

**Farelerde Myrtus Communis (murt ağacı) Ekstresinin
Sıvı Ehrlich Tümörü Üzerine Koruyucu ve Sağaltıcı
Etkilerinin Karşılaştırılması**

Seda GÜLŞEN

Yüksek Lisans

Danışman; PROF.DR. İBRAHİM DEMİRKAN

Ocak, 2021

Afyonkarahisar

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Farelerde Myrtus Communis (murt ağacı) Ekstresinin Sıvı Ehrlich
Tümörü Üzerine Koruyucu ve Sağaltıcı Etkilerinin Karşılaştırılması**

VETERİNER HEKİM SEDA GÜLŞEN

CERRAHİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR. İBRAHİM DEMİRKAN

2021-Afyonkarahisar

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir.**

Proje No: "19. SAĞ. BİL. 065"

KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı'nda Seda Gülşen tarafından hazırlanan, Farelerde Myrtus Communis (murt ağacı) Ekstresinin Sıvı Ehrlich Tümörü Üzerine Koruyucu ve Sağaltıcı Etkilerinin Karşılaştırılması başlıklı tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 21.01.2021 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir

Başkan

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

Dr.Öğr. Üyesi Yusuf Sinan ŞİRİN

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

..... / /tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, - Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı, beyan ederim.

...../...../2020

İmza

Vet. Hek. Seda Gülşen

ÖZET

Farelerde *Myrtus Communis* (Murt Ağacı) Ekstresinin Sıvı Ehrlich Tümörü Üzerine Koruyucu Ve Sağaltıcı Etkilerinin Karşılaştırılması

Onkoloji, son yıllarda hem tanı hem de sağaltım seçenekleri bakımından hızla gelişen bir bilim dalıdır. Özellikle insan ve küçük hayvanlarda kanser sağaltımı önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Sağaltımda invaziv ve hasta aleyhine etki gösteren bilimsel çalışmaların yanında, geleneksel (folklorik) seçenekler konusunda da oldukça nitelikli araştırmalar vardır.

Kanser tedavisinde kullanılan anti-tümör ajanların (kemoterapötikler) çoğu sitotoksik özelliğe sahiptir ve temel olarak tümör büyümesini engellemek için tasarlanmışlardır. Bununla beraber ideal tedavi edici ajanın yararlı olması için seçicilik ve minimum toksite göstermesi gerekmektedir. Klasik kanser kemoterapisinde kullanılan maddelerin çoğunun sitotoksik karakterde olması, hastanın direncinin ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir. Tamamen doğal yollardan hazırlanan murt ağacı ekstresinin bilinen herhangi bir yan etkisi yoktur. Murt ekstresinin sıvı Ehrlich tümörleri üzerine etkilerini gösteren çok az sayıda çalışma olması bu çalışmanın sonuçlarının önemini göstermiştir.

Yapılmış olan bu çalışmada, mersin ağacı ekstresinin cisplatinle karşılaştırılması yapılmış olup, murt ağacı ekstresinin cisplatinine göre daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada kontrol kanser grubunun yaşam süresi diğer gruplara göre en azdır. Tedavi gruplarının yaşam süreleri ise belirgin bir şekilde artmıştır. Kanser oluşturmadan önce murt ağacı ekstresi verilen grubun sonuçları diğer gruplara göre daha iyi olup, yaşam süresi ve hücre sayısında azalma görülmüş oldu. Elde edilen bulgular sonucunda insan ve hayvanlarda, sıvı Ehrlich tümörü profilaksisi için murt ekstresinin kullanılabilirliği ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler; Ehrlich Asit Tümörü, Murt ağacı ekstresi, Bitkisel tedavi, Cisplatin.

SUMMARY

Comparison of Protective and Therapeutic Effects of Myrtus Communis Extract on Liquid Ehrlich Tumor in Mice

Oncology has been a rapidly developing branch of science in terms of both diagnosis and treatment options in recent years. Cancer treatment has made significant development, especially in human and small animals. In addition to the scientific studies that are invasive and affecting the patient in the treatment, there are also quite a number of qualified studies on traditional (folkloric) options.

Most of the anti-tumour agents (chemotherapeutics) used in cancer treatment have cytotoxic properties and are mainly designed to stop tumour growth. However, for the ideal therapeutic agent to be useful, it must be selective and minimal toxic. The fact that most of the substances used in classical cancer chemotherapy have a cytotoxic character can lead to a decrease in the patient's resistance and quality of life. Prepared from completely natural ingredients, the myrtle tree extract has no known side effects. Because of there is limited number of scientific resources about effects of Myrut extract on Erlich tumor, shows that importance of this study.

The study was made, the comparison of myrtle tree extract with cisplatin was made, and it was observed that myrtle tree extract gave better results than cisplatin. In addition, the life time of the control cancer group in this study is the least compared to the other groups. The life time of the treatment groups has increased significantly. The results of the group that was given murt tree extract before cancer was better than the other groups, and it increased the life span and decreased the number of cells. The usability of myrtle extract for the prophylaxis of liquid Ehrlich tumors in both human and animal was demonstrated.

Keywords; Ehrlich ascites carsinoma, Myrtus tree extract, Herbal treatment, Cisplatin.

ÖNSÖZ

Bu tezin oluşmasında, planlanmasında ve bilimsel bir çalışma haline getirilmesinde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam sayın Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Her konuda desteğini esirgemeyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim üyesi ve Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ'a, tez çalışmam süresince bana her zaman destek olan ve bilgisini benim ile paylaşan sayın Doç. Dr. Kamuran PAMUK, Doç. Dr. Musa KORKMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Volkan YAPRAKÇI ve Arş. Gör. Fatma GÖRÜCÜ'ye, deneysel süreçte bana histoloji laboratuvarının kapılarını açan, bilgisini ve deneyimlerini benden esirgemeyen Prof.Dr Korhan Altunbaş'a, ayrıca laboraturda bana yardımcı olan doktora öğrencisi Tayfun Dikmen ve Dr. Shah Nawaz'a, ve histoloji laboratuvarın da çalışan diğer öğrenci arkadaşlarıma da teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca 5 senelik eğitim hayatımda bana ayrı ayrı katkıda bulunan Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner fakültesinde bulunan değerli tüm hocalarıma sonsuz teşekkürümü sunarım. Maddi, manevi her zaman yanımda olan ve destekleyen değerli aileme ve arkadaşlarıma da ayrıca çok teşekkür ederim.

Finansal destek sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje no: 19. SAĞ. BİL. 065) katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Saygılarımla

Vet. Hek. Seda GÜLŞEN

Afyonkarahisar

2021

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	
ÖZET	iv
SUMMARY	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	xi
ÇİZELGELER	xii
1. GİRİŞ	1
1.1 Kısa Tarihçe	1
1.2 Tanım	2
1.3 Kanser Prevalansı	3
1.4. Etiyoloji	5
1.4.1. Kanser Oluşturan Temel Etkenler	5
1.5. İsimlendirme ve Sınıflandıma (Nomenklatör)	6
1.6 Kanser Hücresine Has Özellikler	9
1.6.1 Kanserın Moleküler Yapısı	9
1.7 Kanserın Evrelendirilmesi	13
1.8 Tümör Tanı Yöntemleri	14
1.8.1 Biyopsi	14
1.8.2 Görüntüleme Yöntemleri	15
1.9 Sağaltım	16
1.9.1 Cerrahi	17
1.9.2 Radyoterapi	17
1.9.3 Kemoterapi	18
1.9.3.1 Hücre Siklusu	18
1.9.4 İmmunoterapi	20
1.9.5 Alternatif Sağaltım Yöntemleri	21
1.10 Ehrlich Asit Karsinomu	22

1.11 Myrtus Communis (murt).....	25
1.11.1 Tıbbi Kullanımı.....	27
1.11.2 Farmo-Kimyasal birleşimi	28
1.11.3 Farmakolojik Etkileri;.....	28
1.11.4 Yan etki ve Toksikite	33
2. MATERYAL VE METOT	34
2.1 Murt Ekstresinin Hazırlanması.....	36
2.2 Tümör Gelişimi Takip Edilmesi	37
2.3 Yaşam Sürelerinin Ortalama Hesaplanması.....	37
2.4 Hücre Sayımı Prosedürü (canlı kanser hücre ekimi).....	38
2.5 Sonuçların Analizi ve Deneyin Sonlandırılması	38
3. BULGULAR	39
3.1. Günlük Kilo Artışları.....	39
3.2. Yaşam Süresi	46
3.3. Yaşam Süresi Ve Hücre Sayımı	47
4. TARTIŞMA	51
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
6. KAYNAKLAR	55
7. EKLER.....	70
7.1 Etik Kurulu Kararı.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

ADP: Adenozin difosfat

ANOVA: Analysis of Variance

BS: Biyoderm

BT: Bilgisayarlı tomografi

CTX: Cotrimoxazole

cc: Cubic Centimeter

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DPPH:(2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)

