + 25 mM MET ($p=0.0047$) için bulunmuştur.

Gruplar arası karşılaştırmada ölçüm zamanlarına göre p-değerleri sırasıyla 0. saat $p=0.0032$, 24. saat $p=0.0021$, 48. saat $p=0.0024$ ve 72. saat $p=0.0143$ olarak saptanmıştır.



Şekil 4.7: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit



50 μ M Borik Asit + 25 mM Metformin



Şekil 4.8: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

Kontrol



10 μ M Karboplatin



50 μ M Karboplatin



25 mM Metformin



50 μ M Borik Asit



Şekil 4.9: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit



50 μ M Borik Asit + 25 mM Metformin



Şekil 4.10: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

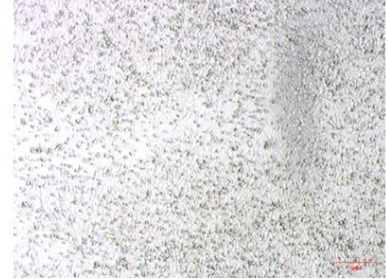
Kontrol



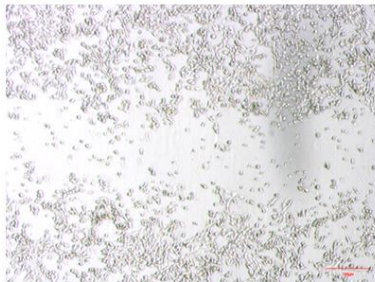
10 μ M Karboplatin



50 μ M Karboplatin



25 mM Metformin



50 μ M Borik Asit



Şekil 4.11: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit

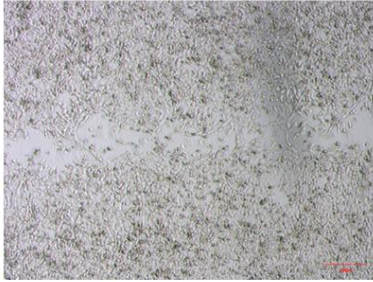


50 μ M Borik Asit + 25 mM Metformin

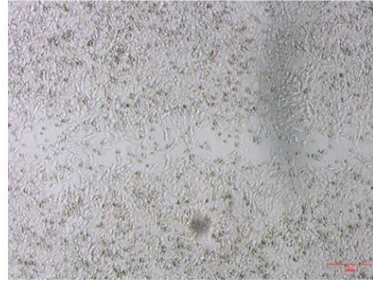


Şekil 4.12: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

Kontrol



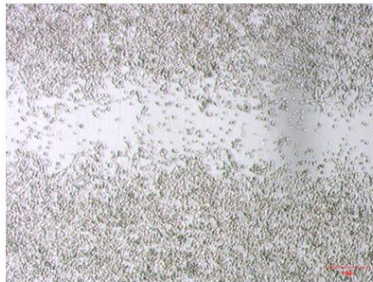
10 μ M Karboplatin



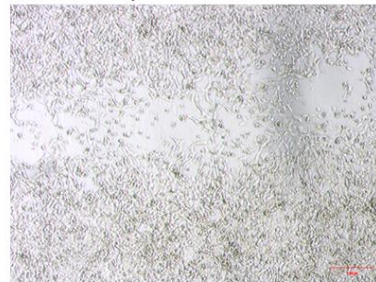
50 μ M Karboplatin



25 mM Metformin



50 μ M Borik Asit

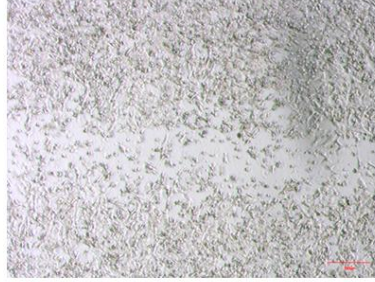


Şekil 4.13: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

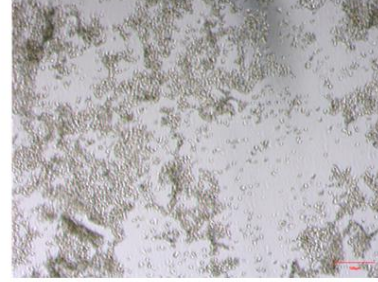
10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit



50 μ M Borik Asit + 25 mM Metformin



Şekil 4.14: MCF-7 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

Tablo 4.1: MCF-7 meme kanseri hücre hattında uygulanan grupların hücre göçü (migrasyon) ve yara iyileşme oranları üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.

	0 Hour	24 Hour	48 Hour	72 Hour	P value
KONTROL	505.2 $\pm$ 28.2	1042 $\pm$ 3.8 ⁱ	154.5 $\pm$ 51.3 ⁱ	140.6 $\pm$ 23.5 ⁱ	<0.0001
10μM Karboplatin	587.8 $\pm$ 41.7	430.8 $\pm$ 88.2 ⁱⁱ	207.1 $\pm$ 60.7 ⁱⁱⁱ	246.0 $\pm$ 42.6 ^{iv}	0.0004
50μM Karboplatin	335.4 $\pm$ 12.4	279.9 $\pm$ 53.5	232.2 $\pm$ 12.1	255.7 $\pm$ 42.9	0.0823
25mM Metformin	602.9 $\pm$ 30.3	736.7 $\pm$ 68.5	451.6 $\pm$ 59.9	312.3 $\pm$ 69.9 ^v	0.0008
50 μM Borik Asit	602.7 $\pm$ 33.76	275.0 $\pm$ 23.8 ^{vi}	372.8 $\pm$ 41.8 ^{vii}	335.8 $\pm$ 45.4 ^{viii}	0.0002
10μM Karboplatin +25mM Metformin	649.0 $\pm$ 32.5	742.0 $\pm$ 76.9	438.3 $\pm$ 119.4 ^{ix}	-	0.0201
10μM Karboplatin +50μM Borik Asit	608.1 $\pm$ 4.4	244.0 $\pm$ 31.9 ^{b,i}	380.0 $\pm$ 31.1 ⁱ	275.8 $\pm$ 27.4 ⁱ	<0.0001
50μM Karboplatin +25mM Metformin	851.3 $\pm$ 6.3 ^a	506.2 $\pm$ 133.8 ^x	474.6 $\pm$ 32.8 ^{c,xi}	447.7 $\pm$ 56.3 ^{d,xii}	0.001
50μM Karboplatin +50μM Borik Asit	600.7 $\pm$ 30.6	315.5 $\pm$ 92.7 ^{xiii}	269.0 $\pm$ 64.9 ^{xiv}	247.6 $\pm$ 20.9 ^{xv}	0.0003
50 μM Borik Asit +25mM Metformin	484.4 $\pm$ 20.3	790.0 $\pm$ 37.5 ^{xvi}	788.0 $\pm$ 76.1 ^{xvi}	-	0.0047
P value	0.0032	0.0021	0.0024	0.0143	

Üç bağımsız deneyden elde edilen tüm veriler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.

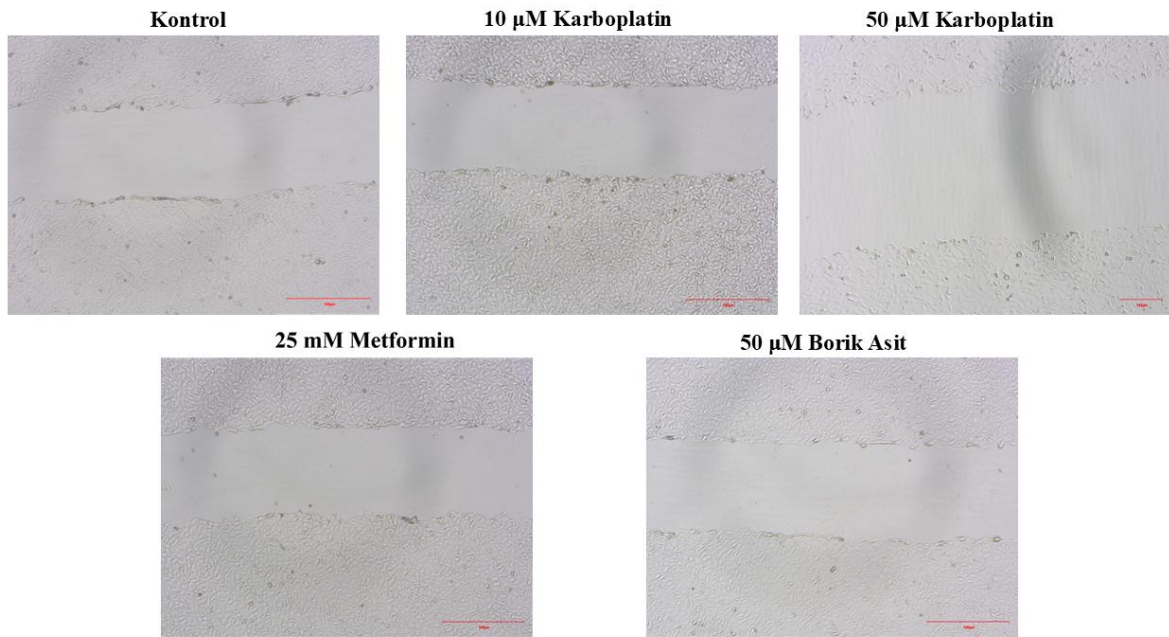
4.2.2. CRL-4010 Hücre Hattında Migrasyon (Göç) Yeteneğinin Değerlendirilmesi

CRL-4010 hücrelerinde yara iyileşmesi testi kapsamında 0., 24., 48. ve 72. saat görselleri şekil 4.15-4.22’de gösterilmiştir. CRL-4010 hücrelerinde yara iyileşmesi testi kapsamında 0., 24., 48. ve 72. saat ölçümleri analiz sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Tüm değerler üç bağımsız deneyden elde edilmiş olup ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur.

CRL-4010 hücrelerinde 0., 24., 48. ve 72. saat ölçümleri arasında kontrol grubunda anlamlı değişim saptanmıştır (476.1 $\pm$ 7.3; 405.1 $\pm$ 77.5; 91.0 $\pm$ 0.0; 191.6 $\pm$ 43.8; p=0.0243).

Uygulama gruplarında zaman içi değişim; 10 μ M Karbo (p<0.0001), 50 μ M Karbo (p=0.0011), 25 mM MET (p<0.0001), 50 μ M BA (p<0.0001), 10 μ M Karbo + 25 mM MET (p=0.0001), 10 μ M Karbo + 50 μ M BA (p<0.0001), 50 μ M Karbo + 25 mM MET (p=0.0107), 50 μ M Karbo + 50 μ M BA (p=0.0003) ve 50 μ M BA + 25 mM MET (p<0.0001) gruplarında bulunmuştur.

Gruplar arası karşılaştırmada zaman noktalarına göre p-değerleri 0. saat p=0.0024, 24. saat p=0.0012, 48. saat p=0.0031 ve 72. saat p=0.0058 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.15: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit



50 μ M Borik Asit + 25 mM Metformin

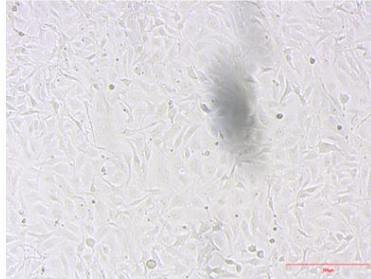


Şekil 4.16: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 0.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

Kontrol



10 μ M Karboplatin



50 μ M Karboplatin



25 mM Metformin



50 μ M Borik Asit



Şekil 4.17: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit



50 μ M Borik Asit + 25 mM Metformin



Şekil 4.18: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 24.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

Kontrol



10 μ M Karboplatin



50 μ M Karboplatin



25 mM Metformin



50 μ M Borik Asit



Şekil 4.19: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit



50 μ M Borik Asit + 25 mM Metformin



Şekil 4.20: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 48.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

Kontrol



10 μ M Karboplatin



50 μ M Karboplatin



25 mM Metformin

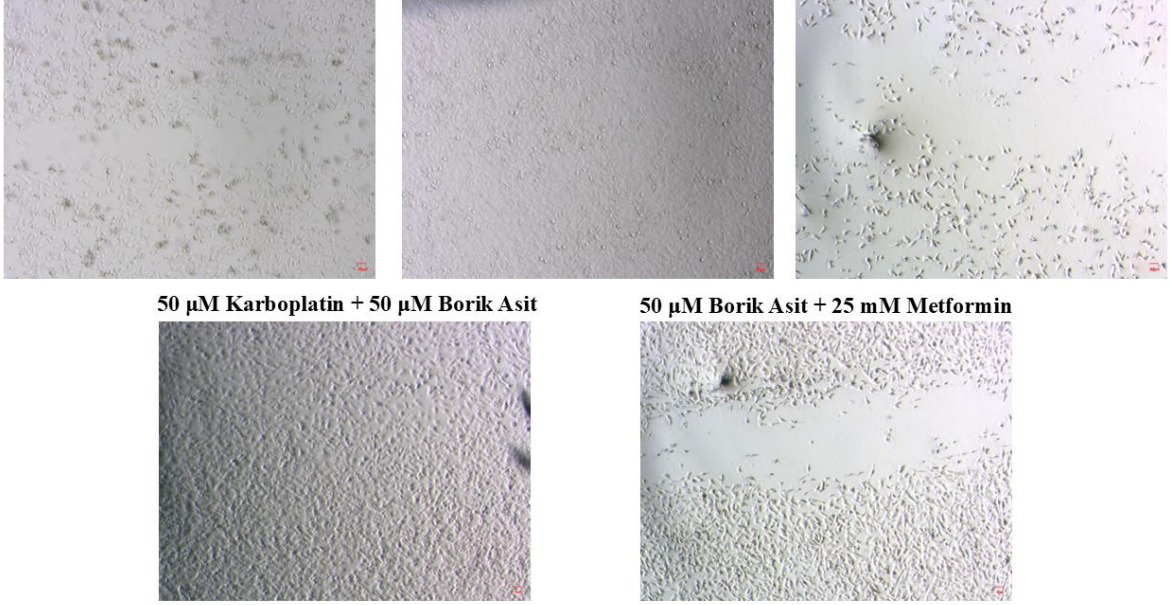


50 μ M Borik Asit



Şekil 4.21: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, Kontrol, 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin ve 50 μ M Borik Asit grupları, ışık mikroskobu görüntüsü (4x)

10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin



Şekil 4.22: CRL-4010 yara iyileşmesi deneyi, 72.saat, 10 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit, 50 μ M Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 μ M Karboplatin + 50 μ M Borik Asit ve 50 μ M Borik + 25 mM Metformin Asit grupları, ışık mikrosbu görüntüsü (4x)

Tablo 4.2: CRL-4010 hücreleri ile yapılan yara iyileşmesi testi bulgularının karşılaştırılması

	0 Hour	24 Hour	48 Hour	72 Hour	P value
KONTROL	476.1 $\pm$ 7.3	405.1 $\pm$ 77.5	91.0 $\pm$ 0.0	191.6 $\pm$ 43.8	0.0243
10μM Karboplatin	487.9 $\pm$ 23.7	225.3 $\pm$ 66.9 ⁱ	87.4 $\pm$ 16.0 ⁱ	0.0 $\pm$ 0.0 ⁱ	<0.0001
50μM Karboplatin	809.9 $\pm$ 16.6	430.0 $\pm$ 41.5	0.0 $\pm$ 0.0 ⁱⁱ	147.9 $\pm$ 0.0	0.0011
25mM Metformin	471.4 $\pm$ 13.7	184.2 $\pm$ 38.4 ⁱ	161.3 $\pm$ 31.2 ⁱ	296.0 $\pm$ 19.9 ⁱⁱⁱ	<0.0001
50μM Borik Asit	492.9 $\pm$ 18.5	109.2 $\pm$ 17.7 ^{iv}	0.0 $\pm$ 0.0 ^{iv}	0.0 $\pm$ 0.0 ^{iv}	<0.0001
10μM Karboplatin +25mM Metformin	505.3 $\pm$ 25.5	225.9 $\pm$ 32.5 ^v	212.5 $\pm$ 18.4 ^v	289.7 $\pm$ 58.6 ^{vi}	0.0001
10μM Karboplatin +50μM Borik Asit	451.5 $\pm$ 12.4	88.63 $\pm$ 24.1 ^{iv}	0.0 $\pm$ 0.0 ^{iv}	0.0 $\pm$ 0.0 ^{iv}	<0.0001
50μM Karboplatin +25mM Metformin	833.6 $\pm$ 6.1 ^a	688.7 $\pm$ 90.6 ^d	437.2 $\pm$ 34.3 ^{f,g,vii}	388.9 $\pm$ 189.6 ^{viii}	0.0107
50μM Karboplatin +50μM Borik Asit	772.9 $\pm$ 21.3	430.8 $\pm$ 25.6	92.9 $\pm$ 38.6 ^{ix}	168.1 $\pm$ 55.5	0.0003
50μM Borik Asit +25mM Metformin	852.9 $\pm$ 32.6 ^b	705.6 $\pm$ 55.6 ^{c,e,x}	382.2 $\pm$ 39.7 ^{xi}	440.4 $\pm$ 32.4 ^{xii}	<0.0001
P value	0.0024	0.0012	0.0031	0.0058	

Üç bağımsız deneyden elde edilen tüm veriler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.