EAK: Ehrlich asites karsinomu

FNA: İnce iğne aspirasyonu

G0: Bölünme sinyali gelmediği dönem

G1 fazi; Senteze hazırlık dönemi

G2 fazi: Mitoza hazırlık dönemi – interfaz

GM-CSF: Makrofaj koloni stimüle faktör

HS: Hücre sayılarına

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IFN-a: İnterferon-a

IL-2: İnterlökin-2

IM: İntra muskular

İV: İntra-venöz

İ.P: İntra peritoneal

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LD50: Latent dozu
M: Metastaz
MI: Mikrolitre
MC: Myrtucommulone
NCB: İğne biyopsisi
M faz I: Hücre bölünmesi
M.Ö: Milattan önce
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MTD: Maksimum tolerans dozu
N: Bölgesel lenf nodülleri
OYS: Ortalama yaşam süreleri
PET: Pozitron emisyon tomografi
Rb: Retinobalostama
S fazı: DNA sentezi- replikasyonu
SET: Sıvı Ehrlich Tümörü
T: Primer tümör
TIL: Tümör infiltratif lenfositler
TÖTA: Tümöre özgü transplantasyon antijeni
UV: Ultraviole
YSYA: Yaşam süresindeki yüzde artış

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

1.1.Şekil; Kanserin özellikleri.....	9
3.1 Şekil; Birinci grubun günlük canlı ağırlık artış oranları.....	40
3.1 grafik; Birinci gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı.....	40
3.2 Şekil; İkinci grup günlük canlı ağırlık artışı.....	41
3.2 grafik; İkinci gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı.....	41
3.3 Şekil; Üçüncü grup günlük canlı ağırlık artışı.....	42
3.3 Grafik; Üçüncü gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı.....	42
3.4 Şekil; Dördüncü grup günlük canlı ağırlık artışı.....	43
3.4 Grafik; Dördüncü gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı.....	43
3.5 Şekil; Beşinci grup günlük canlı ağırlık artışı.....	44
3.5 Grafik; Beşinci gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı.....	44
3.6 Şekil; Altıncı grup günlük canlı ağırlık artışı.....	45
3.6 Grafik; Altıncı gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı.....	45
3.7 Şekil; Gruplararası canlı ağırlık ortalamaları.....	46
3.8 Şekil; Gruplararası ortalama yaşam süresi.....	47
3.9 Şekil; Yaşam süresine göre hücre sayısı.....	48
3.10 Şekil; Yaşam süresinde yüze artış (normal kontrol grubuna göre).....	50
3.11 Şekil; Yaşam süresinde yüze artış (kanser (hasta) kontrol grubuna göre).....	50

ÇİZELGELER

1.1 İyi huylu ve kötü huylu tümörlerin genel özellikleri.....	3
1.2 Bazı ülkelerde kanser prevalansının oranları.....	4
1.3 Hayvanlarda kanserin nedenleri.....	6
1.4 Bazı Tümörlerin Sınıflandırması.....	8
1.5 Kanser hücrelerinin metastaz yolları.....	12
1.6 Kanser evrelendirilmesi.....	13
1.7 Kemoterapötik ajanlar ve etki mekanizmaları.....	19
2.1 Stok farelerinin kullanımı.....	35
2.2 Deney farelerinin gruplandırılması ve yapılan uygulamalar.....	36
3.1; EAK hücre sayısı ortalamaları ile yaşam sürelerinin ortalamaları.....	49

1. GİRİŞ

Kanser, ilk çağlardan bu yana bilinen önemli ve ölümcül hastalıkların ilk sırasında yer alır (Madewwel, 1987; Kumar vd., 1994). Müller'in 1838 yılında kanserin hücrelerden oluştuğunu ortaya koymasıyla birlikte beşeri alanda ilgi odağı olurken ilerleyen senelerde veteriner hekimlerinde çalışma konuları arasında önemli bir yer almıştır (Akçay, 1944; Chauhan, 2010).

Evcil hayvanlarda gün geçtikçe, kanser prevalansında artış görülmektedir. Bu artışın nedenleri çeşitlilik gösterse de en büyük nedeni uzun yaşam süresi olarak belirtilmektedir. Yaşam süresinin uzaması evcil hayvanlarda kanser görülme olasılığını arttırmaktadır. Aslında kanser yaşlı hayvanlarda sık karşılaşılan mortalitesi yüksek bir hastalıktır (Bergman, 2007). Öte yandan kanser hemen hemen her yaşta, her cinste veya herhangi bir durumda da ortaya çıkabilmektedir (Anonim1, 2017).

Her yaştaki hayvanlarda, tümör görülmesine rağmen, gençlerde iyi huylu, ileriki dönemlerde ise kötü huylu tümörlerin görülme olasılığı artmaktadır (Schneider, R. 1978).

Evcil hayvanların, daha uzun yaşam sürelerine ulaşmalarının nedenleri ise; daha iyi beslenme, düzenli aşılama, bulaşıcı hastalıklara karşı önceden tedbir alınması, antiparaziter ajanların ve aşılama programlarının uygulanması, tedavi yöntemlerinde yenilikçi olunması, evcil hayvanlarla insan ilişkilerinin güçlenmesi, hayvan refahı ve hakları gibi faktörler, hayvanın yaşam kalitesini arttırmaktadır (Withrow, 2007).

1.1 Kısa Tarihçe

Tümörlerle ilgili ilk belgelere Mısır papirüslerinde, Babil tabletlerinde ve eski Hint yazmalarında rastlanmaktadır. "KANSER, Kötü huylu tümör" terimini ilk kullanan ise Hipokrat (M.Ö. 460-377) olmuştur (Aslım ve Yavuz, 2016). Bilinen kanser türlerinin birçoğunun isim babası Morgagni'dir (1682-1771) (Siegerist, 1932).

Johannes Peter Müller ise kanserin, hücrelerden oluştuğunu ilk belirten kişidir (Aslım ve Yavuz, 2016).

1.2 Tanım

Tümör, vücudun herhangi bir yerinde yeni oluşan şişkinlik ve ilgili organda hücrelerin sayısal bakımdan olağandışı artışıdır. Ur diye de adlandırılmaktadır. Kanser, ise hücrenin çekirdeğindeki genetik kodun bir şekilde hasara maruz kalması sonucunda kontrolsüz ve anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalmasıdır (Demirkan ve Çevik Demirkan, 2016).

Kanser; sinsi, acımasız ve kronik-inatçı bir hastalıktır. Hücrenin çekirdeğinden kaynaklanan ve tam anlaşılammış, karmaşık bir biyolojik yıpranma sürecidir. Hücrelerin kontrolden çıkmış mekanizması sonucunda, amaçsızca çoğalarak, çevre dokulara hasar verip ve hayati yapıları işgal ederek konakçının ölümüne kadar devam eden bir olgudur (Villalobos ve Kaplan, 2007).

Kanser kolonileri, yaşamlarını devam ettirebilmek için konakçının ihtiyacı olan şeker ve karbonhidratlara el koyarak kendi isyancı kolonilerini besler ve neticede yavaş yavaş konakçının ölümüne neden olurlar. Bu olay konakçıda zayıflama ve kaşeksiye sebep olur. Evcil hayvanların kürkünün kalın oluşu, fazla tüylü oluşları gibi faktörler yüzünden kanserin yeni oluşan evrelerinde tam olarak fark edilemeyebilir, ama ilerlemiş olgularda kaşeksi söz konusudur (Lodovico, 2007).

Normal bir ökaryotik organizmada, dokular elde edilirken, üretim dengesi olarak tanımlanan büyüme dengesi: yeni oluşan hücreler ile ölen hücrelerin (görevini tamamlamış ve apoptosize uğramış hücrelerin) oranına eşittir. Böylece vücutta net yeni bir doku kazanımı olmamakla birlikte, gelişmiş organizma da hücre döngüsünde denge söz konusudur. Tümörler ise bu fizyolojik replikasyon sınırını aşarak sürekli çoğalmaya meyillidirler ve organizmada istenmeyen yeni doku kazanımları ortaya çıkmaktadır (Kitchell ve Dervisis, 2010).

Hiperplaziler bazı özel uyarımlara karşı verilen yanıtlar olsa da neoplazilerin aksine verilen bu yanıtlar geri dönüşümlüdür. Örneğin gebelikte uterusun büyümesi, gebelik döneminde meme bezlerinde epitelin çoğalması gibi (Anonim 2, 2015).

Hücre sayısında bu artış, lokal, sınırlı ve belli bir büyüklüğe kadar çoğalıp metastaz yapmayan kitlelere **benign (selim) tümörler** denir. **Malign (habis) tümörler** veya kanser ise sürekli çoğalarak komşu hücreleri işgal ettiği ve uzaktaki dokulara metastaz yapabilen ve gittikleri organda da başarılı bir şekilde kolonize olabilen yapılardır (Arun, 2013). Çizelge 1.1’de iyi ve kötü huylu tümörlerin genel özellikleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Çizelge 1.1; İyi huylu ve kötü huylu tümörlerin

İyi huylu (selim/ benign) tümörler	Kötü huylu (habis/ malign) tümörler
Ekspansif şekilde büyürler	İnfiltratif olarak yani sızarak büyürler
Büyüme yavaş ve seyrek	Büyüme hızlı ve sürekli.
Asla metastaz yapmazlar	Metastaz yeteneğine sahiptirler
Fibröz kapsüle sahiptirler	Kapsülleri yoktur
Kök aldığı dokuya benzerlik gösterir	Kök aldıkları dokuya benzemezler
Dokuları iterek kendilerine yer açarlar ve basınç atrofisine neden olurlar	Dokunun en az direç gösterdiği yerlere doğru gidip, dokuyu yıkıma uğratırlar.