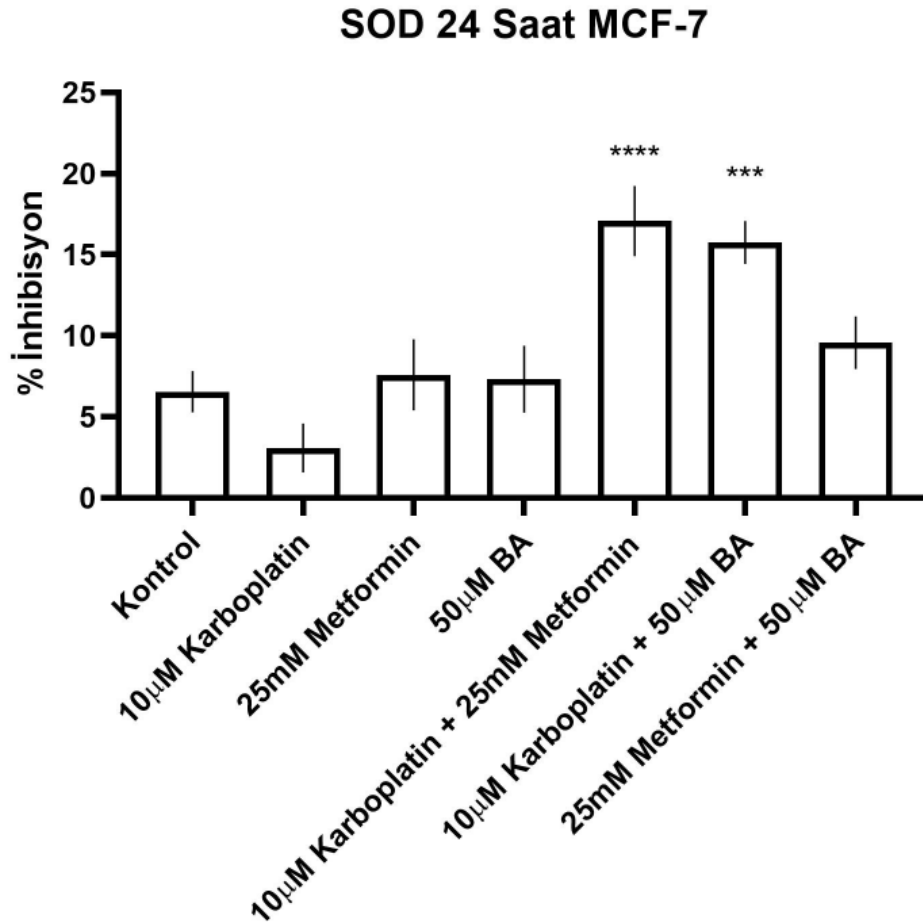
4.3. SÜPEROKSİD DİSTUMAZ (CU,ZN-SOD) ENZİM AKTİVİTESİ ANALİZ SONUÇLARI

MCF-7 hücrelerinde 24., 48. ve 72. saat SOD ELISA sonuçları sırasıyla Şekil 4.23-4.25’de; CRL-4010 hücrelerinde 24., 48. ve 72. saat SOD sonuçları ise Şekil 4.26-4.28’de sunulmuştur.

4.3.1. MCF-7 Hücre Hattında SOD Enzim Değerlerinin Değerlendirilmesi

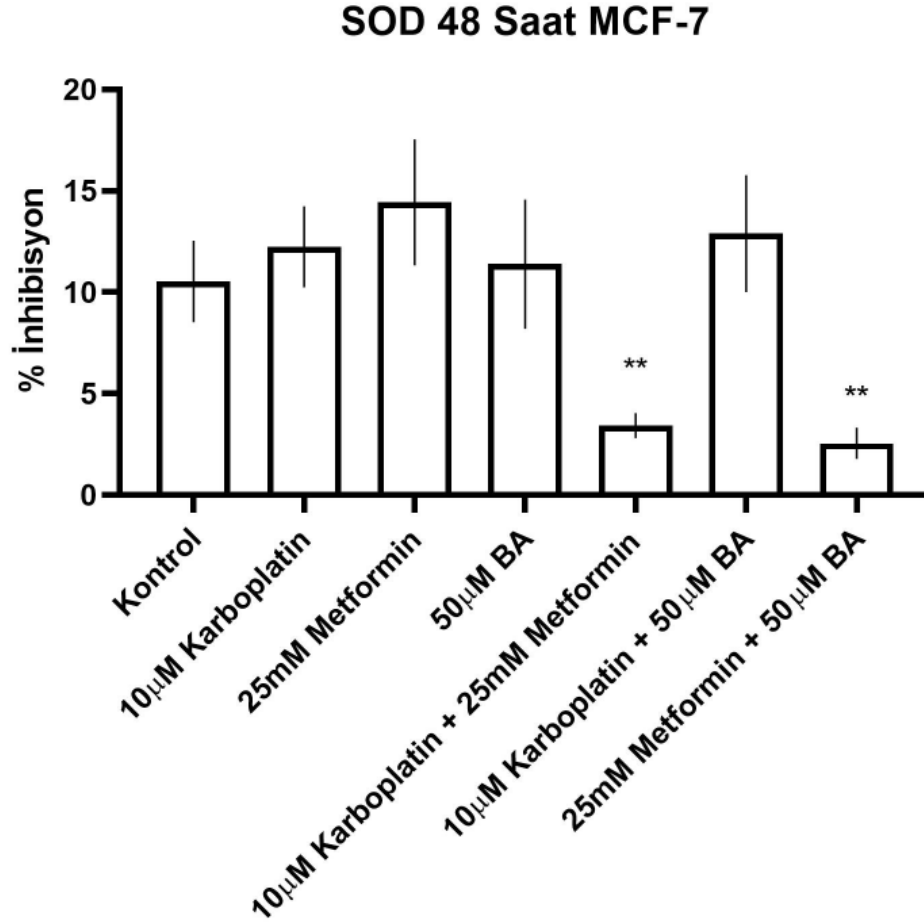
MCF-7 hücrelerinde SOD aktivitesi 24., 48. ve 72. saatlerde değerlendirildi ve sonuçlar sırasıyla Şekil 4.23-4.25’de verildi.

24. saat: 10 μ M Karbo+25 mM Met grubunda SOD düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Buna karşılık 10 μ M Karbo+50 μ M BA uygulaması SOD düzeyinde kontrole göre anlamlı farklılık oluşturdu ($p=0.0001$). 10 μ M Karbo, 25 mM Met, 50 μ M BA ve 25 mM Met+50 μ M BA gruplarında kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$).



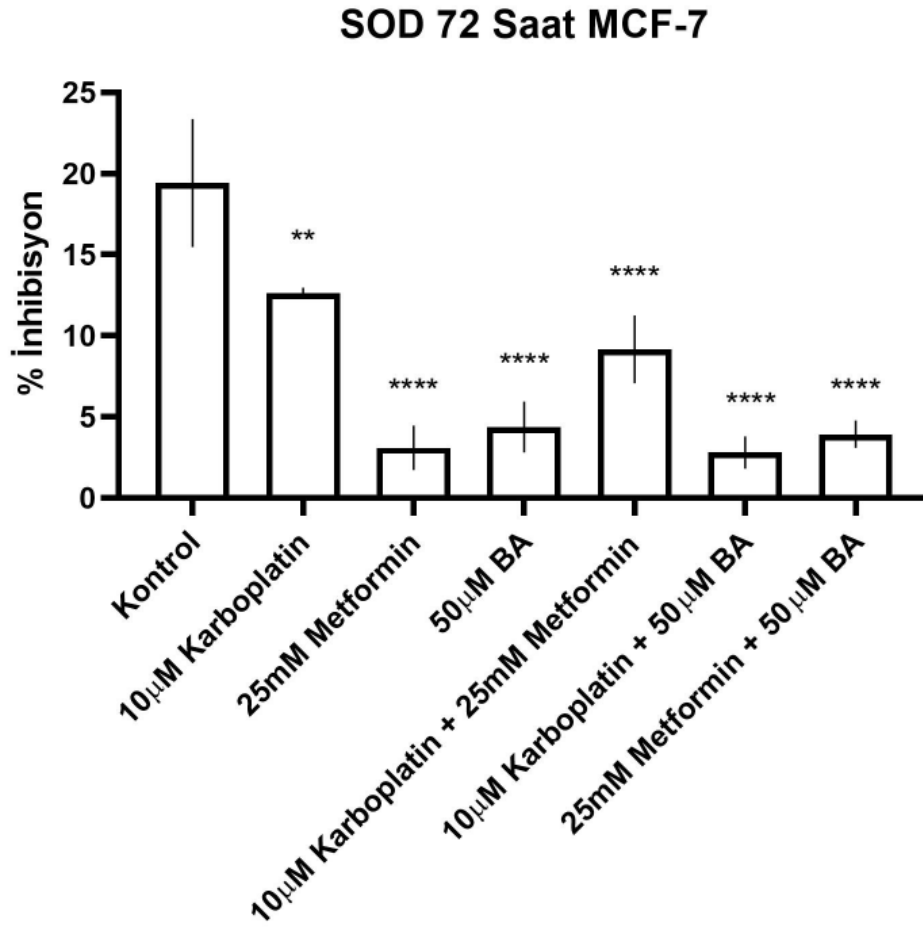
Şekil 4.23: 24 saatlik maruziyet sonrası MCF-7 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları

48. saat: Tekli uygulamalarda (10 μ M Karbo, 25 mM Met, 50 μ M BA) kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi (tümü $p>0.05$). Kombinasyon gruplarında ise 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0.0097$) ve 25 mM Met+50 μ M BA ($p=0.004$) SOD düzeylerinde kontrole göre anlamlı azalma bulundu.



Şekil 4.24: 48 saatlik saatlik maruziyet sonrası MCF-7 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları

72. saat: 72. saatte gruplar arası farklılıkların daha belirginleştiği görüldü. 10 μ M Karbo grubunda SOD düzeyi kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterdi ($p=0.0036$). 25 mM Met ($p<0.0001$), 50 μ M BA ($p<0.0001$) ve 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p<0.0001$) gruplarında SOD düzeyleri kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. 10 μ M Karbo+50 μ M BA ($p<0.0001$) ve 25 mM Met+50 μ M BA ($p<0.0001$) gruplarında ise SOD yanıtı kontrole göre anlamlı farklılık gösterdi.

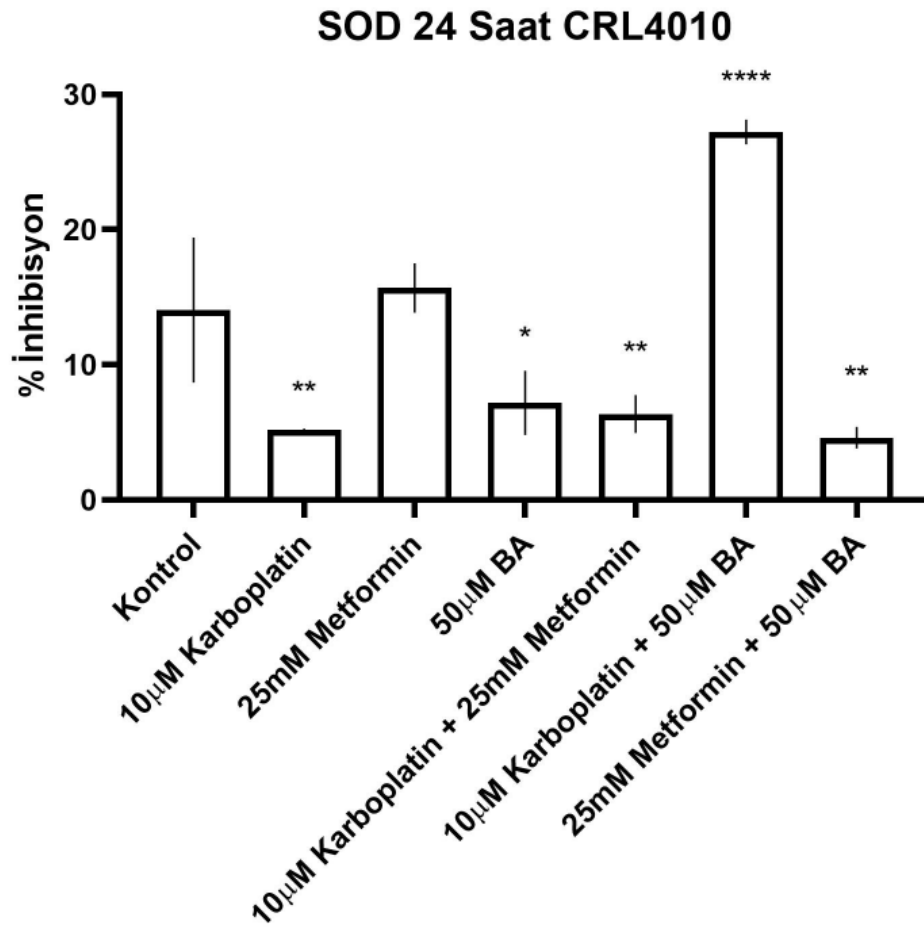


Şekil 4.25: 72 saatlik saatlik maruziyet sonrası MCF-7 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları

4.3.2. CRL-4010 Hücre Hattında SOD Enzim Değerlerinin Değerlendirilmesi

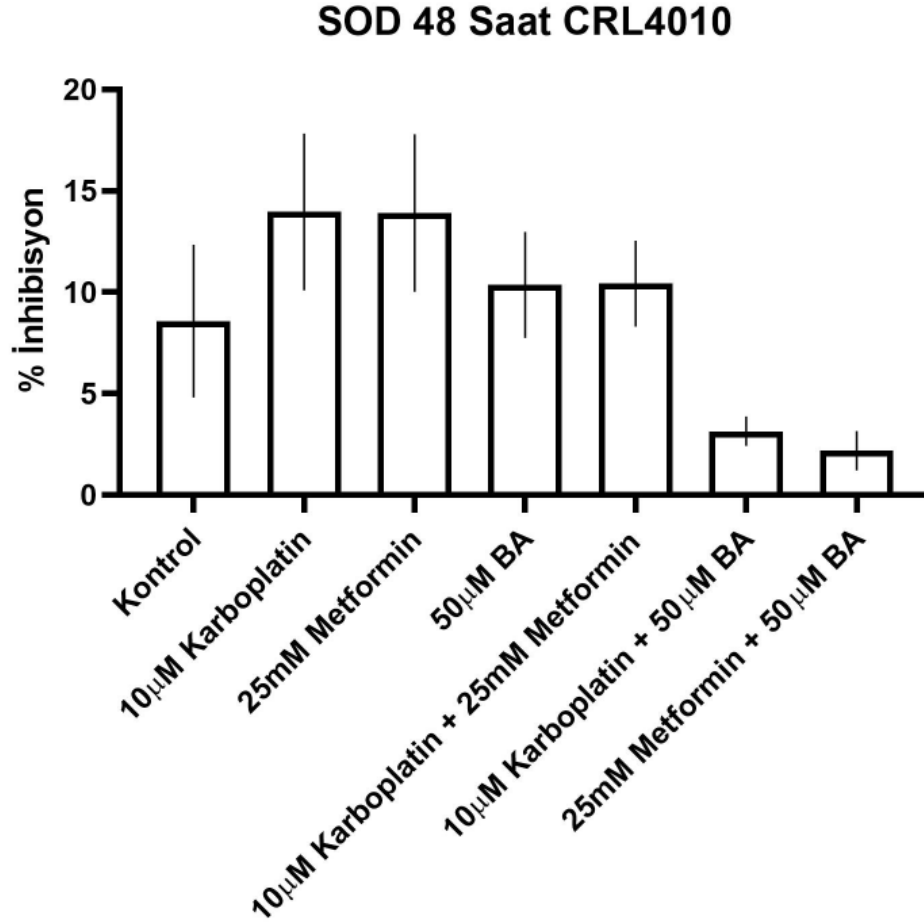
CRL-4010 hücrelerinde SOD aktivitesi 24., 48. ve 72. saatlerde değerlendirildi ve sonuçlar sırasıyla Şekil 4.26-4.28’de sunuldu.

24. saat: 10 μ M Karbo ($p=0.0027$), 50 μ M BA ($p=0.0178$), 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0.0079$), 10 μ M Karbo+50 μ M BA ($p<0.0001$) ve 25 mM Met+50 μ M BA ($p=0.0015$) grupları kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 25 mM Met grubunda anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).



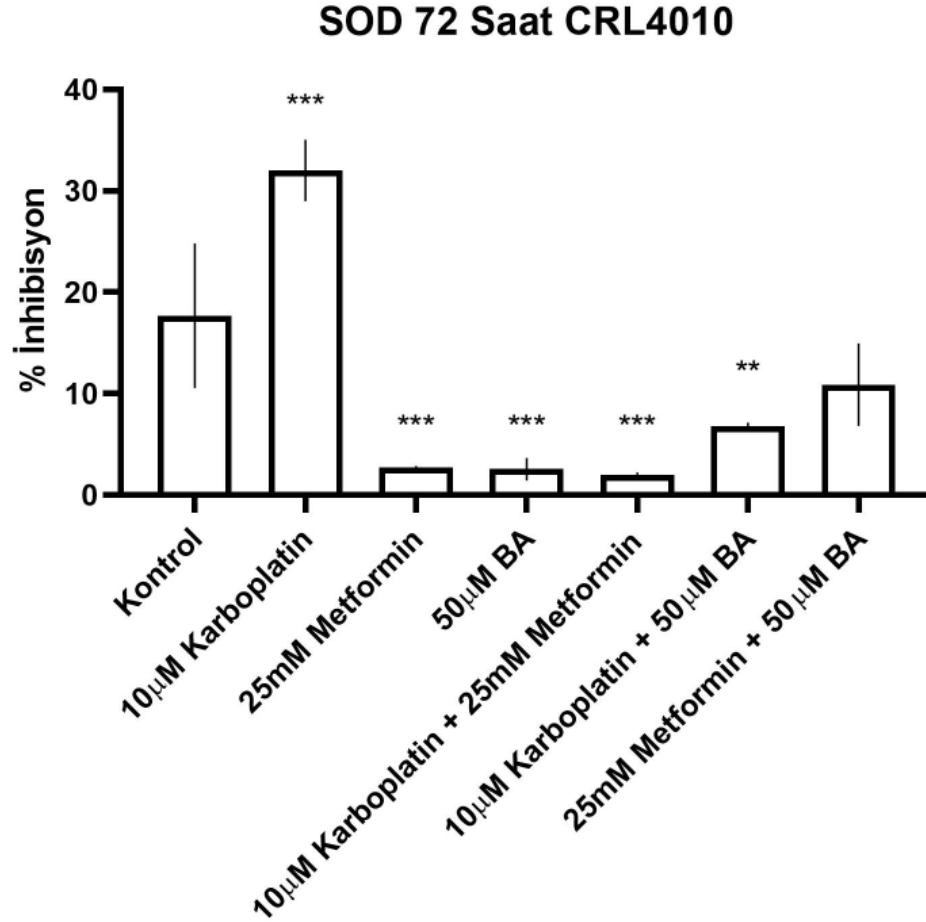
Şekil 4.26: 24 saatlik maruziyet sonrası CRL4010 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları

48. saat: 10 μ M Karbo ($p=0.1469$), 25 mM Met ($p=0.1527$), 50 μ M BA ($p=0.9303$), 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0.9201$), 10 μ M Karbo+50 μ M BA ($p=0.1419$) ve 25 mM Met+50 μ M BA ($p=0.068$) gruplarında kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$).



Şekil 4.27: 48 saatlik maruziyet sonrası CRL4010 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları

72. saat: 10 μ M Karbo ($p=0.0006$), 25 mM Met ($p=0.0004$), 50 μ M BA ($p=0.0004$), 10 μ M Karbo+25 mM Met ($p=0.0003$) ve 10 μ M Karbo+50 mM BA ($p=0.0063$) gruplarında kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. 25 mM Met+50 μ M BA grubunda ise anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).



Şekil 4.28: 72 saatlik maruziyet sonrası CRL4010 hücrelerinde intrasellüler SOD antioksidan sonuçları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve dünya genelinde kanserle ilişkili ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. Bu nedenle, tedavisi için çeşitli ilaçlar ve bileşikler üzerine kapsamlı araştırmalar yürütülmektedir. Bu tez kapsamında MCF-7 ve CRL-4010 meme kanseri hücre hatlarında Karbo, Met ve BA uygulamalarının etkileri; hücre canlılığı (CCK-8), migrasyon/yara iyileşmesi ve antioksidan yanıt (Cu,Zn-SOD aktivitesi) üzerinden bütüncül olarak değerlendirildi. CCK-8 analizleri, erken dönemde (24. saat) sınırlı düzeyde anlamlılık izlenirken, 48–72. saatlerde tekli uygulamalarda (özellikle Met ve BA'nın belirli dozlarında) ve daha belirgin biçimde kombinasyonlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılıkların ortaya çıktığını gösterdi; bu bulgular, tedavi yanıtının zaman ve kombinasyon bağımlı olabileceğini düşündürdü. Yara iyileşmesi testinde hem MCF-7 hem de CRL-4010 hücrelerinde zaman içinde değişim gözlenirken, farklı uygulamalar ve kombinasyonlar 0–72 saat aralığında yara kapanması/migrasyon dinamiklerinde gruplar arası anlamlı farklılıklar oluşturdu. Ayrıca Cu,Zn-SOD aktivitesi ölçümleri, MCF-7 hücrelerinde 24–72 saat boyunca bazı tekli ve kombinasyon uygulamalarında anlamlı değişimler saptandığını; CRL-4010 hücrelerinde ise 24. ve 72. saatlerde anlamlı farklılıkların belirginleşip 48. saatte büyük ölçüde kaybolduğunu ortaya koyarak antioksidan yanıtın hücre hattına ve zamana göre farklılaştığını gösterdi. Karbo–Met ve Met–BA kombinasyonları (tekli tedavilere kıyasla) özellikle 48–72. saatlerde iki hücre hattında da hücre canlılığı ve migrasyon üzerinde daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı etkiler oluştururken, Cu,Zn-SOD yanıtının zaman ve hücre hattına göre değişkenlik göstermesi bu etkilerin oksidatif stres/antioksidan denge üzerinden farklı mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hattında Kombinasyon Tedavilerinin Sitotoksik Analizi

24. Saat Bulgularının Değerlendirilmesi

MCF-7 hücrelerinde düşük dozlardaki tekli ajanların (Karboplatin, Metformin, Borik Asit) 24 saatlik inkübasyon süresince hücre canlılığı üzerinde majör bir değişim yaratmadığını, ancak spesifik kombinasyonların anlamlı bir sitotoksosite indüklediğini göstermektedir. Özellikle 50 μ M Borik Asit dozunun tek başına anlamlılık göstermesi, bu bileşiğin MCF-7 hücrelerinde belirli bir eşik dozun üzerinde apoptozu tetikleme potansiyelini doğrulamaktadır (Bayram vd., 2024; Çiğel vd., 2020; Hacıoglu vd., 2020; Scorei & Popa, 2010; Sezekler vd., 2020). Bu tez çalışmasının sonuçlarında Karboplatin+Metformin kombinasyonlarının büyük çoğunluğunun (10-50 μ M Karboplatin ve 25-40 mM Metformin) kontrol grubuna göre anlamlı fark yaratması, Metformin'in kemoterapötik ajanlara duyarlılaştırıcı (sensitizer) etkisini vurgulamaktadır. Çalışmalarda, Metformin'in hücresel enerji metabolizmasını baskılayarak Karboplatin'in genotoksik etkilerine karşı hücreyi savunmasız bıraktığını vurgulamaktadır (Bekezhankyzy vd., 2023; Cai vd., 2019; Sorokin vd., 2020; Zamanian vd., 2024; Zhang vd., 2024). Borik Asit'in kombinasyonlardaki rolü incelendiğinde, Metformin+Borik Asit gruplarında 40 mM Metformin'in tüm Borik Asit dozlarıyla anlamlı bir etkileşim içine girdiği görülmüştür. Güncel çalışmalar, Borik Asit'in MCF-7 hücrelerinde siklin dependent kinaz (CDK) inhibitörlerini modüle ederek hücre döngüsünü durdurabildiğini ve bu etkinin metformin gibi metabolik düzenleyicilerle birleştiğinde sitotoksositeyi maksimize ettiğini bildirmektedir (Bayram vd., 2024; Sorokin vd., 2020). Öte yandan, Karboplatin+Borik Asit kombinasyonlarında 24. saatte anlamlılık saptanmaması, bu iki ajanın sinerjisinin daha ileri saatlerde (48-72 saat) ortaya çıkabileceği veya hücrelerin bu süre zarfında erken faz sağkalım sinyallerini koruduğu şeklinde yorumlanabilir (Mohammed vd., 2023; Paties Montagner vd., 2023). Sisplatin direnci meme kanseri karsinomunda ve MCF-7 hücre hattında nispeten sık görülmektedir ve bu nedenle kemoterapi toleransının bu engelini aşmanın bir yolunu bulmak kritik önem taşımaktadır. Bu direnç, sisplatin tarafından indüklenen otofaji sonucu ortaya çıkabilir. Bu nedenle, otofajide rol oynayan temel faktörlerin saptanması, tedavinin iyileştirilmesine yol açabilir (Kashkoulinejad-Kouhi vd., 2021; Mohammed vd., 2023; Paties Montagner vd., 2023; Scorei & Popa, 2010; Yavuz vd., 2025).

48. Saat Bulgularının Değerlendirilmesi

MCF-7 hücrelerinde 48 saatlik inkübasyon süresi sonunda elde edilen CCK-8 verileri, ajanların sitotoksik etkilerinin zamana bağlı olarak derinleştiğini ve kombinasyon tedavilerinin tekli uygulamalara karşı üstünlüğünün netleştiğini göstermektedir.

Borik Asit ve Metformin'in Zaman Bağımlı Etkisi

24. saatte yalnızca 50 µM dozunda anlamlı olan Borik Asit, 48. saatte 20 µM ve 50 µM dozlarında da kontrol grubuna göre anlamlı bir sitotoksikite sergilemiştir. Bu durum, Borik Asit'in MCF-7 hücrelerinde hücre döngüsü durdurulması (cell cycle arrest) ve gecikmeli apoptoz mekanizmalarını tetiklediğine dair literatür verilerini desteklemektedir (Cebeci vd., 2022, 2025; Queiroz vd., 2014). Metformin'in farklı kanser türlerinde antikanser etkisi gösterilmiştir (Lin vd., 2014). Bu tez çalışmasında da metformin uygulamalarının 48. saatte her iki dozda (25 ve 40 mM) oldukça yüksek anlamlılık göstermesi, bu molekülün kanser hücresi metabolizması üzerindeki baskılayıcı etkisinin zamanla kümülatif olarak arttığını kanıtlamaktadır (Jiang vd., 2022).

Kombinasyon Gruplarındaki Maksimum Sinerji

48. saat sonuçlarının en çarpıcı bulgusu, Karboplatin+Metformin ve Metformin+Borik Asit kombinasyon gruplarının tamamının istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılık göstermesidir. Karboplatin+Metformin etkileşimi, 24. saatte bazı dozlarda görülmeyen tam anlamlılık, 48. saatte tüm kombinasyonlara yayılmıştır. Bu durum, metformin'in karboplatin kaynaklı DNA hasarının onarım mekanizmalarını (özellikle BRCA-ilişkili yolları) zamanla daha efektif bir şekilde inhibe ettiğini düşündürmektedir (Corleto vd., 2024; Morgillo vd., 2017; Queiroz vd., 2014). Metformin+Borik Asit etkileşimi, Metformin ile Borik Asit arasındaki etkileşimin 48. saatte tüm dozlarda maksimum anlamlılığa ulaşması, Borik Asit'in borat taşıyıcıları üzerinden hücre içine girişi ile metformin'in mitokondriyal kompleks-1 üzerindeki baskılayıcı etkisinin birleşerek hücrel homeostazı tamamen bozduğuna işaret etmektedir (Fontaine, 2018; Lai vd., 2023). Tek başına 48. saatte dahi anlamlılık göstermeyen Karboplatin (10-50 µM), 50 µM dozunda 20 ve 50 µM Borik Asit ile birleştiğinde anlamlı hale gelmiştir. Bu bulgu, Borik Asit'in yüksek dozlarda Karboplatin'e karşı bir kemosensitize edici (duyarlılaştırıcı) rol üstlendiğini göstermesi bakımından kritiktir (Lai vd., 2023; Ozel vd., 2022).

72. Saat Bulgularının Değerlendirilmesi

MCF-7 hücrelerinde 72 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen veriler, Borik Asit'in sitotoksik etkisinin zaman ilerledikçe derinleştiğini ve düşük doz kemoterapi ile güçlü bir etkileşime girdiğini ortaya koymaktadır.

Borik Asit'in Sürdürülebilir Antikanser Etkisi

72. saatte Borik Asit'in tüm uygulama dozlarında (10, 20 ve 50 μ M) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanması, Borik Asit'in zamana bağlı birikimli (kümülatif) bir sitotoksositeye sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda Borik Asit'in, uzun süreli maruziyette ribozomal biyogenezi inhibe ederek ve hücre proliferasyonunu sağlayan S fazını baskılayarak MCF-7 hücrelerini apoptoza sürüklediği bildirilmiştir (Aydin vd., 2021; Bayram vd., 2024; Hacıoglu vd., 2020).

Karboplatin-Borik Asit Kombinasyonunda Doz Yanıt İlişkisi

72. saatte özellikle 10 μ M Karboplatin + 20/50 μ M Borik Asit gruplarında gözlenen yüksek anlamlılık, düşük doz Karboplatin'in etkinliğinin Borik Asit takviyesi ile maksimize edilebileceğini kanıtlamaktadır. Bu durum, Borik Asit'in düşük dozlarda kemosensitize edici bir ajan olarak "ilaç dozunu azaltma ve etkinliği koruma" stratejisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (Queiroz vd., 2014). Öte yandan, 50 μ M Karbo ile yüksek doz BA kombinasyonlarında anlamlılık kaybı görülmesi, uzun süreli maruziyette hücrelerin yüksek stres altında farklı sağkalım mekanizmalarını (örneğin otofaji) devreye sokmuş olabileceği şeklinde yorumlanabilir (Canturk vd., 2016; Yalcin & Abudayyak, 2020).

Metformin ve Borik Asit Etkileşimi

Metformin+Borik Asit kombinasyonlarının büyük çoğunluğunun (25 mM Metformin + 10/20 μ M Borik Asit ve 40 mM Met+tüm Borik Asit dozları) anlamlılığını koruması, metabolik baskılama ile mineral temelli sitotoksitenin uzun vadede uyumlu bir antitümoral etki yarattığını göstermektedir. Metformin'in farklı kanser türlerindeki antikanser etkisinin yanı sıra (Zamanian vd., 2024), Borik Asit ile birleştiğinde oksidatif stres yükünü artırarak MCF-7 hücrelerinin genetik stabilitesini bozduğu düşünülmektedir (Dixon vd., 2024; Fang vd., 2023; Fatehi vd., 2023; Kuusiniemi vd., 2023; Marinello vd., 2020).

MCF-7 hücre hattında Karboplatin, Metformin ve Borik Asit uygulamalarının 24, 48 ve 72 saatlik verileri birlikte değerlendirildiğinde, sitotoksik etkinin dinamik bir zaman-yanıt (time-response) grafiği çizdiği görülmektedir. Bu süreç, ajanların tekil farmakodinamik özelliklerinden ziyade, kombinasyonların zamansal bir sinerji oluşturduğunu kanıtlamaktadır.

CRL-4010 (Normal Meme Epiteli) Hücrelerinde Sitotoksite Analizi

24. Saat Bulgularının Değerlendirilmesi

CRL-4010 hücrelerinde gerçekleştirilen 24 saatlik CCK-8 analizleri, bu hücre hattının kemoterapötik ve metabolik ajanlara karşı MCF-7 kanser hücrelerine oranla daha dirençli ve stabil bir profil sergilediğini göstermektedir.

Selektif Sitotoksite ve Güvenlik Profili

Tekli uygulamalarda, Borik Asit dozları hariç, Karboplatin ve Metformin'in hiçbir dozunun normal epitelyal hücrelerde anlamlı bir canlılık kaybı yaratmaması, kullanılan doz aralıklarının normal doku hücreleri için nispeten düşük toksisiteye sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Özellikle Metformin'in normal hücrelerdeki bu "zararsız" profili, literatürdeki "Metformin'in kanser hücrelerinde glikolizi baskılarken normal hücrelerde homeostazı koruduğu" bilgisiyle örtüşmektedir (Amengual-Cladera vd., 2024; Andrzejewski vd., 2018; Cejuela vd., 2022).

Kombinasyonların Etkisi: Karboplatin ve Borik Asit İstisnası

MCF-7 verilerinden farklı olarak, CRL-4010 hücrelerinde Karboplatin+Borik Asit kombinasyonlarının neredeyse tamamının anlamlı bir sitotoksite göstermesi dikkat çekicidir. Bu durum, Borik Asit'in normal hücrelerde Karboplatin'in hücre içine alınımını veya erken fazdaki DNA hasarı yanıtını beklenmedik bir şekilde artırmış olabileceğini düşündürmektedir (Lee vd., 2019). Ancak, Karboplatin+Metformin ve Metformin+Borik Asit kombinasyonlarının büyük çoğunluğunun normal hücrelerde anlamlı bir ölüm yaratmaması, bu spesifik ikili kombinasyonların kanser hücrelerine karşı daha "selektif" (seçici) bir sitotoksik strateji sunduğuna işaret etmektedir (Corti vd., 2023; Jafarzadeh vd., 2022; Kar vd., 2025; Lee vd., 2019; Xie vd., 2015).

Güncel çalışmalar, Borik Asit'in antikanser etkisinin yanı sıra, normal hücrelerde belirli konsantrasyonların üzerinde oksidatif stresi tetikleyebileceğini bildirmektedir (Hacioglu vd., 2020). CRL-4010 hücrelerinde Karboplatin+Borik Asit gruplarında gözlenen bu duyarlılık, bu kombinasyonun klinik uygulamalarında doz optimizasyonunun (özellikle Borik Asit dozunun 20 μ M altında tutulmasının) normal doku hasarını önlemek adına kritik olduğunu göstermektedir (Hacioglu vd., 2020; Türkez vd., 2007; Yalcin & Abudayyak, 2020).

48. Saat Bulgularının Değerlendirilmesi

CRL-4010 hücrelerinde 48 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen bulgular, normal doku hücrelerinin tedavi ajanlarına karşı gösterdiği tolerans ve duyarlılık eşiklerini tanımlamak adına kritik veriler sunmaktadır.

Tekli Ajanların Sitotoksik Etkisi ve Tolerans Profili

Bu tez çalışmasında 48. saatte tekli uygulamalarda Metformin 25 mM ve Borik Asit 10 ve 50 μ M gruplarında kontrole göre anlamlı farklılık saptanırken; Karboplatin'in tüm tekli dozlarında ve Borik Asit 20 μ M'da anlamlı fark görülmemiştir. Metformin 25 mM grubunda belirgin etki görülmesi, metforminin kanser hücre metabolizmasını baskılayarak (özellikle mitokondriyal kompleks-I inhibisyonu ve enerji stresi/AMPK eksenini üzerinden) proliferasyonu azaltabilmesiyle uyumludur (Foretz vd., 2014; Menendez vd., 2012; Wahdan-Alaswad vd., 2018). Benzer şekilde Borik Asit'de (10 ve 50 μ M) anlamlı farklılık saptanması, borik asidin doz-bağımlı olarak oksidatif stres ve apoptotik yanıtları tetikleyebildiğini bildiren in-vitro literatürle tutarlıdır (Hacioglu vd., 2020; Hilal vd., 2024; Kar vd., 2025). Buna karşılık Karboplatin tekli uygulamalarında (10–50 μ M) anlamlı fark olmaması, CRL-4010'da 48. saatte bu aralıkta subletal etki / yetersiz DNA hasarı birikimi veya hücre hattına özgü platin toleransı olasılığını düşündürür (platinlerin temel etkisi DNA hasarı ve DHY üzerinden gelişir) (Woods & Turchi, 2013).