1.3 Kanser Prevalansı

Evcil hayvanların en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biride kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda yaklaşık 4 milyona yakın evcil hayvana kanser teşhisi yapılmaktadır (Dorn, 1976; Hansen ve Khanna, 2004). Her sene binlerce köpekte yaygın olarak kanser vakaları görülmekte, bildirilenlerin içerisinde, yaygın olarak görülen kanser vakaları olmasına rağmen aynı zamanda görülme olasılığı düşük kanser vakaları da bildirilmiştir (Knapp vd., 2000).

Safkan köpek ırklarında daha fazla kanser vakaları görülmekte olup en çok Yorkshire Terrier ve Boxer cinsi köpeklerde belirtilmiştir. Tümörlerde en yüksek görülme

olasılığı bazında, kutanöz mastositom, hemanjioperisitom, kompleks ve basit tip meme bezi karsinoması olarak bildirilmiştir (Baioni vd., 2017).

Çizelge 1.2; Bazı ülkelerde kanser prevalansının oranları

Kayıt yeri	Dönem	Olgular/popülasyondaki riski	İnsidans / prevalans
Ceneviz (Merlo vd 2008)	1985-2002	3303/107,981; 1,943,725 köpekte-yıl olarak	Erkeklerde: 99.3/100,000 köpek-yılı; dişilerde: 272.1/100,000 köpek-yılı , toplam tümörler (malignant ve benign).
Venedik (Vascellari vd., 2009) (İtalya)	2005	2509 köpekte;494 kedilerde / 296,318 köpeklerde; 214,683 kedilerde	282, 143 ve 140 /100,000 toplam köpekte, malignant ve benign tümörler, sırasıyla; 77, 63 ve 14/100,000 kedilerde toplam, malignant ve benign tumorler, sırasıyla
Danimarka(Bronden vd., 2010)	2005-2008	1523 köpeklerde/Agustos ayından itibaren kayıtlı Danimarkalı köpeklerde 2006	Standart morbilite oranları ile türleri ≥ 2 ; boxer, Barnese dağ köpeği, Batı highland terrieri.
Norveç (Moe vd.2008; Nodtvedt vd., 2011)	1990-1998	14,401 tümörde/Norveçli köpeklerin sayımı 1992-1993	Boxer; sırasıyla toplam ve maling tümörler için yılda 28,14/1000 köpekte. Bernese dağ köpeği; sırasıyla toplam ve malingn tümörler için 10,4/1000 köpekte.
Kaliforniya (ABD) (Dorn vd., a1968 ; Dorn vd b1968)	1963-1966	1624/ 80,006 köpeklerde 448/ 54,786 kedilerde	3 yıl boyunca 381.2/100,000 köpekte. 3 yıllık dönemde 155.8/100,000 kedide.
Ankara ve İzmir (Türkiye) (Güreşen, 2018)	2013-2017	130/ 2693 köpek 32/ 1787 kedi Neoplazi tespit edilmiştir.	4 yıllık tutulan kayıtlara göre % 1.79 kedilerde %4.83köpeklerde

1.4. Etiyoloji

Evcil hayvanlarda en önemli hastalıklardan birincisi olan kanser, bir seri genetik mutasyon sonucu meydana gelir. Genetik mutasyonlar çevresel faktörlerinde etkisiyle edinsel ya da kalıtsal olarak oluşabilmektedir (Yücel vd., 2016).

Kanser insidans oranındaki artışın nedenleri ise; sanayileşmenin fazla oluşu, bununla birlikte çevreye atılan atık (kimyasal) maddelerin çoğalması, hava kirliliği, güneş ışınları (UV) ışınları, gıda katkı maddeleri, manyetik alanların çoğalması gibi insan yapımı maddelerin artması sonucunda kanser prevalansında ve ölümlerde önemli bir artış söz konusudur (Kumar vd., 1994; Madewwel, 1987).

Kanseri oluşturan nedenler çok çeşitlidir. Karmaşık ve düzensiz biyolojik olayları kapsar (Tannock vd., 2005). Evcil hayvanlarda artış gösteren tümör olgusunun, etiopatogenezisinde; virüsler, fiziksel ve kimyasal olgular, hormonlar gibi etkenlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir (Goldschmidt ve Shofer, 1992).

1.4.1. Kanser Oluşturan Temel Etkenler

İnsanlarda olduğu gibi evcil hayvanlarda da kalıtıma bağlı hastalık riski oldukça yüksektir ancak, kanser kalıttan ziyade genetik bir hastalıktır. Çünkü genlerde meydana gelen akümülatif mutasyonlardan sonra habis tümörler gelişmektedir (Mellersh vd., 2005). Başka bir deyişle kanser çoğu zaman kalıtsal değil genetik bir kusurdur (Ponder, 2001). Hücre döngüsünde düzen bozulursa, genetik hatalar artar ve malignant fenotip oluşur. Böylelikle genom değişiklikleri meydana gelmiş olur (Balmain vd., 2003). Kanser oluşumu ve gelişimini tetikleyen unsurlar çizelge 1.3'te özetlenmiştir.

Çizelge1.3. Hayvanlarda kanserin nedenleri (Withrow ve ark., 2013)

<i>Kimyasal</i>	<i>Fiziksel</i>	<i>Hormonel</i>	<i>Viral</i>
Sigara dumanı pasif içicilik	Güneş ışınları	Östrojen, Progesteron (Meme tümörleri ve Lenfoma)	Papillomavirus
Pestisitler, herbisitler, insaktisitler	Travmlar ve kronik yangı alanları	Androjen Testesteron (Perianal adenom ve Prostat kanseri)	Retrovirus
Kimyasal ve fiziksel karsinojenler	Manyetik alanlar		Feline leukemia virüs
Çevre kirliliği	Radyasyon		Feline sarkoma virüs
Siklofosamid	Asbest		Feline immunodeficiency virüs

1.5. İsimlendirme ve Sınıflandıma (Nomenklatör)

Veteriner hekimlikte, kötü huylu tümörlerin teşhis ve tedavisi oldukça komplike ve yorucu vakalar haline gelmiştir (Withrow vd., 2013). Çoğunlukla da sağaltıma direnç gösteren bir davranış sergilerler. Bu yüzden genel olarak tümör olgularının değerlendirilmesinin doğru bir şekil de yapılabilmesi için patoloğlar, sitoloğlar ile klinisyen hekimlerin ortak olarak multidisipliner çalışmaları gerekmektedir (Moulton, 1990).

Kanser vakalarının, ne durumda olduğunun tespitinde, neoplazinin tanısının konmasında, histopatolojik sınırlarının belirlenmesi için neoplazinin patolojisini iyi bir şekilde bilinmesi gerekmektedir. Böylelikle patoloğlarla birlikte çalışmak hastalığa yönelik tedavinin belirlenmesinde stratejik katkılar sağlar (Withrow vd., 2013).

Pek çok sınıflama yapılmıştır ama bunların çoğunun pratikte bir öneminin olmadığı anlaşılmıştır. İdeal bir sınıflandırma tam olarak yapılamamıştır. En yaygın sınıflandırma türü tümör hücrelerinin köken aldığı yerlerdeki hücrelere göre olan **histolojik** sınıflandırmadır (Erer ve Kıran, 1998).

İyi huylu tümörlerin isimlendirmesinde, köken aldıkları dokuların isminin sonuna **-om** veya **-oma** eki getirilir. Bağ dokusundan köken alan benign tümörlere; *fibrom*, kıkırdak dokusundan köken alanlara *kondrom*, kemik dokusundan köken alanlara *osteom* denmesi gibi. Epitel dokularında da aynı ekler getirilerek isimlendirilir ancak epitelyal tümörlerde morfoloji ön planda tutularak bu ekler sonuna eklenir. Örtücü epitelin iyi huylu tümörlerine boşluğa doğru parmak şeklinde uzamasından dolayı *papillom*, bez epitelinden oluşana *adenom*, kistik gelişmelere içeriyorsa *kistadenom*, kist boşluğuna doğru parmak şeklinde uzantı olursada *papiller kistadenom* denir (Erer ve Kıran 1998).

Kötü huylu tümörlerde, epitelyal kökenli ise **-karsinom** (carsinoma), mezankimal kökenli ise **-sarkom** (sarcoma) adı verilir. Mezankimal kökenli, bağ dokuda olursa *fibrosarkom*, kıkırdakta olursa *kondrosarkom*, yağ dokusunda olursa *liposarkom*, kemikte olursa *osteosarkom* denmektedir (Erer ve Kıran 1998).

Bazıları tümörlerde bu eklere uymayarak isimlendirilir. *Seminom*, *sinoviom*, *meningiom*, *mezotelyom*, *lenfom*, *hepatom*, *melanom* gibi. Bunlarında kötü huylu olduğunu belirtmek için maling terimi kullanılır. *Maling melanom*, *maling seminom* gibi (Erer ve Kıran 1998).

Bazı tümörler **-blastom** terimi kullanılır. Bu ek tümörün embriyonik karakterde yani ne kadar ilkel olduğunu ifade eder. Örneğin; *nefroblastom*, *hepatoblastom* gibi.