Karboplatin ve metformin sinerjisi üzerine karşılaştırma

Bu tez çalışmasında, Karboplatin+Met kombinasyonlarının hem MCF-7 (kanseri) hem de CRL-4010 (normal) hücrelerinde 48. saatte tüm dozlarda yüksek anlamlılık saptanmıştır. Sorokin ve arkadaşları, tip 2 diyabet ilacı olan Metformin'in, doksorubisin (Dox) ve tamoksifene (Tam) dirençli hale gelmiş MCF-7 meme kanseri hücrelerinde duyarlılığı nasıl geri kazandığını hücresel mekanizmalar üzerinden incelemişlerdir (Sorokin vd., 2020). Metformin hem Dox hem de Tam dirençli hücre hatlarında tek başına veya kombinasyon

halinde kullanıldığında antiproliferatif (çoğalmayı durdurucu) etki göstermiştir. Metformin'in etkisi iki ana mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir: i) Metformin, mTOR ve HER2 sinyal yollarını baskılayarak hücre döngüsünü durdurmaktadır. ii) Pro-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırırken, anti-apoptotik faktörleri inhibe ederek dirençli hücreleri ölüme duyarlı hale getirmektedir. Metformin, hücrelerin büyüme sinyallerini eş zamanlı olarak modüle ederek kemoterapiye karşı gelişen savunma mekanizmalarını devre dışı bırakır. Çalışma, Metformin'in EMT ile ilişkili belirteçleri de etkileyerek hücrelerin daha az agresif bir fenotipe dönmesine yardımcı olduğunu öne sürmektedir (Sorokin vd., 2020). Çalışmalar, metforminin meme kanseri üzerindeki antitümöral etkisine dair çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Goodwin ve arkadaşları tarafından 3649 katılımcıyla gerçekleştirilen güncel bir randomize kontrollü çalışmada, yüksek riskli ve opere edilebilir meme kanseri olan diyabetik olmayan hastalarda, metforminin invaziv hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Goodwin vd., 2022). Ayrıca, Park ve arkadaşları, metformin kullanımının ER-pozitif meme kanseri riskinde artışla ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Gerçekte, metformine verilen yanıt; kanser türü, hormonal durum ve glukoz seviyeleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Park vd., 2021). Zhuang ve arkadaşları, metforminin AMPK aktivasyonu üzerinden gösterdiği etkilerin hücre hatlarına göre değiştiğini saptamıştır (Zhuang & Miskimins, 2008). Metformin; MCF7, BT20, T47D, MDA-MB-453 ve MDA-MB-474 hatlarında büyüme durdurucu etki gösterirken, MDA-MB-231 hattının bu etkilere dirençli olduğu görülmüştür. Metforminin antiproliferatif ve pro-apoptotik etkileri glukoz mevcudiyetinden doğrudan etkilenmektedir. Yüksek glukoz seviyeleri metforminin etkisini azaltırken (Varghese vd., 2019; Wahdan-Alaswad vd., 2013, 2018), normoglisemi benzeri koşullarda metforminin in vitro ortamda kanser hücreleri üzerinde öldürücü etki (lethality) gösterdiği gözlemlenmiştir (Menendez vd., 2012). Lee ve arkadaşları metforminin sadece metabolik bir ilaç değil, aynı zamanda DNA onarım mekanizmalarını bozan güçlü bir kemosenitize edici (duyarlaştırıcı) ajan olduğunu kanıtlamaktadır (Lee vd., 2019). TNBC hastalarında sıklıkla kullanılan bir kemoterapi ilacı olan Sisplatin'e karşı zamanla direnç gelişmektedir. Bu çalışma, metforminin bu direnci etkili bir şekilde kırdığını göstermektedir. Metformin ve Cisplatin beraber kullanıldığında, kanser hücrelerinde daha fazla DNA hasarı birikmekte ve bu da hücreleri apoptoza (programlı ölüme) sürüklemektedir. Bu çalışma, TNBC tedavisinde karşılaşılan en büyük engellerden biri olan kemodirenç sorununa pratik bir çözüm sunmaktadır. Metforminin uygun maliyetli ve güvenli bir ilaç olması, Sisplatin bazlı tedavilere eklenerek klinik sonuçların iyileştirilebileceğine dair güçlü bir bilimsel temel oluşturmaktadır. Bizim bulgularınız,

karboplatin kullanımıyla bu veriyi desteklemektedir; ancak Sorokin ve ark.'nın aksine, verilerimiz normal hücrelerde (CRL-4010) 48. saatte bu kombinasyonun anlamlı toksisite yarattığını göstermiştir. Bu durum, bu kombinasyonun rasyonel kullanımında doz kısıtlamasının kritik olduğunu ortaya koymaktadır. Metformin'in mevcut kemoterapötik rejimlere eklenmesinin, özellikle ilaç direnci gelişmiş hastalarda tedavi etkinliğini artırmak için düşük maliyetli ve güvenli bir strateji olabileceğini teorik ve in vitro düzeyde kanıtlamaktadır (Sorokin vd., 2020). Metforminin platin tedavisine duyarlılaştırıcı rol oynayabildiği literatürle oldukça uyumludur: Metformin enerji stresini artırıp hücrel onarım/yaşam yollarını baskılayabilir; ayrıca platin direncinde kritik olan DNA onarım bileşenlerini (örn. RAD51) azaltarak platin kaynaklı DNA hasarının “tamir edilemeden” apoptoza ilerlemesini kolaylaştırabilir (Foretz vd., 2014; Lee vd., 2019). TNBC modellerinde metforminin cisplatin etkinliğini RAD51 üzerinden artırdığı gösterilmiştir; mekanizma prensip olarak platin sınıfı için destekleyici çerçeve sunar (Lee vd., 2019).

Metformin + Borik Asit kombinasyonları üzerine karşılaştırma

Metformin ve Borik Asit'in birlikte uygulanmasında gözlenen etkinin ortak biyolojik zemini, metabolik stres ile oksidatif stres yükünün eşzamanlı artışı olabilir; bu iki stresörün bir araya gelmesi hücrede apoptoz eğilimini güçlendirebilir (Alim & H.M, 2025; Foretz vd., 2014; Hacıoglu vd., 2020; Wheaton vd., 2014). Bununla birlikte, 25 mM Metformin + 20 µM Borik Asit kombinasyonunda anlamlılığın azalması, olası bir biyolojik “plateau”/kısmi antagonizma penceresini düşündürebileceği gibi, etki büyüklüğünün sınırlı olduğu durumlarda örnek sayısı, teknik varyasyon, çoklu karşılaştırma düzeltmeleri veya SD/SEM farklı raporlama gibi metodolojik unsurlar nedeniyle de ortaya çıkmış olabilir.

Karboplatin+Borik Asit kombinasyonları üzerine karşılaştırma

Bu tez çalışmasında bazı kombinasyonların anlamlı olması (örn. 10 Karboplatin + 10/20/50 Borik Asit; 25 Karboplatin + 10 Borik Asit; 50 Karboplatin + 20 Borik Asit), Borik Asit'in belirli dozlarda oksidatif stres/apoptozu artırarak platin yanıtını güçlendirebileceğini düşündürür (Hacıoglu vd., 2020; Hilal vd., 2024; Kar vd., 2025). Ancak bazı kombinasyonlarda farkın kaybolması (örn. 25 Karboplatin + 50 Borik Asit; 50 Karboplatin + 50 Borik Asit) non-lineer (bifazik) doz yanıtı, kimyasal/ortam kaynaklı etkileşimler (pH/iyonik denge) veya hücrel adaptasyon (antioksidan yanıt/Nrf2 aktivasyonu gibi) ile açıklanabilir; borik asitte konsantrasyona bağlı farklı biyolojik etkiler rapor edilmiştir (Kar vd., 2025).

Bu tez çalışmasında CRL-4010 hücrelerinde 48. saatte elde edilen bulgular, Metformin, Borik Asit ve Karboplatin'in normal meme epiteli üzerindeki zaman- ve doz-bağımlı biyolojik etkilerini ortaya koymaktadır. Tekli uygulamalarda Metformin'in 25 mM dozunda ve Borik Asit'nin 10 ve 50 μ M dozlarında anlamlı farklılık saptanması, bu ajanların metabolik denge ve hücrel stres yanıtları üzerinden normal epitel hücrelerinde dahi sitotoksik etki oluşturabildiğini düşündürmektedir (Al Khalif & Sezer, 2025; Alim & H.M, 2025; Foretz vd., 2014; Hilal vd., 2024; Kar vd., 2025; Pradhan vd., 2025; Wheaton vd., 2014).

72. saatlik cck-8 bulgularının değerlendirilmesi

Bu çalışmada CRL-4010 hücrelerinde 72 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen CCK-8 sonuçları, zamanın uzamasıyla birlikte hücrel stresin birikerek sitotoksik etkinliğine belirginleştiğini göstermektedir. Özellikle tekli uygulamalarda Karboplatin, Metformin ve Borik Asit'in bazı dozlarda anlamlı hale gelmesi ve kombinasyon gruplarında yaygın sitotoksikite gözlenmesi, literatürde tanımlanan DNA hasarı, metabolik stres ve oksidatif stres eksenleri ile uyumludur.

Tekli ajanların etkisi

Bu tez çalışmasında Karboplatin tekli uygulamada 72. saatte 50 μ M dozunda anlamlı sitotoksikite gösterirken, 10 μ M ve 25 μ M dozunda anlamlılık saptanmamıştır. Bu yanıt paterni, Woods ve Turchi'nin platin bazlı ajanlar için tanımladığı mekanizma ile örtüşmektedir. Woods ve Turchi, platinlerin esas sitotoksik etkisinin erken dönemde değil, DNA hasar yanıtı (DHY) mekanizmalarının tükenmesiyle geç zaman noktalarında ortaya çıktığını bildirmiştir (Woods & Turchi, 2013). Bu tez çalışmasında karboplatinin 48 saatte etkisiz kalıp 72 saatte bazı dozlarda anlamlı hale gelmesi, bu gecikmeli DNA hasarı birikimi modelini desteklemektedir.

Metformin tekli uygulamada 25 mM ve 40 mM dozunda 72. saatte anlamlı sitotoksikite göstermiştir. Foretz ve Viollet, metforminin temel etkisinin AMPK aktivasyonu ve mitokondriyal kompleks-I inhibisyonu üzerinden geliştiğini ve bu etkinin zamana ve doza bağımlı olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde Wheaton ve arkadaşları, metforminle indüklenen enerji stresinin hücre canlılığını baskılamasının genellikle uzamış inkübasyon sürelerinde belirginleştiğini göstermiştir (Wheaton vd., 2014).

Borik asit 72. saatte 10 ve 20 μ M dozlarında anlamlı sitotoksikite oluşturmuştur. Bu bulgu, borik asidin oksidatif stres ve apoptoz üzerinden hücre canlılığını baskıladığını gösteren literatürle güçlü biçimde uyumludur. Hacıoğlu ve arkadaşları, borik asidin konsantrasyon ve

süreye bağılı olarak reaktif oksijen türlerini artırdığını ve apoptotik yolları aktive ettiğini bildirmiştir (Hacıoglu vd., 2020). Benzer şekilde Hilal ve arkadaşları, borik asidin hücre proliferasyonunu baskılayıcı etkisinin özellikle uzamış maruziyetlerde belirginleştiğini göstermiştir (Hilal vd., 2024). Bizim çalışmamızda borik asidin 48. saatte gösterdiği kısmi etkinin 72. saatte artmış olması, bu zaman-bağımlı oksidatif stres modelini desteklemektedir.

Karboplatin + Borik Asit kombinasyonlarının yorumu

Karboplatin + borik asit kombinasyonlarının büyük çoğunluğunda 72. saatte anlamlı sitotoksosite gözlenmiştir. Bu durum, Karboplatine bağılı DNA hasarı ile Borik Asit'e bağılı oksidatif stresin birlikte hücresel toleransı aşmasıyla açıklanabilir. Ancak bazı kombinasyonlarda (10 µM Karboplatin + 20 µM Borik Asit ve 25 µM Karboplatin + 10 µM Borik Asit) anlamlılık kaybolmuştur. Kar ve arkadaşları, borik asidin bazı hücre tiplerinde bifazik (hormetik) etki gösterebildiğini ve belirli doz aralıklarında hücrelerin adaptif yanıt geliştirebildiğini bildirmiştir (Kar vd., 2025). Bizim sonuçlarımızdaki doz-spesifik anlamsızlıklar, bu adaptif stres yanıtı kavramı ile uyumludur.

Karboplatin + Metformin kombinasyonları

Bu tez çalışmasında Karboplatin + Metformin kombinasyonlarının tamamında 72. saatte anlamlı sitotoksosite saptanmıştır. Bu bulgu, Metforminin platin ajanlara karşı duyarlılaştırıcı etkisini gösteren literatürle doğrudan örtüşmektedir. Lee ve arkadaşları, metforminin DNA onarımında kritik rol oynayan RAD51 ekspresyonunu baskılayarak platin direncini kırdığını göstermiştir (Lee vd., 2019). Ayrıca Woods ve Turchi, DNA onarım kapasitesi baskılandığında platinlerin sitotoksik etkisinin belirgin şekilde arttığını bildirmiştir (Woods & Turchi, 2013). Bu tez çalışmasında Karboplatin'in tekli gruplarda sınırlı, Metformin ile kombinasyonda ise güçlü etki göstermesi, bu mekanistik çerçeveyi desteklemektedir.

Metformin + Borik Asit kombinasyonları

Metformin + Borik Asit kombinasyonlarının tamamında 72. saatte anlamlı sitotoksosite saptanması, bu iki ajanın metabolik stres (Metformin) ve oksidatif stres (Borik Asit) yükünü birlikte artırdığına işaret etmektedir. Foretz ve arkadaşları metforminin hücreyi enerji stresine soktuğunu; Hacıoglu ve Hilal ve arkadaşları ise Borik Asit'in oksidatif stres ve apoptozu artırdığını bildirmiştir. Bu tez çalışmasının sonuçları, bu iki stres yolunun birlikte aktive edilmesinin CRL-4010 hücrelerinde hücresel toleransı aşarak belirgin canlılık kaybına yol açtığını göstermektedir (Foretz vd., 2014; Hacıoglu vd., 2020; Hilal vd., 2024).

Sonuç olarak, 72 saatlik CCK-8 bulgularımız Woods, Foretz, Wheaton, Lee, Hacıoğlu, Hilal ve Kar tarafından tanımlanan mekanizmalarla uyumlu şekilde; zaman-bağımlı DNA hasarı, metabolik stres ve oksidatif stresin birleşmesinin hücre canlılığı üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle karboplatinin kombinasyonlar içinde etkinliğinin belirginleşmesi, duyarlılaştırma hipotezini desteklerken; borik asidin uzamış maruziyette tek başına dahi etkili olması, oksidatif stresin bu modelde merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir (Al Khalif & Sezer, 2025; Alim & H.M, 2025; Foretz vd., 2014; Hacıoglu vd., 2020; Hilal vd., 2024; Kar vd., 2025; Lee vd., 2019; Pradhan vd., 2025; Wheaton vd., 2014).

Yara İyileşmesinin değerlendirilmesi

MCF-7 hücre hattında migrasyon (göç) yeteneğinin değerlendirilmesi

Yara (scratch) testi, hücrelerin “boşluğu kapatma” hızını izleyerek kolektif hücre göçünü ölçer. Liang ve arkadaşları ile Martinotti & Ranzato, bu yöntemin zaman noktalarında görüntü/ölçüm alınıp yara kapanma hızının karşılaştırılması prensibine dayanır (Liang vd., 2024; Martinotti & Ranzato, 2020). Bu tez çalışmasında kontrol grubunda zamanla belirgin değişim olması ve birden çok tedavi kolunda zaman içi fark saptanması, testin MCF-7’de zaman duyarlı bir migrasyon fenotipi yakaladığını gösterir.

Tekli ajanların etkisi

Bu tez çalışmasında 25 mM Metformin grubunda zaman içinde anlamlı değişim bulundu ve özellikle ileri zaman noktalarında (72. saat) migrasyon parametresinin daha düşük seyretmesi, metforminin MCF-7 migrasyonunu azaltabildiği literatürüyle uyumludur. Jang ve arkadaşları metforminin MCF-7’de migrasyon ve invazyonu baskıladığını, bunun MMP-9 modülasyonu ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (Jang vd., 2014). Alalem ve arkadaşları MCF-7’de metforminle mTOR düzeyinin azalmasının proliferasyonla birlikte migrasyon potansiyelinde azalma ile ilişkili olduğunu yara iyileşmesi testi üzerinden göstermiştir (Alalem vd., 2016). Metformin kolunda zaman içi anlamlılık saptanması, Jang’ın MCF-7’de migrasyon inhibisyonu bulgusunu ve Alalem’in mTOR üzerinden migrasyon azalması raporunu destekler; özellikle uzamış inkübasyonda (48–72 saat) etkilerin daha görünür olması, bu yolakların zamanla belirginleşmesiyle tutarlıdır (Alalem vd., 2016; Jang vd., 2014).

Bu tez çalışmasında 10 μ M Karboplatin grubunda zaman içi anlamlı değişim varken, 50 μ M Karboplatin grubunda zaman içi değişim anlamlı bulunmadı. Bu, platin ajanlarda bazen görülebilen lineer olmayan (doza bağlı fakat her dozda aynı yönde olmayan) biyolojik yanıtla uyumlu yorumlanabilir. Woods ve Turchi, platinlerin etkisinin yalnızca hücre ölümünden ibaret olmadığını; DHY ve hücrel stres ağlarının zaman içinde şekillenen bir biyoloji oluşturduğunu vurgular. Bu çerçeve, bazı dozlarda migrasyon dinamiğinin daha erken etkilenmesini, bazı dozlarda ise hücrelerin adaptif yanıtla “düzleşen” bir eğri göstermesini açıklayabilir (Woods & Turchi, 2013). Ayrıca He ve arkadaşları Karboplatin’in oksidatif stres üzerinden apoptozu artırırken aynı zamanda migrasyonu azalttığını yara iyileşmesi testiyle göstermiştir (farklı hücre hattında olsa da mekanizma düzeyi kıymetlidir) (He vd., 2018). 10 μ M Karboplatin’de zaman içi değişim yakalamamız, platinlerin hücrel stres/DNA hasarı üzerinden migrasyonu etkileyebileceği fikrini destekler; 50 μ M’da anlamlılık çıkmaması ise doza bağlı farklı baskın mekanizmalar (örn. erken sitotoksiste → migrasyon ölçümünün “tavan/zemin” etkisi) veya adaptif yanıt olasılığını düşündürür.

Bu tez çalışmasında 50 μ M Borik Asit grubunda zaman içi değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Borik Asit için doğrudan “MCF-7 migrasyon” literatürü sınırlı olsa da Borik Asit’in doz ve süreye bağlı oksidatif stres ve apoptoz oluşturduğunu gösteren çalışmalar, migrasyon kapasitesinin düşmesiyle biyolojik olarak uyumlu bir çerçeve sunar: Çil ve arkadaşları Borik Asit’in hücrelerde sitotoksiste ve apoptotik etkilerini (in-vitro) raporlamıştır. Benzer şekilde Borik Asit’le oksidatif hasar/apoptoz artışı bildiren güncel çalışmalar, “uzamış inkübasyonda migrasyonun zayıflaması” yorumunu destekler (Çil vd., 2025). Bu tez çalışmasında 50 μ M Borik Asit ile zaman içinde anlamlı değişim saptamamız, Borik Asit’in uzamış maruziyette hücrel stres yükünü artırarak migrasyon fenotipini baskılayabileceği fikriyle uyumludur (mekanizmayı netleştirmek için ROS/kaspaz gibi doğrulama testleri tartışmada önerilebilir).

Metformin ve/veya Borik Asit’in migrasyon

Bu tez çalışmasında kombinasyonlarda zaman içi farklar özellikle şu kollarda anlamlıdır: 10 Karboplatin + 25 mM Metformin, 10 Karboplatin + 50 Borik Asit, 50 Karboplatin + 25 mM Metformin, 50 Karboplatin + 50 Borik Asit, 50 Borik Asit + 25 mM Metformin. Bu patern, metforminin MCF-7 migrasyonunu baskıladığına dair Jang ve arkadaşları ve Alalem ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur; kombinasyonlarda daha sık anlamlılık görülmesi, migrasyon kontrolünün mTOR/AMPK eksen ve stres yanıtları üzerinden

daha güçlü etkilenmesiyle açıklanabilir (Alalem vd., 2016; Jang vd., 2014). Platin tarafında ise Woods & Turchi'nin DHY ağları vurgusu, kemoterapiyle oluşan stresin migrasyon fenotipini zamanla değiştirebileceğini destekler; ayrıca He ve arkadaşları karboplatinin ROS ile ilişkili olarak migrasyonu baskılayabildiğini göstermiştir (He vd., 2018; Woods & Turchi, 2013).

Kombinasyon gruplarında (özellikle Met içerenlerde) anlamlılığın daha belirgin olması, metforminin migrasyon baskılayıcı etkisinin (Jang/Alalem) kemoterapi veya BA kaynaklı stresle “aynı yöne” toplanmasıyla uyumludur (Alalem vd., 2016; Çil vd., 2025; He vd., 2018; Jang vd., 2014; Liang vd., 2024; Martinotti & Ranzato, 2020; Woods & Turchi, 2013). 72. saate uzayan izlemde bazı tekli ve özellikle kombinasyon uygulamalarında zaman içi değişimin anlamlı hale gelmesi, yara iyileşmesi/göç yanıtının zaman bağımlı olduğunu ve tedavilerin bu dinamiği modüle edebildiğini düşündürmektedir.

CRL-4010 hücre hattında migrasyon (göç) yeteneğinin değerlendirilmesi

Scratch (yara) testi, monolayer üzerinde oluşturulan boşluğun belirli zaman aralıklarında görüntülenerek kapanma dinamiğinin ölçülmesine dayanır. Liang ve arkadaşları, yöntemin temelini 0. saat ve takip zamanlarında görüntü alıp göç/kapanma hızını nicelleştirmek olduğunu vurgulamıştır (Liang vd., 2024). Bu çerçevede, tez çalışmamızda kontrol grubunda 0–72 saat arasında anlamlı değişim saptanması ve ayrıca her zaman noktasında gruplar arası farkların anlamlı olması, CRL-4010 hattında migrasyon/kapanma yanıtının hem zamana duyarlı hem de uygulamalara duyarlı olduğunu göstermektedir.

Bu tez çalışmasında 10 μ M ve 50 μ M karbo gruplarında zaman içi değişim anlamlı bulundu. Platin ajanların hücresel etkileri yalnızca “anında” migrasyon baskısı şeklinde değil, DHY ve hücresel stres ağlarının zamanla şekillenmesiyle ortaya çıkabilir. Woods ve Turchi, kemoterapiye bağlı DNA hasarı yanıtının hücre kaderini belirleyen çoklu yollarla “zaman içinde” olgunlaştığını ve farklı fenotipik çıktılar üretebildiğini belirtmiştir (Woods & Turchi, 2013). Bu tez çalışmasında karboplatinin her iki dozda da zaman içi anlamlılık göstermesi bu “zaman-bağımlı” çerçeveye uyumludur. Migrasyon açısından doğrudan bir mekanistik ipucu olarak, He ve arkadaşları Karboplatin'in ROS birikimiyle apoptozu artırabildiğini ve aynı zamanda migrasyon yeteneğini baskılayabildiğini yara iyileşmesi üzerinden göstermiştir (He vd., 2018). Bu tez çalışmasında karboplatin kollarında zamana bağlı belirgin değişim izlenmesi, karboplatinin CRL-4010'da da hücresel stres/ROS-benzeri mekanizmalar üzerinden migrasyon dinamiğini etkileyebileceği yorumunu destekler.

Bu tez çalışmasında 25 mM Metformin grubunda zaman içi değişim çok belirgindir. Metformin'in meme kanseri hücrelerinde migrasyon/invazyonu baskılayabileceği daha önce bildirilmiştir. Örneğin Jang ve arkadaşları, metforminin migrasyon ve invazyonu MMP9'un aşağı regülasyonu ile baskıladığını rapor etmiştir (Jang vd., 2014). Benzer şekilde Alalem ve arkadaşları, metforminin MCF-7'de mTOR düzeyini düşürmesiyle birlikte proliferasyon yanında migrasyon potansiyelinin de azaldığını göstermiştir (Alalem vd., 2016). Bu tez çalışmasında CRL-4010'da metformin kolunda zaman içi anlamlı fark saptanması, metforminin migrasyon dinamiğini etkileyebildiği yönündeki bu literatürle tutarlıdır; ayrıca kombinasyonlarda metformin varlığında anlamlılığın “yaygınlaşması” da metforminin hücrel stres/mTOR eksenini üzerinden migrasyon-kapanma yanıtını modüle edebileceğini düşündürür (6,19,61)(Alalem vd., 2016; Jiang vd., 2022; Zamanian vd., 2024).

Bu tez çalışmasında 50 µM Borik Asit grubunda zaman içi değişim çok güçlüdür ($p<0.0001$) ve bazı Borik Asit içeren kombinasyonlarda 48–72 saatlerde değerlerin 0'a kadar indiği görülmektedir (örn. 10 µM Karboplatin + 50 µM Borik Asit ve 50 µM Borik Asit tekli kolda 48/72 saatlerde 0). Bu desen, Borik Asit'in belirli koşullarda hücrel canlılık/stres yükünü ciddi artırabildiğini düşündürür. Borik Asit çalışmalarında, yüksek konsantrasyonlarda oksidatif stres artışı, antioksidan kapasitenin düşmesi ve apoptoz aktivasyonu tekrar eden bir bulgudur. Hacıoğlu ve arkadaşları, Borik Asit'in DU-145 hücrelerinde konsantrasyona bağlı olarak oksidatif stresi artırıp büyümeyi baskıladığını ve apoptozu tetiklediğini bildirmiştir (Hacioglu vd., 2020). Hilal ve arkadaşları benzer şekilde borik asidin proliferasyonu inhibe edip apoptozu artırdığını ve antioksidanları azalttığını göstermiştir (Hilal vd., 2024). Daha güncel olarak Kar ve arkadaşları, U251 modelinde Borik Asit'in oksidatif hasar ve apoptozu artırdığını raporlamıştır (Kar vd., 2025). Bu tez çalışmasında Borik Asit'in tekli ve özellikle bazı kombinasyonlarda “çok güçlü” fenotip üretmesi, Borik Asit'in oksidatif stres/apoptoz ekseninde hücre toleransını aşabilen bir yük oluşturabileceğine dair bu bulgularla biyolojik olarak uyumludur.

Metformin ve/veya Borik Asit ile karboplatin etkisi

Bu tez çalışmasında zaman içi anlamlılık tüm kombinasyon gruplarında saptanmıştır. Böylece karboplatinin DNA hasarı eksenini ile metforminin metabolik/mTOR eksenini ve BA'nın oksidatif stres/apoptoz eksenini üzerinden çoklu stres birikimi yaratmasıyla açıklanabilir (Alalem vd., 2016; Hacıoglu vd., 2020; Hilal vd., 2024; Jang vd., 2014; Kar vd., 2025; Woods & Turchi, 2013). Ayrıca karboplatinin ROS üzerinden migrasyonu baskılayabildiğini gösteren He ve

arkadaşları dikkate alındığında, Borik Asit (oksidatif stres) ve/veya Metformin (metabolik stres) varlığında karboplatinle birlikte stres yükünün artması, bizim kombinasyon kollarımızda daha “sert” fenotiplerin görülmesini biyolojik olarak destekler (He vd., 2018).

MCF-7 hücre hattında süperoksid dismutaz (Cu,Zn-SOD) enzim aktivitesi değerlendirilmesi

Oksidatif stres, hücre içindeki reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki bir dengesizlik durumu olarak tanımlanabilir. Kanser hücreleri; artan metabolik hız, mitokondriyal disfonksiyon ve onkojen aktivasyonu nedeniyle yüksek düzeyde ROS içerir. Yüksek ROS seviyeleri hücre çoğalmasına ve hayatta kalmasına katkıda bulunabilirken, toksik düzeydeki ROS üretimi hücreleri oksidatif eşiklerinin ötesine iterek apoptotik hücre ölümüne (programlı hücre ölümü) yol açabilir. ROS’un bu ikili rolü, oksidatif stresi kanser tedavisindeki çeşitli terapötik seçenekler için uygun bir hedef haline getirmektedir (Zhao vd., 2023). ROS'a karşı temel savunma mekanizmalarından biri SOD'lar olarak adlandırılan ve ROS'u bozan (yıkıma uğratan) enzimlerin varlığıdır. Bu enzimlerin işleyişi, oksijen radikallerinin enzimatik olarak daha az toksik olan hidrojen perokside indirgenmesine dayanır; bu madde daha sonra uygun katalazlar tarafından ayrıştırılır. Bir bakır-çinko (Cu/Zn SOD) izoformu olan SOD1, hücresel sitoplazmada ve mitokondriyal zarlar arası boşlukta bulunan bir varyanttır. Kanserlerde aşırı salgılanır (overexpressed) ve aktivitesi, hücre ROS seviyesini kritik eşiğin altında tutmak için hayati öneme sahip olabilir. SOD1, malign (kötü huylu) meme kanseri hücrelerinde (MCF-7) aşırı düzeyde bulunurken; buna karşın, tümör oluşturma özelliği olmayan MCF10A hücre hattında daha düşük seviyededir (Dogan vd., 2023).

Cu,Zn-SOD meme kanserinde redoks dengesindeki kaymaların hem tümör biyolojisini hem de tedaviye yanıtı etkileyebileceği vurgulanmaktadır. Bel’skaya ve arkadaşları meme kanserinde oksidatif stres ağlarının çok katmanlı olduğunu; SOD gibi antioksidan savunma bileşenlerinin koşula göre artıp azalabilen “dinamik” yanıtlar verdiğini derlemiştir (Bel’skaya & Dyachenko, 2024). Ayrıca Jiang ve arkadaşları kanser tedavilerinde pro-oksidan etkinin, antioksidan savunmanın bazen indüklenmesi bazen de tüketilmesi/depleasyonu ile seyredebileceğini belirtmiştir (Jiang vd., 2022). Bu çerçevede, tez çalışmasında SOD aktivitesinin 24–72 saat arasında farklı gruplarda farklı yönlerde değişmesini biyolojik olarak anlamlı kılar.

24. saatte erken redoks baskılanması özellikle “Karboplatin +Metformin” ile daha belirgindir. 24. saatte 10 µM Karboplatin +25 mM Metformin grubunda SOD aktivitesinin kontrole göre anlamlı düşmesi, kombinasyonun erken dönemde antioksidan savunmayı tüketen/baskılayan bir stres oluşturduğunu düşündürür. Metformin’in MCF-7’de oksidatif stresle ilişkili antiproliferatif etki gösterebildiğini bildiren Queiroz ve arkadaşları, metformin maruziyetinde oksidatif stres parametrelerinin arttığını ve antioksidan sistemlerin (SOD ve katalaz gibi) bu stresle ilişkili bir yanıt verdiğini göstermiştir; ayrıca SOD/katalaz eklenmesinin canlılığı kısmen toparlaması, metformin etkisinde redoks dengesinin kritik olduğunu destekler (Queiroz vd., 2014). Bu tez çalışmasında 10 µM Karboplatin+25 mM Metformin ile SOD’un erken düşmesi, bu redoks yükünün “erken dönemde savunmayı tüketme” şeklinde yansımaları olabilir.

Aynı zaman noktasında 10 µM Karboplatin+50 µM Borik Asit grubunda SOD yanıtında anlamlı farklılık bulunması ve diğer tekli gruplarda anlamlı fark olmaması, Borik Asit’in Karboplatin’le birlikte erken dönemde redoks dengesini daha belirgin değiştirebildiğini düşündürür. Borik Asit’in belirli koşullarda oksidatif stres ve apoptozla ilişkili etkiler gösterebildiğini bildiren Hacıoğlu ve arkadaşları, artan Borik Asit dozlarıyla antioksidan düzeylerin azalabildiğini ve Borik Asit’nin bazı dozlarda “oksidan gibi” davranabileceğini raporlamıştır (Hacioglu vd., 2020). Bu mekanistik çerçeve, tez çalışmasında Karboplatin ile Borik Asit’nin erken dönemde SOD yanıtını değiştirmesiyle uyumludur.

48. saatte tekli kollar sakın, kombinasyonlarda SOD düşüşü → “kombinasyon stresi” hipotezi 48.saatte tekli uygulamalarda (10 µM Karboplatin, 25 mM Metformin, 50 µM Borik Asit) kontrolle fark olmaması; buna karşılık 10 µM Karboplatin+25 mM Metformin ve 25 mM Metformin+50 µM Borik Asit kollarında SOD’un anlamlı azalması, “tek ajanla tolere edilen” redoks yükünün kombinasyonla eşik aşp antioksidan savunmayı baskıladığına işaret eder. Bu tablo, tedavilerin oksidatif stres üzerinden etkinlik gösterebildiğini özetleyen Jiang ve arkadaşlarının derlemesiyle tutarlıdır (Jiang vd., 2022). Ayrıca Borik Asit’in oksidatif stres/apoptozla ilişkili etkilerini 24–48–72 saat penceresinde inceleyen Hilal ve arkadaşları, Borik Asit’in zamanla artan biyolojik etkiler gösterebildiğini bildirmiştir (Hilal vd., 2024). Bu tez çalışmasında 48. saatte kombinasyonlarda SOD düşüşünün belirginleşmesi, “zamanla biriken” stres etkisini destekler.

72. saatte 10 µM Karboplatin grubunda SOD'un kontrole göre anlamlı artması, karboplatine yanıt olarak hücrenin kompansatuvar antioksidan yanıt geliştirdiğini düşündürür. Karboplatinin ROS birikimiyle apoptozu artırabildiğini gösteren He ve arkadaşları, Karboplatin'le artan oksidatif stresin biyolojik sonuçlarını ortaya koymuştur (He vd., 2018). Bu tez çalışmasında 10 µM Karboplatin kolunda SOD artışı, ROS artışına karşı "savunmayı artırma" yönünde bir adaptasyonla uyumlu olabilir. Buna karşılık 72. saatte 25 mM Metformin, 50 µM Borik Asit ve 10 µM Karboplatin+25 mM Metformin gruplarında SOD'un anlamlı düşmesi, bu kolların daha çok "antioksidan savunmanın tükenmesi/baskılanması" fenotipine kaydığını düşündürür. Bu durum, Borik Asit'in artan dozlarda antioksidan düzeyleri azaltabildiğini bildiren Hacıoğlu ve arkadaşları ile, Borik Asit'in oksidatif stres ve apoptozla ilişkisini destekleyen Yalcin ve Abudayyak bulgularıyla aynı doğrultudadır. Metformin açısından ise Queiroz ve arkadaşları Metformin'in oksidatif stres aracılı etkilerinde SOD/katalaz ekseninin rolüne dikkat çekmiş; redoks dengesinin bozulmasının hücre kaderini etkilediğini göstermiştir (Hacıoglu vd., 2020; Queiroz vd., 2014; Yalcin & Abudayyak, 2020). Bu tez çalışmasında metformin içeren kolda 72. saatte SOD düşmesi, uzayan maruziyette savunmanın yetmeyip deplesyona gitmesiyle uyumlu yorumlanabilir.

Son olarak 72. saatte 10 µM Karboplatin+50 µM Borik Asit ve 25 mM Metformin+50 µM Borik Asit kollarında SOD yanıtının kontrole göre anlamlı farklılık göstermesi, Borik Asit'in özellikle kombinasyonda redoks homeostazını güçlü biçimde değiştirebildiğini destekler; bu da Borik Asit'in oksidatif stresle ilişkili hücrel etkilerini bildiren çalışmalarla uyumludur.

CRL-4010 hücre hattında süperoksid dismutaz (Cu,Zn-SOD) enzim aktivitesi değerlendirilmesi

Cu,Zn-SOD, sitozolde süperoksit radikalının detoksifikasyonunda görev alan temel antioksidan enzimdir ve normal epitel hücrelerinde oksidatif stres karşısında kompansatuvar artış ya da savunma tüketimi (deplesyon) şeklinde iki uçlu yanıt verebilir. Meme dokusunda redoks dengesinin dinamik olduğu ve SOD yanıtlarının uygulanan stresin türü ve süresine bağlı olarak değiştiği Bel'skaya ve arkadaşları tarafından ayrıntılı biçimde ortaya konmuştur (Bel'skaya & Dyachenko, 2024).

24. saatte 10 μ M Karboplatin, 50 μ M Borik Asit, 10 μ M Karboplatin+25 mM Metformin, 10 μ M Karboplatin+50 μ M Borik Asit ve 25 mM Metformin+50 μ M Borik Asit gruplarında SOD düzeylerinin kontrole göre anlamlı farklılık göstermesi, CRL-4010 hücrelerinde erken dönemde oksidatif stresin hızla algılandığını düşündürmektedir. Buna karşın 25 mM Metformin grubunda anlamlı fark izlenmemesi, metforminin tek başına bu zaman noktasında belirgin bir redoks yükü oluşturmadığını düşündürmektedir. Metforminin oksidatif stresle ilişkili etkilerinin çoğunlukla zaman ve doz bağımlı olduğu, erken dönemde kompensatuvar mekanizmaların baskın kalabildiği Queiroz ve arkadaşları tarafından MCF-7 modelinde gösterilmiştir (Queiroz vd., 2014). Bizde CRL-4010’da metforminin tekli 24. saat etkisizliği, bu zaman-bağımlı etki paternine uygundur.

Borik Asit içeren gruplarda 24. saatte anlamlı farklılıkların görülmesi, Borik Asit’in bazı koşullarda pro-oksidan davranarak antioksidan savunmayı hızlı biçimde modüle edebileceğini düşündürmektedir. Hacıoğlu ve arkadaşları, BA’in konsantrasyona bağlı olarak oksidatif stresi artırabildiğini ve antioksidan sistemleri etkileyebildiğini bildirmiştir (Hacioglu vd., 2020). Bu tez çalışmasında Borik Asit içeren kombinasyonların erken dönemde SOD yanıtını değiştirmesi bu mekanistik çerçeveye uyumludur.

48. saatte tüm gruplarda anlamlı fark saptanmaması, CRL-4010 hücrelerinde geçici bir redoks adaptasyonu veya denge penceresinin oluştuğunu düşündürmektedir. Tedaviye bağlı oksidatif stresin bazı zaman noktalarında antioksidan sistemler tarafından kompanse edilebildiği, böylece ölçülebilir SOD farklarının ortadan kalkabildiği Jiang ve arkadaşları tarafından kanser tedavilerinde oksidatif stresin zamansal dinamiği bağlamında vurgulanmıştır (Jiang vd., 2022). Bu tez çalışmasında 48. saat bulguları “adaptif denge” kavramıyla uyumludur.

72. saatte 10 μ M Karboplatin, 25 mM Metformin, 50 μ M Borik Asit, 10 μ M Karboplatin+25 mM Metformin ve 10 μ M Karboplatin+50 μ M Borik Asit gruplarında SOD düzeylerinin kontrole göre anlamlı farklılık göstermesi, uzamış maruziyetle birlikte redoks dengesinin yeniden bozulduğunu düşündürmektedir. Bu zaman noktasında SOD yanıtı iki farklı biyolojik yoruma açıktır: (i) artan oksidatif strese karşı kompensatuvar SOD yanıtı, (ii) yoğun ve sürdürülen stres altında antioksidan savunmanın tükenmesi olabilir.