Bazı tümörler ise birden fazla farklı karakterde tümör hücresi bulundurabilir. Tek bir embriyonik yapraktan köken almışlardır (**miks tümör**). Miks durumlarında ise epitel dokusu, miyoepitel, kemik, kıkırdak dokusu iç içe olabilir. *Fibromiyalom*, *fibrokondroosteom* gibi (Erer ve Kıran 1998).

Birden fazla germ yaprağından köken alırsa *teratom*, *maling teratom* adı verilir. Organlarda tümörlerin tek (**soliter**) ya da çok sayıda (**multipl**) olabilir. Tümörlerin birden fazla olması durumunda **-tosis** eki gelir. *Papillomatosis*, *adenomatosis* gibi (Erer ve Kıran 1998) (Çizelge 1.4).

Çizelge 1.4 Bazı Tümörlerin Sınıflandırması (Erer ve Kıran,1998)

Köken aldığı doku	Benign	Malign
Mezankimal		
Bag doku	Fibrom	Fibrosarkom
Kemik	Osteom	Osteosarkom
Kıkırdak	Chondrom	Chondrosarkom
Yağ	Lipom	Liposarkom
İskelet kas	Rapdomyom	Raptomyosarkom
Düz kas	Leiomyom	Leimyosarkom
Kan damarı endoteli	Hemangiom	Hemangiosarkom
Lenf damarı endoteli	Lenfangiom	Lenfangiosarkom
Mast hücresi	Mastositom	Malign mastositom
Sinovyaller	Sinoviom	Malign sinoviom
Meninkisler	Meningiom	Malign meningiom
Mezotelyum	Mezotelyom	Malign mezotelyom
Epitel doku		
Çok katlı yassı epitel	Papillom	Yassı hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom
Bez epiteli	Adenom	Adenosarkom
Değişici epitel (idarar yolları)	Papillom, Polip	Değişici epitel karsinomu (transisyonel karsinomu)
Karaciğer	Hepatom (hepatoselüler adenom)	Hepatoselüler adenosarkom
Endokrin epitel	Adenom	Karsinom
Spermatojenik epitel	Seminom	Malign seminom
Hemopoitik doku		
Lenfositler		**Lenfom,** lenfosarkom Lenfositik lösemi
Plazma hücreleri		Plazmasitom (multiple miyelom)
Granülositler		Granülositk Lösemi (miyelogenöz lösemi)
Eritrositeler		Eritrolösemi
Monositler		Monositik lösemi
Nöroendokrin doku		
Adrenal medulla	Feokromositom	Malign feokromositom
Aortik ve karotid cisimler	Paragangliom	Malign paragangliom
Langerhans adacıkları	İnsülinom B hücreli adenom	Malign insülinom B hücre karsinomu
Nöroekroderm		
Melanositler	Melanom	Malign melanom

1.6 Kanser Hücrelerine Has Özellikler

Hanahan ve Weinberg (2000) bir kanser hücrelerinin geçirmesi gereken 6 temel mutasyon olduğunu bildirmiştir. Bir kanser hücrelerinin; (1) kendi kendine büyüme sinyali üretebilme (2) büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık (3) apoptozdan kaçma yeteneği (4) sınırsız replikasyon yeteneği (5) sürekli anjiyogenez (6) dokuları işgal etme ve metastaz yeteneği bilinen en önemli özellikleridir. Bu yeteneklere bazı ekler yapılmıştır (Withrow vd., 2004) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Kanserin özellikleri (Hanahan ve Weinberg, 2000).

1.6.1 Kanserin Moleküler Yapısı

Kanserin köken aldığı yer neresi olursa olsun moleküler temelli her zaman aynı prensiplere sahiptir. Temelinde daimen 4 adet hedef gen yatmaktadır. Bunlar büyümede rol oynayan proto-onkogenler ve onkogenler, apoptozu denetleyen genler,

büyümeyi inhibe eden tümör baskılayıcı gen, ve DNA onarımını yapan genler (Cullen vd., 2002).

Proto-onkogen ve onkogenler:

Hücresinin büyümesinde, çoğalmasında ve farklılaşmasını düzenleyip proteinleri kodlamasında görev alan ve normal hücrede bulunan gen proto-onkogen genlerdir. Mutasyon sonucunda proto-onkogenler, onkogenlere dönüşürler. Onkogen iken ürettikleri proteinlere ise ***onkoprotein*** denir (Lodish vd., 2000).

Tümör baskılayıcı genler:

Tümörler tek başına onkojenlerle değil, yanında büyüme inhibe edici-tümör baskılayıcı genlerin devredışı kalması sonucunda oluşurlar. Tümör baskılayıcı genler retinoblastoma (Rb) ile p53 genidir. Hücre döngüsünde görev alırlar ve nükleer fosfoproteinleri kodlarlar. Rb genin görevi hücre döngüsünde G1-S fazlarında kontrol noktası olmasıdır. Mutasyon sonucunda bu kontrol noktası ortadan kalkar (Akdeniz vd., 2014; Muller ve Vousden, 2014).

P53 geni; hücrede DNA hasarı meydana geldiğinde hücre döngüsünü (G1-S) durdurarak, DNA'nın onarımını veya onarımı mümkün değilse apoptozis arasında tercih yapmasını sağlayan genidir. Mutasyona uğramış p53 geni yüzünden de hasarlı DNA replike olarak ve genetik hasar yüzünden tümoral değişiklikler meydana gelir. p53 geninin sekansı kedilerde, köpeklerde ve insanlarda çok benzerlik gösterir (Cullen vd., 2002).

Apoptozisten kaçış:

Apoptozisten yani hücrenin imha edilmesini denetleyen genler, Bcl-2 gen ailesi, anti-apoptotik ve pro-apoptotik genlerdir. Anti-apoptotik olan ve onkogen gen ise bcl2'dir. Etki mekanizması bcl2, apoptojenik faktör olan sitokrom 'c yapısının mitokondriden ayrılmasını önlemek için çalışır ve apoptozom kompleks oluştururlar (Cullen vd., 2002; Yazıcı vd., 2009).

DNA onarımı:

Neoplazilerin oluşması için genetik mutasyonlar önemlidir. Bu yüzden DNA da oluşan hasarı ortadan kaldırmak için proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genler

DNA da oluşan hasarı tamir edebilmektedirler. Bu genlerde oluşan mutasyonlar sonucunda DNA da onarım olmaz ve neoplazi oluşmasına neden olurlar (Helleday vd., 2007).

Anjiyogenez:

Vücutta var olan damarlardan tomurcuk oluşturulup, yeni damar ağı yapımına anjiyogenez denir. Fizyolojik bir olaydır. Kanser hücreleri yaşamlarını devam ettirebilmeleri için normal hücreler gibi onlarda oksijen ve besinlere ihtiyaç duyarlar (Lodovico, 2007). Bir veya 2 mm boyutuna gelmemiş, yeni oluşmaya başlamış tümör dokuları difüzyon sayesinde çevre dokulardan bu ihtiyaçlarını karşılarken, 1-2 mm çapına ulaşmış büyük tümörlerde ise ihtiyaçlarını anjiyogenez sayesinde karşılarlar (Withrow vd., 2004). Anjiyogenez olmadan tümör hücreleri birkaç milimetre bile büyüyemezler (Lodovico, 2007). Yeni oluşan damarlar, tümörün oksijenini ve besin ihtiyaçlarını karşılarken aynı zamanda yapısında bulunan platelet büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörleri endotelinden salınarak tümörün büyümesine yarar sağlarlar (McGary vd., 2002; Rikhof vd., 2009).

Metastas mekanizması:

Tümör hücresinin primer odağın yanında ya da uzak bölgelere kan veya lenf yoluyla taşınarak sekonder odaklar oluşturmasına metastaz denir. Genelede metastaz yapılan organlar akciğer, karaciğer, dalak ve kemiktir dokularıdır (Lodovico, 2007).

Normalde çok hücreli organizmalarda hücreler birbirinden bağımsız yaşayamazlar. Hücreler hem birbirlerine hem de ekstraselüler matrikse bağlıdırlar, temas halindedirler. Bu hücreler bağlantılarını kaybettiklerinde ise apoptos mekanizması aktive olur ve hücrenin imha süreci başlar veya hücre kendi kendine intihar eder. Ama kanser hücreleri apoptosa uğramadan kitleden koparak kan veya lenf yoluyla yeni organlara serbestçe metastas yapabilirler, bu olaya ise anoikis (evsizlik) denir (Demirkan ve Çevik Demirkan, 2016).

Metastazın basamakları aşağıda verilmiştir;

- (1) Bir veya iki mm boyutunu geçen büyüklükte ve kötü huylu olan tümörler, anjiyogenez yoluyla kendilerine yeni damar ağı oluştururlar.

- (2) Bu damar ağının duvarları veya lenfatik sistem damarları gibi ince yapılardan çok az dirence maruz kalarak tümör hücreleri dolaşıma kolaylıkla katılabilirler.
- (3) Dolaşıma katılan hücreler normal şartlar altında hızlıca yok edilir. Ancak kanser hücreleri embolizasyon oluşturarak dokunulmaz hale gelirler ve istedikleri gibi seyahat edebilirler.
- (4) Dolaşımda canlı kalan hücreler endotelial hücrelere veya taban zarına yapışarak uzak dokuların kapiller yatağında sıkışırlar.
- (5) İnvazyon için kullandıkları mekanizmanın aynısını ekstrasvazyon içinde kullanarak damar dışına çıkarlar.
- (6) Damar dışına çıkan kanser hücreleri normal doku parankimi içine yerleşip çoğalmaya başlar ve yeni odaklar oluştururlar.

Burada invaze olan sekonder tümör odağında primerde olduğu gibi büyür gelişir ve dolaşıma katılarak yeni odaklar meydana getirebilir. Yani metastazdan metastaz gerçekleşir (Breen ve Modiano, 2005) (Çizelge 1.5).

Çizelge 1.5 Kanser hücrelerinin metastaz yolları (Erer ve Kıran 1998; Arun 2013)

<i>a.</i> İnfiltrasyon-sızma yoluyla;	Tümör hücresi infiltratif büyüme özelliğine sahip olduğundan bulunduğu organın tüm katmanlarına sızabilir burada çoğalabilirler. (Erer ve Kıran 1998).
<i>b.</i> Lenfogen-lenf damarı yoluyla;	En çok görülen metastaz türüdür (Erer ve Kıran 1998).
<i>c.</i> Retrograd-kan veya lenf damarlarının akış yönünün tersi şeklinde;	Çok seyrek görülen bir durumdur, vücuttaki dolaşımın durgunlaşması sonucu oluşabilmektedir ama hayvanlarda bu durum henüz bildirilmemiştir (Arun, 2013).
<i>d.</i> Hematojen-kan yoluyla aşılma;	En sık görülen metastaz türlerinden biridir (Erer ve Kıran 1998).
<i>e.</i> Sinir kılıfları yoluyla-nöyrolenfatik yayılma;	Tam olarak sinir lifleri arasında bulunan lenf aralıklarından yayılmadır. Bir nevi lenf yoluyla yayılmada denmektedir (Arun 2013).

Çizelge 1.5 devam

f. Değme ve baskı sonucunda;	Örneğin alt dudaktaki tümörün üst dudağa yerleşmesi gibi, tümör hücrelerinin o bölgeye taşınması ve yuvalanması için o bölgenin yaraya, çatlğa sahip olması gerekir. örneğin TVT transmissible veneral tumor) aşılama durumu (Arun 2013).
g. Kanaliküler-kanallar yoluyla yayılma;	bronş-bronşiol, idrar ve safra kanalları gibi yollarla yayılma (Erer ve Kıran 1998).
h. Transplantasyon ve implantasyon yoluyla taşınma aşılama;	Cerrahi girişimler sonucunda yayılım (Arun, 2013).

1.7 Kanserin Evrelendirilmesi

Kanserin evrelendirilmesi, primer tümörün boyutuna, tutulan bölgesel lenf nodüllerine, metastas olup olmadığına bakılarak yapılır. Solid tümörlerin prognoz ve cerrahi müdahaleler açısından evrelendirilmesi önemli yararlar sağlar (Özer, 1992; Erer ve Kıran, 2009; Demirkan ve Çevik Demirkan, 2016). Genelde TNM sistemi kullanılır (Çizelge 1,6).

T: Primer tümör **N:** Bölgesel lenf nodüllü **M:** Metastaz

Çizelge 1.6. Kanserin evrelendirilmesi (Erer ve Kıran, 1998; Özer,1992)

<i>Primer tümör (T)</i>		<i>Lenf düğümü (N)</i>		<i>Metastaz (M)</i>	
T0	Tümör yok	N0	Tümör yok	M0	Metastaz yok
T1	Tümör primer bölgede sınırlı (3 cm çapında)	N1	Bölgesel lenf düğümünde metastaz	M1	Metastaz primer odakla aynı yerde

Çizelge1.6 Devam.

T2	Tümör komşu dokulara invazyon yapmış (3- 5 cm çapında)	N2	Uzak lenf düğümlerinde metastas	M2	metastas uzak organlarda
-----------	--	-----------	---------------------------------------	-----------	--------------------------------

Evcil hayvanlarda tümörlerin görülme sıklığı bakımından sırasıyla; meme, deri, genital sistem ve orofaringeal bölgeler ilk sıralardır (Dron vd., 1976).

1.8 Tümör Tanı Yöntemleri

1.8.1 Biyopsi

Kansere yakalanmış evcil hayvanların tümörlerinin doğru teşhisi ve derecelendirilmesi gibi durumlar, uygulanacak tedaviyi etkilemektedir. Sitolojik bulgular, klinik muayaneler, radyografi görüntüleriyle birlikte kullanılması tanıya doğru bir şekilde ulaşmayı sağlar (Ehrhart vd., 2013).

Hasta olan hayvanlarda tümörün dokuyla olan durumu şekli, derecesi, isimlendirmesi önem arz etmektedir, çünkü uygulanacak olan tedavi prosedürü ona göre düzenlenecektir (Ehrhart,1998).

Biyopsi uygulaması ve histopatolojik inceleme tam teşhis koymak için şarttır. Biyopsisi alınacak bölgenin ensizyon hattı enine ve küçük olmalı aynı zamanda asepsi ve kanama odaklarına dikkat edilmelidir (Ehrhart, 1998; Ehrhart vd., 2013).

Bunun içinde tümörün doğru teşhis edilebilmesi için genelde ince iğne aspirasyonu (FNA), iğne biyopsisi (NCB), parça biyopsisi, ve acık (cerrahi) biyopsi yumuşak doku tümörleri için kullanılan aygın yöntemlerdendir (Ehrhart,1998).

Dışarıdan kolayca hissedilebilen tümörlerin teşhisinde, kitlenin baskın olduğu bölgeden el ile sabitleyerek biyopsi aletleriyle direkt olarak biyopsi alınabilir. Genelde iğne aspirasyonu veya direkt iğne biyopsisi bu şekilde uygulanabilir. İğne aspirasyonunda anestezi gerekmezken, bazı durumlarda iğne biyopsisinde ve parça biyopsisinde lokal anestezi uygulanmaktadır (Ruslander 2010).

Kemik tümörlerinde ise, Jamshidi iğnesi, Michelle trefin ve açık operatif şekilde kemik dokunun oyulup çıkartılmasına dayanır (Ehrhart, 1998; Ehrhart vd., 2013)

Her biyopsi prosedürü dikkatlice planlanmalı ve uygulanmalıdır. Çünkü bölgenin hemostaz ve yara iyileşimi dikkate alınarak, yapılacak olan cerrahi girişimlere yol gösterecektir (Ehrhart, 1998).

Açık biyopsinin avantajı daha geniş doku örneği alınmasıdır ve teşhis daha kolay konulmaktadır. Dezavantajı ise sonradan yapılacak olan cerrahi operasyonunun prosedürlerini olumsuz etki sağlayacak oluşudur. Açılan bölgede sonuçta, hematoma oluşumu, operasyon yarası, enfeksiyon riski, tümörün lokal ekimi, patolojik kırıklar gibi komplikasyonlar gelişecektir (Ehrhart, 1998; Ehrhart vd., 2013).

Floroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılması, biyopsi örneklerinin doğru yerden alınmasına yol gösterecektir (Vignoli vd., 2004).

1.8.2 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme sistemlerinin primer ve metastatik durumların tespitinde ve cerrahi planlamada çok önemli bir rolü vardır (Enneking 1983).

Radyografi gibi görüntüleme sistemleri kanserin teşhisinde de büyük bir önem teşkil etmektedir. Rutin radyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason rutin olarak kullanılmaktadır. Bazı lezyonlar proliferatif olurken bazıları daha litik olarak görüntülenebilir (Withrow vd., 2013).

Günümüze kadar yayınlanmış tüm tedavi önerileri ve prognozlar, normal radyografi sonucuna dayanmaktadır. Gelişmiş görüntüleme sistemlerinin kullanımı yaygınlaştıkça, daha net ve hızlı teşhisler konup, zamandan kazanç sağlanacaktır. Kanserin ilk evrelerinde tespit edip, tedavi şansı sunacaktır (Eberle vd., 2011).

Görüntüleme sistemleri sayesinde hastanın prognozu ve tedavi yöntemleri büyük bir şekilde de değişiklik gösterecektir. Bilgisayarlı tomografi taraması, akciğerlerdeki ince lezyonların belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (Ruslander, 2010).

MRT ile tarama sonunda neoplaziler evreleri hakkında bilgi verirken BT daha hassas sonuçlar elde etmektedir. Ayrıca insanlarda kullanılan pozitron emisyon tomografi (PET) ile de iyi ve hassas sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Schmidt 2007).

Pulmonel metastazlar da 6-8 mm çapında olana kadar radyografide tam olarak saptanamaz (Ehrhart, 1998). Bu yüzden de BT 3 boyutlu olarak vücudun diğer bölgelerinde oluşan yapı farklılıklarının tespitinde radyografiye göre daha hassastır. (Forrest, 1999).

Herhangi bir cerrahi girişimden önce toraksın 3 yönlü radyografisi çekilmeli ve metastaz yönünden değerlendirilmesi yapılmalıdır (Ruslander, 2010).

Klinik bulgular veya biyokimyasal bulgular anormal olmadıkça abdominal ultrason rutinde pek kullanılan görüntüleme sistemi değildir (Ruslander, 2010).