Karboplatin için, He ve arkadaşları platin ajanların ROS üretimini artırarak hücrel stres ve apoptozu tetikleyebildiğini göstermiştir (He vd., 2018). Bu tez çalışmasında 72. saatte 10 µM Karboplatin grubunda anlamlı SOD farklılığı saptanması, Karboplatin'e bağlı uzamış oksidatif stresin SOD ekseninde bir yanıt oluşturduğunu düşündürmektedir. Metformin ve BA içeren gruplarda 72. saatte ortaya çıkan belirgin SOD değişimleri ise, Queiroz ve arkadaşlarının Metformin için tanımladığı redoks-bağımlı mekanizmalar, Hacıoğlu ve arkadaşları ile Hilal ve arkadaşlarının çalışmalarında bildirilen Borik Asit-ilişkili oksidatif stres ve apoptoz bulgularıyla uyumludur (Hacioglu vd., 2020; Hilal vd., 2024; Queiroz vd., 2014).

Buna karşılık 25 mM Metformin+50 µM Borik Asit kombinasyonunda 72. saatte anlamlı fark izlenmemesi, bu doz çiftinde hücrelerin adaptif redoks yanıtını sürdürebildiğini veya SOD dışı antioksidan yolların (ör. katalaz, glutatyon sistemi) devreye girdiğini düşündürmektedir. Bu durum, oksidatif stres yanıtlarının lineer olmayan ve doz-zamana bağlı olabileceğini vurgulayan literatürle tutarlıdır (Bel'skaya & Dyachenko, 2024; Dogan vd., 2023; Jiang vd., 2022; Zhao vd., 2023).

Sonuç olarak, CRL-4010 hücrelerinde Cu,Zn-SOD yanıtı zaman ve uygulama tipine güçlü biçimde bağımlıdır. Erken dönemde (24. saat) özellikle kombinasyonlar SOD yanıtını belirgin şekilde etkilerken, 48. saatte geçici bir adaptasyon gözlenmiş; 72. saatte ise uzamış maruziyetle birlikte SOD ekseninde anlamlı farklılıklar yeniden ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, normal meme epiteli kökenli CRL-4010 hücrelerinde oksidatif stresin dinamik ve iki yönlü bir antioksidan yanıtla karşılandığını ve kombinasyon tedavilerinin bu dengeyi daha güçlü biçimde bozabildiğini göstermektedir. SOD düzeyindeki artış, hücrenin artan oksidatif strese karşı kompanse edilebilir antioksidan yanıt geliştirdiğini; SOD düzeyindeki azalış ise uzamış stres altında antioksidan sistemin tükenmesi/depleasyonu (savunma tüketimi) ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

5.2. ÇALIŞMANIN SINIRLILIĞI

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma in vitro hücre kültürü modelleri ile sınırlıdır. Bu nedenle elde edilen bulgular, tümör mikroçevresi, immün sistem etkileşimleri ve farmakokinetik/farmakodinamik faktörler gibi in vivo koşulları tam olarak yansıtmayabilir. Sonuçların klinik bağlama taşınabilmesi için ileri aşamada hayvan modelleri ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. İkinci olarak, oksidatif stres yanıtı yalnızca Cu,Zn-SOD aktivitesi üzerinden değerlendirilmiştir. Her ne kadar SOD önemli bir antioksidan savunma bileşeni olsa da katalaz, glutatyon peroksidaz, toplam antioksidan

kapasite ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) doğrudan ölçümü gibi ek parametrelerin dahil edilmemiş olması, redoks dengesinin tüm yönleriyle değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Ayrıca kombinasyon tedavilerinde gözlenen etkiler istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, bu etkileşimlerin sinerjik mi, additif mi yoksa antagonistik mi olduğuna dair nicel bir analiz (örneğin Chou–Talalay kombinasyon indeksi veya Bliss/Loewe modelleri) yapılmamıştır. Bu durum, kombinasyon etkilerinin matematiksel olarak sınıflandırılmasını sınırlandıran bir unsurdur. Migrasyon değerlendirmesinde kullanılan yara iyileşmesi (scratch) testi, hücre göçünü yansıtan pratik bir yöntem olmakla birlikte, hücre proliferasyonunun göç üzerine katkısını tamamen dışlayamamaktadır. Bu nedenle, elde edilen migrasyon bulguları invazyonu veya üç boyutlu hareketi doğrudan temsil etmeyebilir. Son olarak, çalışmada incelenen ajanların seçilen konsantrasyonları literatüre dayalı olmakla birlikte, daha geniş doz aralıklarının ve farklı maruziyet sürelerinin değerlendirilmemiş olması, doz–yanıt ilişkilerinin tüm spektrumunun ortaya konmasını kısmen sınırlamaktadır.

5.2.1 Klinik Uygulamalar

Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular, karboplatin, metformin ve BA'nın tekli ve kombinasyon uygulamalarının hücresel canlılık, migrasyon ve oksidatif stres yanıtı üzerindeki zaman-bağımlı etkilerini ortaya koyarak, meme kanseri tedavilerinde kombinasyon stratejilerinin rasyonel tasarımına katkı sunmaktadır. Özellikle metformin ve borik asidin karboplatin ile birlikte kullanıldığında hücresel yanıtları belirgin biçimde modüle etmesi, mevcut kemoterapötiklerin duyarlılaştırıcı ajanlarla desteklenebileceği yönündeki klinik yaklaşımlarla uyumludur. MCF-7 ve CRL-4010 hücre hatlarının birlikte değerlendirilmesi, tedavi ajanlarının yalnızca tümör hücreleri üzerindeki etkilerini değil, aynı zamanda normal meme epiteli üzerindeki olası etkilerini de göstermesi açısından klinik açıdan önemlidir. Bu durum, kombinasyon tedavilerinin terapötik pencere ve seçicilik açısından dikkatle optimize edilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Normal hücrelerde oksidatif stres yanıtının korunması veya kompanse edilebilmesi, tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılması bakımından potansiyel bir avantaj sağlayabilir. Cu,Zn-SOD aktivitesinde gözlenen zaman-bağımlı değişimler, oksidatif stresin tedavi yanıtında biyobelirteç adayı olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Klinik bağlamda, antioksidan savunma sistemlerinin izlenmesi; tedaviye yanıtın öngörülmesi, tedavi süresinin ayarlanması ve olası toksisitelerin erken saptanması açısından yol gösterici olabilir. Bu bağlamda SOD ve ilişkili redoks parametrelerinin, ileride kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında tamamlayıcı biyobelirteçler olarak kullanımı gündeme gelebilir. Sonuç olarak,

bu çalışmanın bulguları doğrudan klinik uygulamaya aktarılabilir nitelikte olmamakla birlikte, metabolik stres ve oksidatif stres temelli kombinasyon yaklaşımlarının meme kanseri tedavisinde potansiyel bir strateji olabileceğini desteklemektedir. Bulgular, ileri aşamada in vivo modeller ve klinik çalışmalar ile doğrulandığı takdirde, kemoterapiye yanıtı artırmaya yönelik destekleyici veya tamamlayıcı tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

5.3. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, Karboplatin, Metformin ve BA'in tekli ve kombinasyon uygulamalarının meme kanseri hücre modeli (MCF-7) ile normal meme epiteli hücre modeli (CRL-4010) üzerindeki etkileri; hücre canlılığı, migrasyon yeteneği ve oksidatif stres yanıtı başlıkları altında kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, uygulanan ajanların hücresel yanıtları zaman ve kombinasyon bağımlı olarak değiştirdiğini ve bu değişimlerin hücresel redoks dengesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Hücre canlılığı analizleri, özellikle uzamış inkübasyon sürelerinde (48 ve 72 saat) kombinasyon tedavilerinin tekli uygulamalara kıyasla daha belirgin sitotoksik etki oluşturduğunu göstermiştir. Metformin ve BA'in karboplatin ile birlikte kullanılması, hücre canlılığında daha tutarlı ve güçlü değişimlerle ilişkili bulunmuş; bu durum, metabolik stres ve oksidatif stres yollarının birlikte aktive edilmesinin hücresel toleransı azaltabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, kemoterapiye yanıtın artırılmasında destekleyici ajanların potansiyel rolüne işaret etmektedir.

Yara iyileşmesi (scratch) testi sonuçları, hem MCF-7 hem de CRL-4010 hücre hatlarında migrasyon davranışının zamana duyarlı olduğunu ve uygulanan tedavilerle anlamlı biçimde modüle edilebildiğini ortaya koymuştur. Özellikle kombinasyon gruplarında migrasyon dinamiğinde gözlenen belirgin değişimler, yalnızca proliferasyonun değil, hücresel hareketliliğin de tedaviye yanıtın önemli bir bileşeni olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, metastatik potansiyelin prelinik düzeyde değerlendirilmesinde kombinasyon yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır.

Cu,Zn-SOD enzim aktivitesine ilişkin bulgular, oksidatif stres yanıtının statik değil, dinamik ve iki yönlü bir süreç olduğunu göstermiştir. SOD düzeylerindeki artışın artan oksidatif strese karşı geliştirilen kompensatuvar antioksidan yanıtı, SOD düzeylerindeki azalmanın ise uzamış veya yoğun stres altında antioksidan savunmanın tükenmesini yansıtabileceği değerlendirilmiştir. Zaman noktaları arasında gözlenen farklı SOD yanıtları, hücrelerin

tedaviye verdiği redoks yanıtının süreye ve kombinasyon tipine bağlı olarak değiştiğini ortaya koymaktadır.

Normal meme epiteli hücre hattı (CRL-4010) ile tümör hücre hattının (MCF-7) birlikte incelenmiş olması, bu çalışmanın klinik açıdan önemli bir yönünü oluşturmaktadır. Bu yaklaşım, tedavi ajanlarının yalnızca antitümör etkinliklerini değil, aynı zamanda normal hücreler üzerindeki olası etkilerini de ortaya koyarak, terapötik pencere ve seçicilik açısından değerli bilgiler sunmuştur. Normal hücrelerde gözlenen adaptif antioksidan yanıtlar, kombinasyon tedavilerinin güvenlielik profilinin ileri çalışmalarda ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışması; karboplatin, metformin ve BA kombinasyonlarının hücresel canlılık, migrasyon ve oksidatif stres yanıtları üzerinde etkileşimli ve zaman-bağımlı etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Elde edilen bulgular, metabolik ve oksidatif stres temelli kombinasyon yaklaşımlarının meme kanseri tedavisinde potansiyel bir strateji olabileceğini desteklemekte; ancak bu potansiyelin klinik uygulamaya taşınabilmesi için ileri mekanistik çalışmalar, in vivo doğrulamalar ve klinik araştırmaların gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yönüyle çalışma, gelecekte geliştirilecek kişiselleştirilmiş ve kombinasyon temelli tedavi yaklaşımlarına bilimsel bir zemin sunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Abdelwahab Yousef, A. J. (2017). Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology*, 44(4), 267-272. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.11.002>
2. Abraham, M., Lak, M. A., Gurz, D., Nolasco, F. O. M., Kondraju, P. K., & Iqbal, J. (t.y.). A Narrative Review of Breastfeeding and Its Correlation With Breast Cancer: Current Understanding and Outcomes. *Cureus*, 15(8), e44081. <https://doi.org/10.7759/cureus.44081>
3. Admoun, C., & Mayrovitz, H. (t.y.). Choosing Mastectomy vs. Lumpectomy-With-Radiation: Experiences of Breast Cancer Survivors. *Cureus*, 13(10), e18433. <https://doi.org/10.7759/cureus.18433>
4. Admoun, C., & Mayrovitz, H. N. (2022). The Etiology of Breast Cancer. İçinde H. N. Mayrovitz (Ed.), *Breast Cancer*. Exon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583809/>
5. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50, 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
6. Al Khalif, O., & Sezer, G. (2025). Concentration-Dependent Effects of Boric Acid on Osteogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells. *Biological Trace Element Research*, 203(2), 953-962. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04204-6>
7. Alalem, M., Ray, A., & Ray, B. K. (2016). Metformin induces degradation of mTOR protein in breast cancer cells. *Cancer Medicine*, 5(11), 3194-3204. <https://doi.org/10.1002/cam4.896>
8. Alim, R., & H.M, K. (2025). Metformin and its derivatives in breast cancer: From glycaemic control to tumor-intrinsic pathways. *Breast Cancer Research*, 28. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02194-4>
9. Amengual-Cladera, E., Morla-Barcelo, P. M., Morán-Costoya, A., Sastre-Serra, J., Pons, D. G., Valle, A., Roca, P., & Nadal-Serrano, M. (2024). Metformin: From Diabetes to Cancer-Unveiling Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Biology*, 13(5), 302. <https://doi.org/10.3390/biology13050302>
10. Amjad, M. T., Chidharla, A., & Kasi, A. (2025). Cancer Chemotherapy. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>

11. Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. (2022). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), 1367-1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
12. Andrzejewski, S., Siegel, P. M., & St-Pierre, J. (2018). Metabolic Profiles Associated With Metformin Efficacy in Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00372>
13. Aranda-Gutierrez, A., & Diaz-Perez, H. M. (2025). Histology, Mammary Glands. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/>
14. Arfin, S., Jha, N. K., Jha, S. K., Kesari, K. K., Ruokolainen, J., Roychoudhury, S., Rathi, B., & Kumar, D. (2021). Oxidative stress in cancer cell metabolism. *Antioxidants*, 10(5), 642.
15. Asaoka, M., Gandhi, S., Ishikawa, T., & Takabe, K. (2020). Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer : Basic and Clinical Research*, 14, 1178223420980377. <https://doi.org/10.1177/1178223420980377>
16. Aydin, H. E., Gunduz, M. K., Kizmazoglu, C., Kandemir, T., & Arslantas, A. (2021). Cytotoxic Effect of Boron Application on Glioblastoma Cells. *Turkish Neurosurgery*, 31(2), 206-210. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.30316-20.1>
17. Badve, S., & Gökmen-Polar, Y. (2019). Ductal carcinoma in situ of breast: Update 2019. *Pathology*, 51(6), 563-569. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.07.005>
18. Bahar, E., & Yoon, H. (2021). Modeling and Predicting the Cell Migration Properties from Scratch Wound Healing Assay on Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer Cell Lines Using Artificial Neural Network. *Healthcare*, 9(7), 911. <https://doi.org/10.3390/healthcare9070911>
19. Barroso-Sousa, R., & Metzger-Filho, O. (2016). Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: Results and therapeutic implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 8(4), 261-266. <https://doi.org/10.1177/1758834016644156>
20. Bayram, D., Özgöçmen, M., Çelik, D. A., Sarman, E., & Sevimli, M. (2024). Does Boric Acid Inhibit Cell Proliferation on MCF-7 and MDA-MB-231 Cells in Monolayer and Spheroid Cultures by Using Apoptosis Pathways? *Biological Trace Element Research*, 202(5), 2008-2021. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03810-0>

21. Behranvand, N., Nasri, F., Zolfaghari Enameh, R., Khani, P., Hosseini, A., Garssen, J., & Falak, R. (2021). Chemotherapy: A double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy : CII*, 71(3), 507-526. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03013-3>
22. Bekezhankyzy, Z., Nurzhan, S., Berdigaliyev, N., Sergazy, S., Maulenkul, T., & Aljofan, M. (2023). The antiproliferative potential and mechanism of action of metformin in MCF-7 cells. *Future Science OA*, 9(5), FSO859. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2022-0080>
23. Bel'skaya, L. V., & Dyachenko, E. I. (2024). Oxidative Stress in Breast Cancer: A Biochemical Map of Reactive Oxygen Species Production. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(5), 4646-4687. <https://doi.org/10.3390/cimb46050282>
24. Ben-Dror, J., Shalamov, M., & Sonnenblick, A. (2022). The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes*, 13(6), 960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>
25. Biswas, S. K., Banerjee, S., Baker, G. W., Kuo, C.-Y., & Chowdhury, I. (2022). The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3883. <https://doi.org/10.3390/ijms23073883>
26. Bodewes, F. T. H., van Asselt, A. A., Dorrius, M. D., Greuter, M. J. W., & de Bock, G. H. (2022). Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology*, 66, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.09.007>
27. Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: An analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165(1), 193-200. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4325-2>
28. Budzik, M. P., Fudalej, M. M., & Badowska-Kozakiewicz, A. M. (2021). Histopathological analysis of mucinous breast cancer subtypes and comparison with invasive carcinoma of no special type. *Scientific Reports*, 11, 5770. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85309-z>
29. Cai, H., Everett, R. S., & Thakker, D. R. (2019). Efficacious dose of metformin for breast cancer therapy is determined by cation transporter expression in tumours. *British Journal of Pharmacology*, 176(15), 2724-2735. <https://doi.org/10.1111/bph.14694>

30. Canturk, Z., Tunali, Y., Korkmaz, S., & Gulbaş, Z. (2016). Cytotoxic and apoptotic effects of boron compounds on leukemia cell line. *Cytotechnology*, 68(1), 87-93. <https://doi.org/10.1007/s10616-014-9755-7>
31. Carboplatin. (2012). İçinde LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548565/>
32. Carvalho, E., Canberk, S., Schmitt, F., & Vale, N. (2025). Molecular Subtypes and Mechanisms of Breast Cancer: Precision Medicine Approaches for Targeted Therapies. *Cancers*, 17(7), 1102. <https://doi.org/10.3390/cancers17071102>
33. Casaubon, J. T., Kashyap, S., & Regan, J.-P. (2025). BRCA1 and BRCA2 Mutations. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>
34. Cebeci, E., Yüksel, B., & Şahin, F. (2022). Anti-cancer effect of boron derivatives on small-cell lung cancer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements*, 70, 126923. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126923>
35. Cebeci, E., Yüksel, B., & Şahin, F. (2025). Anti-cancer effects of boron derivatives on non-small cell lung cancer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements*, 88, 127627. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127627>
36. Cejuela, M., Martin-Castillo, B., Menendez, J. A., & Pernas, S. (2022). Metformin and breast cancer: Where are we now? *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2705.
37. Chavez, K. J., Garimella, S. V., & Lipkowitz, S. (2010). Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: One Tool in the Search for Better Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Breast disease*, 32(1-2), 35-48. <https://doi.org/10.3233/BD-2010-0307>
38. Chen, Y., Jiang, P., & Geng, Y. (2023). The role of breastfeeding in breast cancer prevention: A literature review. *Frontiers in Oncology*, 13, 1257804. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1257804>
39. Chilumukuru, N. S., Priyadarshini, P., & Ezunkpe, Y. (2025). Deep Learning for the Early Detection of Invasive Ductal Carcinoma in Histopathological Images: Convolutional Neural Network Approach With Transfer Learning. *JMIR Formative Research*, 9, e62996. <https://doi.org/10.2196/62996>
40. Chippa, V., & Barazi, H. (2025). Inflammatory Breast Cancer. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564324/>