Günümüzde yayınlanmış tedavi önerileri ve prognozlar, normal radyografi sonucuna dayanmaktadır. Ama gelişmiş görüntü sistemlerinin kullanımı yaygınlaştıkça, daha net ve hızlı teşhisler konmaya, zamandan kazanç sağlanarak, prognoz daha da kötüleşmeden tedaviye başlama olanağı sağlanacaktır (Eberle vd., 2011).

1.9 Sağaltım

Hastanın genel durumu dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Kansere yakalanmış hastalar iyice kontrol edilip tedavi prosedürü ona göre ayarlanmalı, çünkü uzamış anestezi ve kemoterapi süreleri vücut tarafından tolere edilemeyebilir. Özellikle tedaviden önce ve sonra kardiovasküler sistem dikkatlice incelenmelidir.

Kardiyomiyopati veya herhangi bir kalp yetmezliği, özellikle sıvı diürez, anestezi veya belirli kemoterapi ajanlarının uygulaması sırasında ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Hastanın geçmişinde bu hastalıklardan biri var ise fiziksel bulgulara dayanarak elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılmalıdır (Withrow vd., 2013).

1.9.1 Cerrahi

Neoplazilerin sağaltımında cerrahi müdahaleler önemli bir yer tutmaktadır (Aiken 2003). Cerrahi işlemler; tanı amaçlı, anlık, sitoredüktif ve sağaltıma yönelik olarak uygulanabilir (Seguin, 2004).

Operasyon öncesi preoperatif muayene her zaman için yapılmalıdır. Tümör kontrolünü sağlamak için uygulanan cerrahi işlemin amacı, geniş veya radikal ensizyon yaparak hastalıklı dokudan kurtulmaktır. Örneğın, kemik dokuda bulunan tümör için Radikal eksizyon ekstraperiostal diseksiyon ile tüm ilişkili yumuşak dokularla birlikte uzaklaştırılmalıdır (Withrow vd., 2013).

1.9.2 Radyoterapi

Radyoterapinin genel amacı, iyonize radyasyon kullanılarak hedef tümör dokusunun ortadan kaldırmaktır. Bu işlem yapılırken, çevre sağlıklı dokulara minimum düzeyde zarar vererek işlem gerçekleştirilmektedir. Radyasyon üreten cihazlar ve hastaya yerleştirilen implantlar tarafından uygulanır (Özer vd., 1991; Hahn, 2002; Cherry ve Duxbury 2009).

Lokal bir şekilde uygulandığı bölgeyi hedef alarak kanser hücrelerinin büyümesini engellemek, genetik kodlamayı bozmak, kontrolsüz bölünmeyi durdurmak, neoplazileri küçültüp yok etmek, asıl amacıdır (Withrow vd., 2013).

Radyoterapinin uzun süre yüksek dozlarda kullanımına bağlı olarak, lökopeni, anemi, deride yanık, deri kanseri, kemik nekrozları, katarakt, sterilete, fetal anomaliler gibi yan etkiler görülmektedir (Withrow vd., 2013).

1.9.3 Kemoterapi

Anti-kanser ilaçlarının asıl amacı kullanılan dozda ve normal vücudun tölerans sınırını aşmadan en fazla neoplazik hücreyi yok edebilmektir (Ruslander, 2010).

Kemoterapide kullanılan ilaçların etki şekilleri hücre döngüsünü hedeflemektedir. En ok DNA replikasyonu (S fazı) ve hücrenin bölünmesi (M fazı) hedeflemektedir (Withrow vd., 2013).

1.9.3.1 Hücre Siklusu

Bölünen hücrelerde mitozdan (**M**) sonra sırasıyla, **G1** (senteze hazırlık dönemi)- **S** (DNA sentezi veya replikasyon dönemi)- **G2** (mitoza hazırlık dönemi) (interfaz) ve **M** (mitoz dönemi) şeklinde tekrarlanır. Bölünme sinyali gelmez ise **G0** durumuna girerler (Vermeulen vd., 2003).

Etki şekillerine ve kimyasal oluşumlarına göre kemoterapik ilaçlar birkaç alt başlıkta toplanmaktadır (Espinosa vd., 2003) (izelge 2.2).

1. Alkiller ajanlar
2. Anti-tümör antibiyotikleri
3. Antimetabolitler
4. Antimikrotubuller ajanlar
5. Topoizomeraz İnhibitörler
6. Steroidler
7. Diğerleri

Çizelge 2.2; Kemoterapötik ajanlar ve etki mekanizmaları

Sınıf/Etki Mekanizması	Kemoterapötik ajanlar
Alkilleyici Ajanlar	
Hücre siklusuna etki etmek yerine DNA'nın çift sarmalını parçalarlar; RNA, protein ve DNA sentezini engellerler. (Can, 2005)	Busulfa, Cisplatin, Chorambucil, Carboplatin, Ifosfamide Melphala, Thiotepa
Antimetabolitler	
Hücresinin S fazına etki ederler. DNA'nın sarmalını kırarak ve ya prematür zinciri sonlandırarak DNA sentezi için gerekli enzimin üretimini engellerler (Can 2005).	Cytarabine, capecitabine, Gemcitabine, Methotrexate, 5-Azacytidine 5-fluorouracil, floxuridine 6-mercaptopurine 6-Thiuganine
Anti-tümör Antibiyotikler	
Hücre siklusuna değil; nükleik asid sentezini ve görevini değiştirerek RNA ve DNA sentezini engellerler (Can, 2005).	Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin, Mitomycin C, Mitoxantrone, Plicamycine
Antimikrotübüller	
Hücre bölünmesinde kritik rol oynayan mikrotübüllerin polimerizasyonunu veya depolimerizasyonuyla etkileşime giren bir etki mekanizması vardır (Withrow vd., 2013).	Taksanlar; Paclitaxel, Docetaxel Vinca Alkaloidleri; Vinblastine ve Vincristine
Topoizomeraz İnhibitörleri	
Replikasyon ve transkripsiyon için DNA zincirinin bağlanması ve çözülmesinde rol alan tip-I ve tip-II topoizomeraz enzimini ihibe ederler (Withrow vd., 2013).	Veteriner onkolojisinde kullanılan tip-II inhibitörlerinin başında Antrasiklinler, Etoposid, Teniposididir. İnsan hekimliğinde kullanılan tip-I inhibitörleri veteriner hekimliğinde çok az kullanıldığından Kamptotesin.
Hormonlar	
Tümöre doğrudan etki eden ya da tümörün besleyen vücut hormonlarını baskılar (Can 2005).	Androjen, östrojen, kortikosteroidler, progestiler, östrojen antagonistleri
<i>Diğerleri:</i>	Platinum; Carboplatin ve Cisplatin Hidroksiüre L-Asparaginaz

Kliniklerde yaygın olarak kullanılan ve kemoterapik ajan olan cisplatin, DNA zincirinin arasına bağlanıp protein sentezini inhibe eden ağır metal birleşiktir. Hücre döngüsü spesifik değildir. Sadece kanser hücrelerini değil vücuttaki normal hücreleri de etkilemektedir. Uygulamadan sonra, hızla plazma proteinlerine bağlanır ve idrar yoluyla dışarıya atılmaktadır (Withrow vd., 2013).

Kliniklerde rutin olarak kullanılan cisplatin ve doksorubicin gibi kemoterapik ilaçlar birçok yan etkiye sahiptir. Özellikle cisplatin uygulamalarında başta böbrek tahribatı, şiddetli bulantı-kusma, iştahsızlık ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkiler görülmektedir. Doksorubicin yan etkileri ise kemik iliğinde baskılanma, bulantı-kusma, kardiyak toksisiteye neden olarak kanın damarlarından dışarı sızmasında neden olarak dokularda büyük bir tahribata yol açarlar (Demirkan ve Korkmaz, 2015).

Cisplatin oldukça emetojeniktir, hastalar genellikle uygulamadan itibaren 1 ila 4 saat içerisinde kusarlar. Cisplatin uygulanmadan önce her zaman bir antiemetik (örn., Tek ajan veya kombinasyon butorfanol, proklorperazin, metoklopramid, ondansetron veya dolasetron) kullanılmalıdır. Cisplatin de nefrotoksiktir ve daima % 0.9 salin kaynaklı diürez ile eşzamanlı olarak verilmelidir. Cisplatin, kedilerde ölümcül bir akciğer ödemeine neden olur ve bu nedenle bu türdeki herhangi bir dozajda sistemik olarak kullanılamaz (Withrow vd., 2013).

Böbrek fonksiyonlarına da cisplatin uygulamadan önce bakılmalıdır. En az bir veritabanı tam kan sayımı, biyokimya analizine, idrar tahliline bakılmalıdır (Withrow vd., 2013).

1.9.4 İmmunoterapi

Neoplazilerin tedavisinde ne kadar da cerrahi ve ışın tedavisi yöntemleri kullanılarak ciddi başarılar elde edilse de, hücre kalıntıları ve metastaz durumu yeniden ciddi sorunlara yol açmaktadır. Böyle durumlara düşmemek için bu tedavi yöntemlerin yanında kemoterapi kombine şekilde kullanılmaktadır. Bu kullanılan

kombine tedavi kanser hücrelerine zararlı etkileri olsa da aynı zamanda sağlıklı vücut hücrelerinin de etkilenmekte ve zarar vermektedir. Bu yüzden, bireysel özelliğe sahip, neoplazilere özel olarak oluşturulmuş tedavilere olan talep giderek artmaktadır (Wayteck vd., 2014).