41. Cioffi, A., De Cobelli, O., Veronesi, P., La Vecchia, C., Maisonneuve, P., & Corso, G. (2023). Prevalence of Germline BRCA1/2 Variants in Ashkenazi and Non-Ashkenazi Prostate Cancer Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 15(1), 306. <https://doi.org/10.3390/cancers15010306>
42. Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G., & Pakdel, F. (2023). A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6834. <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>
43. Comşa, Ş., Cîmpean, A. M., & Raica, M. (2015). The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research. *Anticancer Research*, 35(6), 3147-3154.
44. Corleto, K. A., Strandmo, J. L., & Giles, E. D. (2024). Metformin and Breast Cancer: Current Findings and Future Perspectives from Preclinical and Clinical Studies. *Pharmaceuticals*, 17(3), 396. <https://doi.org/10.3390/ph17030396>
45. Corti, A., Dominici, S., Piaggi, S., & Pompella, A. (2023). Enhancement of ferroptosis by boric acid and its potential use as chemosensitizer in anticancer chemotherapy. *BioFactors*, 49(2), 405-414. <https://doi.org/10.1002/biof.1919>
46. Cosmin Stan, M., & Paul, D. (2024). Diabetes and Cancer: A Twisted Bond. *Oncology Reviews*, 18, 1354549.
47. Çakır Gündoğdu, A., Arı, N. S., Höbel, A., Şenol, G., Eldiven, Ö., & Kar, F. (t.y.). Boric Acid Exhibits Anticancer Properties in Human Endometrial Cancer Ishikawa Cells. *Cureus*, 15(8), e44277. <https://doi.org/10.7759/cureus.44277>
48. Çiğel, A., Bilgin, M. D., & Ek, R. O. (2020). Evaluation of the Anti-cancer and Biological Effects of Boric Acid on Colon Cancer Cell Line. *Meandros Medical And Dental Journal*, 21(3), 238-243. <https://doi.org/10.4274/meandros.galenos.2020.82246>
49. Çil, N., Önder, E., Damar, A. N., Tabatabaei, S., Çabuş, Ü., & Mete, G. A. (2025). In vitro cytotoxic and apoptotic effects of boric acid on endometrial adenocarcinoma cell lines (HEC-1B and Ischikawa). *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 42(3), 79. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02625-4>
50. Dall, G. V., & Britt, K. L. (2017). Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*, 7, 110. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00110>
51. Dehesh, T., Fadaghi, S., Seyedi, M., Abolhadi, E., Ilaghi, M., Shams, P., Ajam, F., Mosleh-Shirazi, M. A., & Dehesh, P. (2023). The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: A systematic

- review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, 23, 392. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02543-5>
52. Demir, Z. E. F., & Sheybani, N. D. (2025). Therapeutic Ultrasound for Multimodal Cancer Treatment: A Spotlight on Breast Cancer. *Annual review of biomedical engineering*, 27(1), 371-402. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-103023-111151>
 53. Demircan, N. V., & Bese, N. (2023). New Approaches in Breast Cancer Radiotherapy. *European Journal of Breast Health*, 20(1), 1-7. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-11-4>
 54. Dixon, S., Tran, A., Schrier, M. S., Dong, J., Deth, R. C., Castejon, A., & Trivedi, M. S. (2024). Metformin-induced oxidative stress inhibits LNCaP prostate cancer cell survival. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 729. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09662-8>
 55. Dogan, Z., Ergun, D. D., Durmus, S., Sahin, H., Senturk, G. E., Gelisgen, R., Senyigit, A., & Uzun, H. (2023). Empagliflozin and sacubitril/valsartan reverse methotrexate cardiotoxicity by repressing oxidative stress and hypoxia in heart embryonic H9c2 cardiomyocytes—The role of morphology of mitochondria observed on electron microscopy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(9), 3979-3992. https://doi.org/10.26355/eurrev_202305_32304
 56. Drăgănescu, M., & Carmocan, C. (2017). Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*, 112(4), 413-417. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.4.413>
 57. Dutta, S., Shah, R. B., Singhal, S., Dutta, S. B., Bansal, S., Sinha, S., & Haque, M. (2023). Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 17, 1907-1932. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
 58. Ellington, T. D., Henley, S. J., Wilson, R. J., Miller, J. W., Wu, M., & Richardson, L. C. (2023). Trends in breast cancer mortality by race /ethnicity, age, and U.S. census region, United States — 1999–2020. *Cancer*, 129(1), 32-38. <https://doi.org/10.1002/cncr.34503>
 59. Fang, C.-W., Yang, J.-S., Chiang, J.-H., Shieh, P.-C., Tsai, F.-J., Tsai, C.-W., & Chang, W.-S. (2023). Metformin induces autophagy of cisplatin-resistant human gastric cancer cells in addition to apoptosis. *BioMedicine*, 13(2), 14-23. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1408>
 60. Fatehi, R., Rashedinia, M., Akbarizadeh, A. R., Zamani, M., & Firouzabadi, N. (2023). Metformin enhances anti-cancer properties of resveratrol in MCF-7 breast cancer cells via

- induction of apoptosis, autophagy and alteration in cell cycle distribution. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 644, 130-139. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.12.069>
61. Fontaine, E. (2018). Metformin-Induced Mitochondrial Complex I Inhibition: Facts, Uncertainties, and Consequences. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 753. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00753>
 62. Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953-966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>
 63. Freudenheim, J. L. (2020). Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Research : Current Reviews*, 40(2), 11. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.11>
 64. Fu, S., Ke, H., Yuan, H., Xu, H., Chen, W., & Zhao, L. (2024). Dual role of pregnancy in breast cancer risk. *General and Comparative Endocrinology*, 352, 114501. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2024.114501>
 65. García-Estévez, L., González-Rodríguez, M., Calvo, I., Orta, A., Gión, M., Moreno-Bueno, G., Pérez-García, J. M., & Cortés, J. (2025). Obesity, overweight and breast cancer: New clinical data and implications for practice. *Frontiers in Oncology*, 15, 1579876. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1579876>
 66. Giaquinto, A. N., Sung, H., Newman, L. A., Freedman, R. A., Smith, R. A., Star, J., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2024). Breast cancer statistics 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(6), 477-495. <https://doi.org/10.3322/caac.21863>
 67. Goethals, A., Menon, G., & Rose, J. (2025). Mastectomy. *Içinde StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538212/>
 68. Golar, A., Kozłowski, M., Lubikowski, J., & Cymbaluk-Płoska, A. (2024). Types of Breast Cancer Surgery and Breast Reconstruction. *Cancers*, 16(18), 3212. <https://doi.org/10.3390/cancers16183212>
 69. Goodwin, P. J., Chen, B. E., Gelmon, K. A., Whelan, T. J., Ennis, M., Lemieux, J., Ligibel, J. A., Hershman, D. L., Mayer, I. A., Hobday, T. J., Bliss, J. M., Rastogi, P., Rabaglio-Poretti, M., Mukherjee, S. D., Mackey, J. R., Abramson, V. G., Oja, C., Wesolowski, R., Thompson, A. M., ... Parulekar, W. R. (2022). Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease-Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 327(20), 1963-1973. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147>

70. Grada, A., Otero-Vinas, M., Prieto-Castrillo, F., Obagi, Z., & Falanga, V. (2017). Research Techniques Made Simple: Analysis of Collective Cell Migration Using the Wound Healing Assay. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(2), e11-e16. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.020>
71. Grimm, L. J., Rahbar, H., Abdelmalak, M., Hall, A. H., & Ryser, M. D. (2021). Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology*, 302(2), 246-255. <https://doi.org/10.1148/radiol.211839>
72. Hacioglu, C., Kar, F., Kacar, S., Sahinturk, V., & Kanbak, G. (2020). High Concentrations of Boric Acid Trigger Concentration-Dependent Oxidative Stress, Apoptotic Pathways and Morphological Alterations in DU-145 Human Prostate Cancer Cell Line. *Biological Trace Element Research*, 193(2), 400-409. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01739-x>
73. Harris, A. R., Wang, T., Heng, Y. J., Baker, G. M., Le, P. A., Wang, J., Ambrosone, C., Brufsky, A., Couch, F. J., Modugno, F., Scott, C. G., Vachon, C. M., Hankinson, S. E., Rosner, B. A., Tamimi, R. M., Peng, C., & Eliassen, A. H. (2024). Association of early menarche with breast tumor molecular features and recurrence. *Breast Cancer Research : BCR*, 26, 102. <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01839-0>
74. Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative stress in cancer. *Cancer cell*, 38(2), 167-197.
75. He, P., Ge, R., Mao, W., Chung, P., Ahn, J., & Wu, H. (2018). Oxidative stress induced by carboplatin promotes apoptosis and inhibits migration of HN-3 cells. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9563>
76. Hester, R. H., Hortobagyi, G. N., & Lim, B. (2021). Inflammatory breast cancer: Early recognition and diagnosis is critical. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(4), 392-396. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.217>
77. Hilal, B., Eldem, A., Oz, T., Pehlivan, M., & Pirim, I. (2024). Boric Acid Affects Cell Proliferation, Apoptosis, and Oxidative Stress in ALL Cells. *Biological Trace Element Research*, 202(8), 3614-3622. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03958-9>
78. Hossain, M. B., & Haldar Neer, A. H. (2023). Chemotherapy. *Cancer Treatment and Research*, 185, 49-58. https://doi.org/10.1007/978-3-031-27156-4_3
79. Interventions, I. W. G. on the E. of C.-P. (2016). 1. Breast Cancer. *İçinde Breast cancer screening. International Agency for Research on Cancer*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546553/>

80. Jafarzadeh, E., Montazeri, V., Aliebrahimi, S., Sezavar, A. H., Ghahremani, M. H., & Ostad, S. N. (2022). Combined regimens of cisplatin and metformin in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences*, 304, 120680. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120680>
81. Jagsi, R. (2014). Progress and controversies: Radiation therapy for invasive breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), 135-152. <https://doi.org/10.3322/caac.21209>
82. Jang, S. Y., Kim, A., Kim, J. K., Kim, C., Cho, Y.-H., Kim, J.-H., Kim, C. H., & Lee, J.-Y. (2014). Metformin inhibits tumor cell migration via down-regulation of MMP9 in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Anticancer Research*, 34(8), 4127-4134.
83. Javed, A., & Lteif, A. (2013). Development of the Human Breast. *Seminars in Plastic Surgery*, 27(1), 5-12. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343989>
84. Jeong, S. H., Chun, S. M., Kim, M., Lee, Y. S., Kim, J., Leigh, J.-H., & Choi, Y.-H. (2025). Multimodal treatments and the risk of breast cancer-related lymphedema: Insights from a nationally representative cohort in South Korea. *BMC Cancer*, 25, 114. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13513-5>
85. Jesinger, R. A. (2014). Breast Anatomy for the Interventionalist. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 17(1), 3-9. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002>
86. Jiang, Y., Qian, T., Li, S., Xie, Y., & Tao, M. (2022). Metformin reverses tamoxifen resistance through the lncRNA GAS5-mediated mTOR pathway in breast cancer. *Annals of Translational Medicine*, 10(6), 366. <https://doi.org/10.21037/atm-22-795>
87. Johnson, K. S., Conant, E. F., & Soo, M. S. (2021). Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *Journal of Breast Imaging*, 3(1), 12-24. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbaa110>
88. Kar, E., Övenler, Z., Hacıoğlu, C., & Kar, F. (2025). Boric Acid Induces Oxidative Damage and Apoptosis Through SEMA3A/PLXNA1/NRP1 Signalling Pathway in U251 Glioblastoma Cell. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 29(9), e70578. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70578>
89. Kashkoulinejad-Kouhi, T., Safarian, S., Arnaiz, B., & Saa, L. (2021). Enhancement of cisplatin sensitivity in human breast cancer MCF-7 cell line through BiP and 14-3-3ζ co-knockdown. *Oncology Reports*, 45(2), 665-679. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7898>
90. Kaur, M., Joshi, C. E., Visvanathan, K., & Connor, A. E. (2022). Trends in breast cancer incidence rates by race/ethnicity: Patterns by stage, socioeconomic position, and geography

- in the United States, 1999–2017. *Cancer*, 128(5), 1015-1023. <https://doi.org/10.1002/cncr.34008>
91. King, T. A., Pilewskie, M., Muhsen, S., Patil, S., Mautner, S. K., Park, A., Oskar, S., Guerini-Rocco, E., Boafu, C., Gooch, J. C., De Brot, M., Reis-Filho, J. S., Morrogh, M., Andrade, V. P., Sakr, R. A., & Morrow, M. (2015). Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *Journal of Clinical Oncology*, 33(33), 3945-3952. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.4743>
 92. Kruczkowska, W., Gałęziewska, J., Buczek, P., Płuciennik, E., Kciuk, M., & Śliwińska, A. (2025). Overview of Metformin and Neurodegeneration: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*, 18(4), 486. <https://doi.org/10.3390/ph18040486>
 93. Kuusiniemi, E., Karihtala, P., Puistola, U., Ahtikoski, A., & Urpilainen, E. (2023). Oxidative Stress-regulating Enzymes and Endometrial Cancer Survival in Relation to Metformin Intake in Diabetic Patients. *Anticancer Research*, 43(12), 5545-5554. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16756>
 94. LaBarge, M. A., Mora-Blanco, E. L., Samson, S., & Miyano, M. (2016). Breast Cancer beyond the Age of Mutation. *Gerontology*, 62(4), 434-442. <https://doi.org/10.1159/000441030>
 95. Lai, Y., Al-Musawi, T. J., Abdul-Reda Hussein, U., Waleed, I., Hassan Ahmed, H., Qasim Khallawi, A., Majid Alsaraf, K., Asiri, M., Abosaooda, M., & Alsaab, H. O. (2023). A first-principal study of pure and encapsulation boron nitride cluster with alkaline metals as the metformin drug carrier. *Journal of Molecular Liquids*, 384, 122260. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122260>
 96. LaMoia, T. E., & Shulman, G. I. (2020). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77-96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
 97. Lange, J. M., Gard, C. C., O'Meara, E. S., Miglioretti, D. L., & Etzioni, R. (2024). Breast density and risk of breast cancer: Masking and detection bias. *American Journal of Epidemiology*, 194(2), 441-448. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae245>
 98. Lee, J. D., Cai, Q., Shu, X. O., & Nechuta, S. J. (2017). The Role of Biomarkers of Oxidative Stress in Breast Cancer Risk and Prognosis: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of Women's Health*, 26(5), 467-482. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5973>

99. Lee, J. O., Kang, M. J., Byun, W. S., Kim, S. A., Seo, I. H., Han, J. A., Moon, J. W., Kim, J. H., Kim, S. J., Lee, E. J., In Park, S., Park, S. H., & Kim, H. S. (2019). Metformin overcomes resistance to cisplatin in triple-negative breast cancer (TNBC) cells by targeting RAD51. *Breast Cancer Research: BCR*, 21(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1204-2>
100. Lee, M., Jara-Lazaro, A. R., Cheok, P. Y., & Thike, A. A. (2021). Medullary breast carcinoma: A pathogenic review and immunohistochemical study using tissue microarray. *Singapore Medical Journal*, 63(7), 394-401. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021031>
101. Liang, K., Liu, Y., & Jiang, F. (2024). Analysis of therapeutic effect of silver-based dressings on chronic wound healing. *International Wound Journal*, 21(8), e70006. <https://doi.org/10.1111/iwj.70006>
102. Liao, L. (2024). Inequality in breast cancer: Global statistics from 2022 to 2050. *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology*, 79, 103851. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103851>
103. Limaïem, F., & Ahmad, F. (2025). Mucinous Breast Carcinoma. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538334/>
104. Limaïem, F., & Mlika, M. (2025a). Medullary Breast Carcinoma. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542292/>
105. Limaïem, F., & Mlika, M. (2025b). Tubular Breast Carcinoma. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542223/>
106. Limaïem, F., Khan, M., & Lotfollahzadeh, S. (2025). Lobular Breast Carcinoma. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554578/>
107. Lin, H.-C., Kachingwe, B. H., Lin, H.-L., Cheng, H. W., Uang, Y.-S., & Wang, L.-H. (2014). Effects of metformin dose on cancer risk reduction in patients with type 2 diabetes mellitus: A 6-year follow-up study. *Pharmacotherapy*, 34(1), 36-45. <https://doi.org/10.1002/phar.1334>
108. Liu, L., Hao, X., Song, Z., Zhi, X., Zhang, S., & Zhang, J. (2021). Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Reports*, 11, 6360. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>
109. Londero, A. P., Bertozzi, S., Xholli, A., Cedolini, C., & Cagnacci, A. (2024). Breast cancer and the steadily increasing maternal age: Are they colliding? *BMC Women's Health*, 24, 286. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03138-4>

110. Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
111. Lynge, E., Vejborg, I., Lillholm, M., Nielsen, M., Napolitano, G., & von Euler-Chelpin, M. (2023). Breast density and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*, 152(6), 1150-1158. <https://doi.org/10.1002/ijc.34316>
112. Mahdavi, M., Nassiri, M., Kooshyar, M. M., Vakili-Azghandi, M., Avan, A., Sandry, R., Pillai, S., Lam, A. K.-Y., & Gopalan, V. (2019). Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5741-5750. <https://doi.org/10.1002/jcp.27464>
113. Mahdi, W. A., Alhowyan, A., & Obaidullah, A. J. (2025). Computational study of carboplatin interaction with PEG-functionalized C60 fullerene as a drug carrier using DFT and molecular dynamics simulations. *Scientific Reports*, 15(1), 13707. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98262-y>
114. Mann, R. M., Athanasiou, A., Baltzer, P. A. T., Camps-Herrero, J., Clauser, P., Fallenberg, E. M., Forrai, G., Fuchsjäger, M. H., Helbich, T. H., Killburn-Toppin, F., Lesaru, M., Panizza, P., Pediconi, F., Pijnappel, R. M., Pinker, K., Sardanelli, F., Sella, T., Thomassin-Naggara, I., Zackrisson, S., ... Kuhl, C. K. (2022). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *European Radiology*, 32(6), 4036-4045. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08617-6>
115. Marinello, P. C., Panis, C., Silva, T. N. X., Binato, R., Abdelhay, E., Rodrigues, J. A., L Mencalha, A., Lopes, N. M. D., Borges, F. H., Luiz, R. C., Cecchini, R., & Cecchini, A. L. (2020). Oxidative stress and TGF- β 1 induction by metformin in MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells are accompanied with the downregulation of genes related to cell proliferation, invasion and metastasis. *Pathology, Research and Practice*, 216(10), 153135. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153135>
116. Martinotti, S., & Ranzato, E. (2020). Scratch Wound Healing Assay. *Methods in Molecular Biology*, 2109, 225-229. https://doi.org/10.1007/7651_2019_259
117. Menendez, J. A., Oliveras-Ferraros, C., Cufí, S., Corominas-Faja, B., Joven, J., Martín-Castillo, B., & Vazquez-Martin, A. (2012). Metformin is synthetically lethal with glucose