Tümöre karşı cevap dışarıdan verilecek olan immünoterapik maddeler sayesinde oluşabilir ya da vücudun kendi hücreleri ile bu mekanizma aktive edilebilmektedir (Arslan, 2010). Örneğin; t lenfositler, b lenfositler makrofajlar, natural killer hücreler ve dendritik hücreler gibi araçlarla tümörlerin ortadan kaldırılmasını sağlarlar. Neoplazilere karşı kullanılan bu mekanizma kemoterapötiklere nazaran doğrudan kanser hücrelerine yöneliktir (Arslan, 2010).

İmmünoterapi başlıca 4 yöntemle kullanılır;

1. Monoklonal antikolarlar
2. Adoptif immünoterapi
3. Aşılar
4. Sitokinler

1.9.5 Alternatif Sağlık Yöntemleri

Kanser hastalığını önlemek ve tedavi etmek için yeni stratejik tedavi yöntemleri planlanması gerekmektedir. Birden fazla araştırmada, kanser hastalarında yaygın olarak otlar veya bitkisel ürün kullanımı bildirilmiştir (Safazadeh vd., 2014).

En yaygın tedavi yöntemi olarak kabul edilen cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi; her zaman yararlı olmamakla birlikte yan etkileri fazladır bu yüzden klinik sonuçları kabul edilemez düzeydedir (Qi vd., 2010; Yang vd., 2012). Bu nedenle yeni bir yaklaşım elde etmek, kanser tedavisinde sonuçlarını iyileştirmek için immüno farmakolojik tedavi yöntemlerinin araştırılması önem arz etmektedir (Azadmehr vd., 2011).

Bilim adamlarının kanser tedavisi ile ilgili çalışmaları, ideal ilacın normal hücreler için etkisiz veya minimal düzeyde etkili olmasına odaklanmıştır (Gümüshan, 2002). Bu yüzden, doğal kaynakların kullanımının kanserin kontrolü ve programlı bir

şekilde yok edilmesini için büyük bir değeri olduğu düşünülmektedir (Suffiness ve Pezzuto, 1991). Bitkilerden elde edilen ekstraktların düşük toksisitesi ve yüksek tıbbi etkinliği nedeniyle artan bir eğilim vardır (Ozaslan vd., 2011).

Bitkisel ilaçlar ilk çağlardan günümüze kadar hatta modern ilaçlardan bile daha önce gelen süreçte tedavi amaçlı bitkilerin direkt ya da özlerinin çıkartılarak kullanılmasını kapsamaktadır. Günümüzde halen daha bu tedavi yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Pal ve Shukla, 2003).

Bitki preparatlarının tıpta kullanımının, insanlar arasında büyük bir tarihi mirası vardır. Mikroorganizmalardan elde edilen *daktinomisin* ve *doksorubisin* gibi çok sayıda etkili anti-kanser ajanı ve son yıllarda sıkça kullanılan bitkilerden *vinblastin*, *irinotekan*, *topotekan*, *vinkristin* ve *taksanlar* doğadan elde edilmektedir. Birkaç bitkinin, farklı yollarda bağışıklık sistemini uyardığı kanıtlanmıştır. Ek olarak, spesifik, hücrel ve humoral immün tepkileri arttırdığı da gösterilmiştir (Bhakuni vd., 1969).

1.10 Ehrlich Asit Karsinomu

Üç yüzyıllık dönem boyunca kanser araştırmaları önemle devam etmektedir. Özellikle kimyasal karsinojenler sayesinde spontan gelişen veya transplante şeklinde uygulanan karsinojenler deneysel modellerin oluşturulmasında kullanılmıştır (Zeybek 2013).

Kanserle ilgili yapılan modellemelerde, kendiliğinden ve indüklenmiş tümörlerin kullanımı, transplante edilebilen tümörlere nazaran daha az tercih edilmektedir. Çünkü kendiliğinden ve indüklenmiş kanser oluşturma modellemelerinde, çok fazla deney hayvanına ve kanserin oluşabilmesi için uzun bir zamana ihtiyaç vardır. Bu durumdan dolayı araştırmacılar pek tercih etmemektedir. Bunların yerine daha çok transplante edilebilen tümörleri kullanmaktadırlar (Zeybek 1996).

Kanser modelleme amacıyla kullanılan deneysel tümörler büyük bir öneme sahip olup en yaygın olarak kullanılan deneysel tümör ise Ehrlich asites karsinomu'dur (EAK) (Aktaş, 1996; Taşkin, 2002).

Transplante edilebilen EAK; ilk olarak dişi farelerde spontan gelişen meme kanseri (*adenokarsinoması*) olarak ortaya çıkmış, daha sonra Ehrlich ve Apolant (1905), bu elde etmiş oldukları tümörlü dokuyu, deri altına naklederek fareden fareye aktarmayı başarmışlardır. Böylece ilk defa deneysel bir tümör modeli olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1932 yılında Loewenthal ve Jahn (1932), farenin peritonunda sıvı formuyla birlikte elde etmiş ve "*Ehrlich assites carcinoma*" olarak adlandırmışlardır (Taşkın, 2002). İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra 1948'den itibaren EAK hücreleri tüm dünyadaki araştırma enstitülerinde hızla yayılmıştır. Lettre ve arkadaşları (1972) yaptıkları çalışmalarla sadece bu tümörün yakalanmasını değil aynı zamanda kalitatif ve kantitatif kanser araştırmalarına uygun test sistemine dönüştürülmesini sağlamış olup, elde edilen Ehrlich asit formunun, kanser araştırmalarında sıklıkla tercih edilmesini sağlamışlardır (Klein, 1951).

EAK, farklılaşmamış bir karsinom olarak adlandırılır ve başlangıçta hiperdiploiddir. Yüksek transplantasyon kabiliyetine sahiptir, regresyonsuzdur, hızlı proliferasyona uğrarlar, % 100 maligniteye sahiptir ve kısa sürede ölümle sonuçlanır. Ayrıca tümöre özgü transplantasyon antijenine (TÖTA) sahip değildirler (Kaleoğlu ve İşli, 1977). Uygulama yerlerine göre iki forma sahiptirler. Bunlar subkutan uygulama sonucu "*Solid form*", periton içine enjeksiyonu sonucunda "*Asit formu*" oluşmaktadır (Zeybek, 2013).

İntraperitoneal dağılımında biriken asites bir kez oluştuğunda, prognoz kötü seyirlidir ve ölümle sonuçlanmaktadır. Parasentez hastanın semptomlarını azaltmak için uygulanabilir ama hastanın genel durumundaki zayıflığına bağlı olarak anti-tümör ilaçlar kullanılmadığı sürece asit birikimi çok hızlı bir şekilde geri oluşacaktır (Mycek, 1998).

Tümör hücrelerinin periton boşluğuna enjekte edilmesinden sonra proliferen olan neoplastik hücreleri içeren efüzyon, "*asit*" olarak adlandırılır. Tekrarlayan pasajlamalarda tümör virülansı artarken, bu tür tümörlerin çoğalma oranı kademeli olarak artmaktadır. Hücreler serbest büyüme kontrol mekanizmalarına sahip olup, hetero-transplantabilite kazanırlar, sonunda asit formuna dönüşürken farklılaşma yavaş yavaş ortadan kalkar (Kaleoğlu ve İşli, 1977). EAK hücreleri, farelerin periton boşluğunda süspansiyon halinde büyür ve in vitro sentetik yüzeye yapışmazlar

(Vinuela vd., 1991; Lazebnik vd., 1991; Song vd., 1993; Aktaş, 1996). Farelerde enjeksiyondan sonra canlı ortamında 4 veya 6 gün sonra asit sıvısı oluşur ve toplam 5 veya 12 cc asit sıvısı birikir (Gümüşhan, 2002). Metastatik özelliğe sahiptirler, tedavi uygulanmadığı zaman 7-8 gün içinde ölümler gerçekleşir (Zeybek, 2013).

Peritondan çekilen asit sıvısı içeriği genelde beyaz- gri bazen de eritrosit yoğunluğu nedeniyle pembe-kırmızı renkte görülebilmektedir. 0.1 cc'lik bir asit sıvısında yaklaşık olarak 10 milyon neoplastik hücre görülebilmektedir (Aktaş, 1996; Kaleoğlu ve İşli, 1977).

Farelerin periton boşluğuna aşılamanın ardından, EAK hücreleri iki fazda büyür. Bu iki aşama şunlardır: hücre sayısının katlanarak arttığı bir çoğalma fazı ve ardından birkaç hücrenin neredeyse sabit kaldığı plato - dinlenme fazıdır (Tannock, 1969; Skog vd., 1990; Grune vd., 1992; Song vd., 1993; Siems vd., 1993).

Yapılan çeşitli çalışmalar, i.p (intra peritoneal) 3 x 10⁶ EAK hücre transplantasyonunu takiben, hücre sayısının 9. günde üssel olarak arttığını ve 9. ve 10. günden itibaren üslü fazdan plato fazına geçtiği tespit edilmiştir (Öner, 1985; Bulan, 1990; Altun, 1996).