- withdrawal in cancer cells. *Cell Cycle*, 11(15), 2782-2792.
<https://doi.org/10.4161/cc.20948>
118. Metovic, J., Bragioni, A., Osella-Abate, S., Borella, F., Benedetto, C., Gualano, M. R., Olivero, E., Scaioli, G., Siliquini, R., Ferrando, P. M., Bertero, L., Sapino, A., Cassoni, P., & Castellano, I. (2021). Clinical Relevance of Tubular Breast Carcinoma: Large Retrospective Study and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 11, 653388.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.653388>
 119. Ming, M., Ma, Z., Xu, Y., Sun, F., & Cui, X. (2017). Carboplatin-based Nanomedicine to Enhance the Anticancer Effect in SK-NEP-1 Wilms' Tumor Cells. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 16(4), 1305.
 120. Mohammed, E. E., Türkel, N., Yigit, U. M., Dalan, A. B., & Sahin, F. (2023). Boron Derivatives Inhibit the Proliferation of Breast Cancer Cells and Affect Tumor-Specific T Cell Activity In Vitro by Distinct Mechanisms. *Biological Trace Element Research*, 201(12), 5692-5707. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03632-0>
 121. Morgillo, F., Fasano, M., Corte, C. M. D., Sasso, F. C., Papaccio, F., Viscardi, G., Esposito, G., Liello, R. D., Normanno, N., Capuano, A., Berrino, L., Vicidomini, G., Fiorelli, A., Santini, M., & Ciardiello, F. (2017). Results of the safety run-in part of the METAL (METformin in Advanced Lung cancer) study: A multicentre, open-label phase I–II study of metformin with erlotinib in second-line therapy of patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*, 2(2). <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000132>
 122. Naaman, S. C., Shen, S., Zeytinoglu, M., & Iyengar, N. M. (2022). Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(8), 2154-2166.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac241>
 123. Nomura, T., Kawai, M., Fukuma, Y., Koike, Y., Ozaki, S., Iwasaki, M., Yamamoto, S., Takamatsu, K., Okamura, H., Arai, M., Ootani, S., Iwata, H., & Saji, S. (2023). Alcohol consumption and breast cancer prognosis after breast cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis of the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline, 2022 edition. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 30(4), 519-530.
<https://doi.org/10.1007/s12282-023-01455-4>
 124. Obeagu, E. I., & Obeagu, G. U. (2024). Exploring the profound link: Breastfeeding's impact on alleviating the burden of breast cancer – A review. *Medicine*, 103(15), e37695.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037695>

- 125.Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. İçinde H. N. Mayrovitz (Ed.), Breast Cancer. Exon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
- 126.Oshi, M., Gandhi, S., Yan, L., Tokumaru, Y., Wu, R., Yamada, A., Matsuyama, R., Endo, I., & Takabe, K. (2022). Abundance of reactive oxygen species (ROS) is associated with tumor aggressiveness, immune response, and worse survival in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 194(2), 231-241. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06633-0>
- 127.Ozel, A. B., Dagsuyu, E., Aydın, P. K., Bugan, I., Bulan, O. K., Yanardag, R., & Yarat, A. (2022). Brain Boron Level, DNA Content, and Myeloperoxidase Activity of Metformin-Treated Rats in Diabetes and Prostate Cancer Model. *Biological Trace Element Research*, 200(3), 1164-1170. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02708-z>
- 128.Pal, M., Das, D., & Pandey, M. (2024). Understanding genetic variations associated with familial breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 22, 271. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03553-9>
- 129.Park, D. S., Lee, H., Riedel, C., Hulit, J., Scherer, P. E., Pestell, R. G., & Lisanti, M. P. (2001). Prolactin Negatively Regulates Caveolin-1 Gene Expression in the Mammary Gland during Lactation, via a Ras-dependent Mechanism*. *Journal of Biological Chemistry*, 276(51), 48389-48397. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108210200>
- 130.Park, Y.-M. M., Bookwalter, D. B., O'Brien, K. M., Jackson, C. L., Weinberg, C. R., & Sandler, D. P. (2021). A prospective study of type 2 diabetes, metformin use, and risk of breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(3), 351-359. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.008>
- 131.Paties Montagner, G., Dominici, S., Piaggi, S., Pompella, A., & Corti, A. (2023). Redox Mechanisms Underlying the Cytostatic Effects of Boric Acid on Cancer Cells—An Issue Still Open. *Antioxidants*, 12(6), 1302. <https://doi.org/10.3390/antiox12061302>
- 132.Pradhan, P. M., Lee, Y.-H., Jang, S., & Yi, H.-K. (2025). Synergistic anti-cancer effects of metformin and cisplatin on YD-9 oral squamous carcinoma cells via AMPK pathway. *Journal of Applied Oral Science: Revista FOB*, 33, e20240385. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2024-0385>
- 133.PubChem. (t.y.). Boric Acid. Geliş tarihi 05 Şubat 2026, gönderen <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7628>

134. Queiroz, E. A. I. F., Puukila, S., Eichler, R., Sampaio, S. C., Forsyth, H. L., Lees, S. J., Barbosa, A. M., Dekker, R. F. H., Fortes, Z. B., & Khaper, N. (2014). Metformin induces apoptosis and cell cycle arrest mediated by oxidative stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 breast cancer cells. *PloS One*, 9(5), e98207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098207>
135. Radstake, W. E., Gautam, K., Van Rompay, C., Vermeesen, R., Tabury, K., Verslegers, M., Baatout, S., & Baselet, B. (2023). Comparison of in vitro scratch wound assay experimental procedures. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 33, 101423. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101423>
136. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free radical biology and medicine*, 49(11), 1603-1616.
137. Riis, M. (2020). Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of Medicine and Surgery*, 56, 95-107. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.016>
138. Rosenthal, E., Moyes, K., Arnell, C., Evans, B., & Wenstrup, R. J. (2015). Incidence of BRCA1 and BRCA2 non-founder mutations in patients of Ashkenazi Jewish ancestry. *Breast Cancer Research and Treatment*, 149(1), 223-227. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3218-x>
139. Rubinstein, W. S. (2004). Hereditary breast cancer in Jews. *Familial Cancer*, 3(3-4), 249-257. <https://doi.org/10.1007/s10689-004-9550-2>
140. Rugo, H. S., Vidula, N., & Ma, C. (2016). Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 35, e40-54. https://doi.org/10.1200/EDBK_159198
141. Sahraoui, G., Rahoui, N., Driss, M., & Mrad, K. (2024). Inflammatory breast cancer: An overview about the histo-pathological aspect and diagnosis. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 384, 47-61. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.02.001>
142. Scala, M., Bosetti, C., Bagnardi, V., Possenti, I., Specchia, C., Gallus, S., & Lugo, A. (2023). Dose-response Relationships Between Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Epidemiology*, 33(12), 640-648. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20220206>

- 143.Scorei, R. I., & Popa, R. (2010). Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 10(4), 346-351. <https://doi.org/10.2174/187152010791162289>
- 144.Sevimli, M., Bayram, D., Özgöçmen, M., Armağan, I., & Semerci Sevimli, T. (2022). Boric acid suppresses cell proliferation by TNF signaling pathway mediated apoptosis in SW-480 human colon cancer line. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 71, 126958. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126958>
- 145.Sezekler, I., Ersoz, M., Turan, M. A., & Coskun, Z. M. (2020). Investigation of the biochemical and apoptotic changes in breast cancer cells treated with leaf extract from tea (*Camellia sinensis* L.) grown with added boric acid. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(5), 1927-1932.
- 146.Smolarz, B., Nowak, A. Z., & Romanowicz, H. (2022). Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*, 14(10), 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- 147.Sorokin, D., Shchegolev, Y., Scherbakov, A., Ryabaya, O., Gudkova, M., Berstein, L., & Krasil'nikov, M. (2020). Metformin Restores the Drug Sensitivity of MCF-7 Cells Resistant Derivates via the Cooperative Modulation of Growth and Apoptotic-Related Pathways. *Pharmaceutics*, 13(9), 206. <https://doi.org/10.3390/ph13090206>
- 148.Starek-Świechowicz, B., Budziszewska, B., & Starek, A. (2023). Alcohol and breast cancer. *Pharmacological Reports*, 75(1), 69-84. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00426-4>
- 149.Stordal, B. (2022). Breastfeeding reduces the risk of breast cancer: A call for action in high-income countries with low rates of breastfeeding. *Cancer Medicine*, 12(4), 4616-4625. <https://doi.org/10.1002/cam4.5288>
- 150.Suarez-Arnedo, A., Torres Figueroa, F., Clavijo, C., Arbeláez, P., Cruz, J. C., & Muñoz-Camargo, C. (2020). An image J plugin for the high throughput image analysis of in vitro scratch wound healing assays. *PLoS ONE*, 15(7), e0232565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232565>
- 151.Subramani, R., & Lakshmanaswamy, R. (2017). Pregnancy and Breast Cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 151, 81-111. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.006>

152. Taurin, S., & Alkhalifa, H. (2020). Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia* (New York, N.Y.), 22(12), 663-678. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.009>
153. Tilsed, C. M., Fisher, S. A., Nowak, A. K., Lake, R. A., & Lesterhuis, W. J. (2022). Cancer chemotherapy: Insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Frontiers in Oncology*, 12, 960317. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960317>
154. Türkeş, H., Geyikoğlu, F., Tatar, A., Keleş, S., & Ozkan, A. (2007). Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Zeitschrift Fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 62(11-12), 889-896. <https://doi.org/10.1515/znc-2007-11-1218>
155. Tzenios, N., Tazanios, M. E., & Chahine, M. (2023). The impact of BMI on breast cancer – an updated systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 103(5), e36831. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036831>
156. Vang Mouritzen, M., & Jenssen, H. (2018). Optimized Scratch Assay for In Vitro Testing of Cell Migration with an Automated Optical Camera. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (138), 57691. <https://doi.org/10.3791/57691>
157. Varghese, S., Samuel, S. M., Varghese, E., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2019). High Glucose Represses the Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Effect of Metformin in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Biomolecules*, 9(1), 16. <https://doi.org/10.3390/biom9010016>
158. Visvanathan, K., Fabian, C. J., Bantug, E., Brewster, A. M., Davidson, N. E., DeCensi, A., Floyd, J. D., Garber, J. E., Hofstatter, E. W., Khan, S. A., Katapodi, M. C., Pruthi, S., Raab, R., Runowicz, C. D., & Somerfield, M. R. (2019). Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(33), 3152-3165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01472>
159. Wahdan-Alaswad, R., Edgerton, S., Salem, H., & Thor, A. (2018). Metformin Targets Glucose Metabolism in Triple Negative Breast Cancer. *Journal of oncology translational research*, 4(1), 129. <https://doi.org/10.4172/2476-2261.1000129>
160. Wahdan-Alaswad, R., Fan, Z., Edgerton, S. M., Liu, B., Deng, X.-S., Arnadottir, S. S., Richer, J. K., Anderson, S. M., & Thor, A. D. (2013). Glucose promotes breast cancer aggression and reduces metformin efficacy. *Cell Cycle*, 12(24), 3759-3769. <https://doi.org/10.4161/cc.26641>

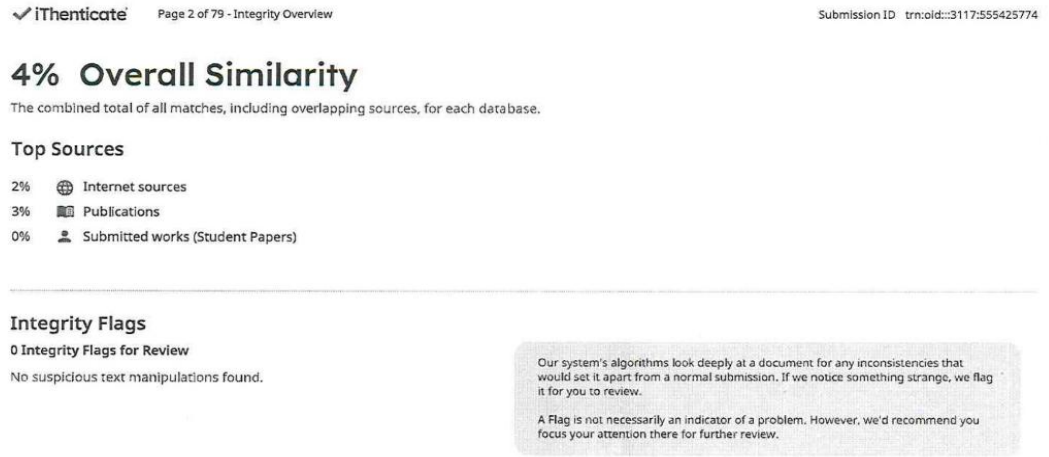
161. Wang, H., & Mao, X. (2020). Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2423-2433. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>
162. Wang, J., Li, B., Luo, M., Huang, J., Zhang, K., Zheng, S., Zhang, S., & Zhou, J. (2024). Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Molecular features and clinical significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 83. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01779-3>
163. Warner, E. T., Tamimi, R. M., Hughes, M. E., Ottesen, R. A., Wong, Y.-N., Edge, S. B., Theriault, R. L., Blayney, D. W., Niland, J. C., Winer, E. P., Weeks, J. C., & Partridge, A. H. (2015). Racial and Ethnic Differences in Breast Cancer Survival: Mediating Effect of Tumor Characteristics and Sociodemographic and Treatment Factors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(20), 2254-2261. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1349>
164. Wen, H. Y., & Brogi, E. (2018). Lobular Carcinoma in Situ. *Surgical pathology clinics*, 11(1), 123-145. <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>
165. Wheaton, W. W., Weinberg, S. E., Hamanaka, R. B., Soberanes, S., Sullivan, L. B., Anso, E., Glasauer, A., Dufour, E., Mutlu, G. M., Budigner, G. S., & Chandel, N. S. (2014). Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *eLife*, 3, e02242. <https://doi.org/10.7554/eLife.02242>
166. Woods, D., & Turchi, J. J. (2013). Chemotherapy induced DNA damage response: Convergence of drugs and pathways. *Cancer Biology & Therapy*, 14(5), 379-389. <https://doi.org/10.4161/cbt.23761>
167. Xie, R., Shi, J., Qu, Y., Tang, P., Wu, X., Yang, M., & Yuan, Q. (2015). Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Phenyl Substituted Suberoylanilide Hydroxamic Acid Derivatives Against Human Cancer Cells. *Medicinal Chemistry (Sharīqah (United Arab Emirates))*, 11(7), 636-648. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150429154107>
168. Yalcin, C. O., & Abudayyak, M. (2020). Effects of boric acid on cell death and oxidative stress of mouse TM3 Leydig cells in vitro. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements*, 61, 126506. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126506>
169. Yavuz, H., Tülüce, Y., Karakuş, F., Köstekci, S., Tunçyürekli, M., & Keleş, A. Y. (2025). Investigation of potential anti-metastatic effect of metformin and caffeic acid combination therapy in breast cancer cell line in in-vitro culture model. *Medical Oncology*, 42(2), 38. <https://doi.org/10.1007/s12032-024-02592-2>

170. Yerevanian, A., & Soukas, A. A. (2019). Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Current obesity reports*, 8(2), 156-164. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
171. Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 412-424. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>
172. Zamanian, M. Y., Golmohammadi, M., Yumashev, A., Hjazzi, A., Toama, M. A., AbdRabou, M. A., Gehlot, A., Alwaily, E. R., Shirsalimi, N., Yadav, P. K., & Moriasi, G. (2024). Effects of metformin on cancers in experimental and clinical studies: Focusing on autophagy and AMPK/mTOR signaling pathways. *Cell Biochemistry and Function*, 42(4), e4071. <https://doi.org/10.1002/cbf.4071>
173. Zhang, J., Zhou, P., Wu, T., Zhang, L., Kang, J., Liao, J., Jiang, D., Hu, Z., Han, Z., & Zhou, B. (2024). Metformin combined with cisplatin reduces anticancer activity via ATM/CHK2-dependent upregulation of Rad51 pathway in ovarian cancer. *Neoplasia*, 57, 101037. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2024.101037>
174. Zhao, Y., Ye, X., Xiong, Z., Ihsan, A., Ares, I., Martínez, M., Lopez-Torres, B., Martínez-Larrañaga, M.-R., Anadón, A., Wang, X., & Martínez, M.-A. (2023). Cancer Metabolism: The Role of ROS in DNA Damage and Induction of Apoptosis in Cancer Cells. *Metabolites*, 13(7), 796. <https://doi.org/10.3390/metabo13070796>
175. Zhuang, Y., & Miskimins, W. K. (2008). Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27Kip1 or p21Cip1. *Journal of Molecular Signaling*, 3, 18. <https://doi.org/10.1186/1750-2187-3-18>

7. EKLER

EK 1 : İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Burcu BİLTEKİN, Nilüfer Ece SÜREN, “Karboplatin, Metformin ve Borik Asit Uygulanmış MCF-7 ve CRL-4010 Hücrelerinde Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin İncelenmesi”



Bu intihal raporu tarafımdan çıktı alınmıştır.

Dr. Öğr. Üyesi Burcu BİLTEKİN (Tez Danışmanı)

8. ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI: NİLÜFER ECE SÜREN

Öğrenim Durumu:

Derece	Okul Adı ve Bölümü	Mezuniyet Yılı
Lisans	Haliç Üniversitesi – Moleküler Biyoloji ve Genetik	2023

İş Deneyimi :

Unvan	Görev Yeri	Yıl
Araştırmacı	Sole Biotechnology	06.2025-12.2025

Yayınları

İrmak Yazıcıoğlu M.B., Kara R., Süren N.E., Tiryakiler A., Çopuroğlu E., Karboplatin Uygulanmış Meme Kanseri Hücrelerinde NRF3 Gen Ekspresyon Seviyelerinin İncelenmesi. ÇOMÜ 1.Uluslararası 3.Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, Çanakkale, Türkiye, 13-15 Ekim 2023. (Sözlü Bildiri)

Projeler

Tübitak 2209-A Karboplatin Uygulanmış Meme Kanseri Hücrelerinde NRF3 Gen Ekspresyon Seviyelerinin İncelenmesi.