Başka bir çalışmada, EAK hücrelerinin çoğalma hızı 4 aşamada karakterize edilmiştir. Bu aşamalar şunlardır: 107 tümör hücresi transplantasyonunu takiben 4 veya 5 günlük bir logaritmik faz i.p; 5. ila 13. günde hücre sayısının hemen hemen sabit kaldığı bir plato fazı; 13. ila 15. günde geçici bir çoğalma fazı ve 15. ila 18. günde ikinci bir plato fazıdır (Szikla vd., 1981).

EAK'nin homojen serbest tümör hücreleri içermesi ve bunların bir şekilde diğer farelere kantitatif şekilde nakil edilmesine olanak sağlamaktadır. Ehrlich asites karsinomu (EAK) transplante edilebilen bir karsinom türüdür. Farelere özgü oluşundan (Zeybek 1996) dolayı, çalışmaları hızlı değerlendirme ve izleme açısından kolaylık sunmaktadır (Köken, 2014). Farklılaşmanın az olması ve hızlı çoğalması nedeniyle EAK kemoterapiye en duyarlı olan insan tümörleri ile benzerlik göstermektedir (Klein, 1951).

Çok sayıda floristik çalışma olmasına rağmen, 250.000 kompleks bitki türünün yaklaşık % 10'u sadece kimyasal ve farmakolojik alanlarında araştırılmıştır (Cragg ve Newmann, 1999).

Bilim adamlarının kanser tedavisi ile ilgili çalışmaları, ideal ilacın normal hücreler için etkisiz veya minimal düzeyde etkili olmasına odaklanmıştır (Gümüştan, 2002). Bu noktada, doğal kaynakların kullanımının kanser kontrolü ve programların yıkımı için büyük bir değeri olduğu düşünülmektedir (Suffiness ve Pezzuto, 1991).

Ayrıca, bu bitkilerden elde edilen ekstraktların düşük toksisitesi ve yüksek tıbbi etkinliği nedeniyle bitkisel ilaçlar için artan bir eğilim vardır (Özaslan vd., 2011).

Bazı araştırmacılar bazı bitki özlerinin EAK'ye karşı etkili olduğunu da bildirmiştir (Özaslan vd., 2007; 2009a; 2009b; Cragg ve Newmann, 1999).

1.11 *Myrtus Communis* (Murt)

Latince adlandırılması *Myrtus communis*, Türkçe adlandırılması ise; *murt*, *mersin* ve *hambes* olarak bilinen bu bitki türü; çam ormanlarında ve nehir kenarlarında özellikle Türkiye'nin Toros dağlarında, deniz seviyesinden 500-600 metre rakım yükseklikte yetişir. Genellikle kısa boylu 1-5 metreyi geçmeyen uzunlukta, *myrtaceae* familyasında ait bir çalı türüdür. (Karamanoğlu, 1972; Davis 1982; Akgül ve Bayrak, 1989; Boelens ve Jimenez, 1992; Akgül, 1993; Oğuz, 1994 ; Özek ve ark., 2000; Aydın ve Özcan, 2007; Avcı ve Bayram 2008).

Latince isimlendirmesinde tam anlamı "*Gruplar halinde yetişen adi bitki*"dir. (Kirtikar ve Basu, 1988; Stuart, 1994).

Yaklaşık 1-5 metre yüksekliğe kadar büyüeyebilen bu çalı, her mevsim yeşilliğini korumaktadır. Yaprakları oval ve mızrak şeklinde, 2-5 cm uzunluğunda pürüzsüz, sert, nokta benzeri glandüler yapıya sahiptir. Ezildikten sonra, ortama hassas-aramotik kendine has bir koku salarlar (Davis, 1982).

Çiçekleri beyaz renkte olup yıldız biçimindedir. 5 adet çanak yaprağı ve beş adet taç yaprağının tam ortasında beyaz püsküllü üreme organları mevcuttur. Haziran ayından eylül ayına kadar çiçekleri görülebilmektedir (Davis, 1982).

Meyveleri ise Ağustos ayından sonra olgunlaşmaya başlar ve kasım ayında tam olgunlaşır Genelde mavimsi- siyah renkte olurlar. Nadiren beyaz veya sarı renkte de görülebilirler. Şekilleri ise *elipsi*dir (Davis, 1982).

Tarih boyunca, mersin çiçeğinin güzelliği, yenebilir olan meyveleri, tatlı-kendine has kokusu ve tıbbi özellikleri yüzünden yetiştği bölgedeki insanları kendine çekmeyi başarmıştır (Özkan ve Güray., 2009).

Eski mısır tıbbi metinlerinde murt ağacından elde edilen maddeleri kullanarak, idrar yolu enfeksiyonlarında, çeşitli ağrılara da, mide ekşimesine, şişkinlikte, uzuvların sertliğinde, öksürükte ve göğüsteki mukusun giderilmesinde kullanıldığına dair geniş bir bilgiye ulaşılmaktadır. Kıpta (eski mısırlıların geldiği yer ilk mısırlılar) tıbbın da ise mersin esans yağı, sedef otu ve birkaç mineral ile birlikte elde edilen karışımı cilde veya yaralı bölgeye uygulanması reçete edilmiştir (Manniche, 1999).

6.yy Amide (modern Türkiye’de bulunan Diyarbakır şehri) Bizans doktoru Aetios, kan tükürme hastalıklarında murt, safran, güller ve benzeri bitkileri karıştırıp afyon bazlı hap şeklinde kullandığına dair kanıtlara ulaşılmıştır (Keyser ve Irby-Massie 2008).

Kırk yıl boyunca Osmanlı imparatorluğunda ve komşu topraklarda seyahat eden ünlü Osmanlı gezgini Evliya Çelebi (1611-1682), ormanlara ve ağaçlara özel bir ilgi göstermiş olup, Ege bölgesinden bahsederken mersin ve defne ağaçlarının öneminden ayrıca bahsetmiştir (Beytop, 2004).

Geleneksel olarak antiseptik, dezenfektan ve hipoglisemik ajan olarak kullanılmıştır (Elfallah vd., 1984). Halk hekimliğinde ise yaprakları ve meyveleri kaynatılıp özünü çıkartılarak tüketilmiştir. Genelde iştah açıcı olarak, mide ülserlerinden, antihelmintik ve harici olarak yara iyileşmelerinde, antimikrobiyel olarak da kullanılmıştır. Halen daha öksürükte, hipoglasemide ve ağız hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1984; Duke, 1988; Twaij vd., 1989; Oğur, 1994; Özek vd., 2000).

Meyveleri özellikle tanen bakımından zengindir ve güçlü bir büzdürücü etkiye sahiptirler. Ayrıca biber yerine çeşni olarak da kullanılmaktadır (Canhoto vd., 1998).

1.11.1 Tıbbi Kullanımı

Meyvelerin özellikleri; ishal, dizanteri, internal ülserasyon, romatizma, ayak ülserleri, foetid ülserler, aft, derin ülserler, saç dökülmesi, hemorajiler, lökore akıntısı, gevşek vajinal duvar, bronşit, melena (malaena), rinitis, rectitis, konjiktivitis, hemoroid, yanıklar, idrar yolu enfeksiyonlarında, öksürük, burun kanamalarında (epistaksis), kulak ağrılarında, diş ağrılarında, baş ağrısında, çarpıntılarda, kulak akıntısında, burkulmalarda, kırıklarda, ateş, polidipsi, idrar yapımı sırasında yanma hissi, akrep sokması, kepek, tende koyulaşmalarda (melasma cholasma), menoraji durumunda, kanlı öksürük, rahim sarkması, rektal prolapsus, göz ülserleri, ağız kokusu, kafa ülserleri, kusmalarda, iltihaplanmalarda, ve mide ülserleri gibi bir çok alanda kullanıldığı görülmektedir (Kabiruddin vd., 1951; Chopra vd., 1956; Diaz ve Abeger, 1986; Ambasta ve Ramchandran, 1986; Chandpuri, 1988; Kirtikar ve Basu, 1988; Nadkar, 1989; Baitar vd., 1999; Yadegarinia vd., 2006).

Yaprakları ise; epilepsi, mide hasarları, hazımsızlık, böbrek hastalıklarında, romatizmada, aftlarda, pulmoner hastalıklarda, hemoroidlerde, dudak yaralarında, intertrigo, cilt yaralarında, ülserlerde, somatit, sinüzitlerde, uterus prolapsusunda, internal ülserler, hemorajilerde, iltihaplarda, ishallerde, saç dökümlerinde, yanıklarda, uçuklarda (herpes), çarpıntılarda, menoroji (menstruasyon döneminde fazla kanama), kronik bronşit, apselerde, burkulmalarda, terlemelerde, kronik nezlede kullanılmaktadır (Sastri 1962; Chopra vd., 1962; Eds-Satyavati, 1976; Agarwal, 1986; Kirtikar ve Basu, 1988; Nadkarni, 1989; Mitra, 1998; Baitar ZI, 1999; Trease ve Evans, 2006; Yadegarinia vd., 2006).

Kökte ise; antibakteriyel özelliğe sahip maddelerin olduğu bildirilmiştir (Agarwal 1986).

1.11.2 Farmo-Kimyasal Birleşimi

Meyvelerinde; sitrik asit, malk asit, tanen, bitkisel yağlar, şeker, flavonoidler, antsiyanin arabinositler, antsiyanin glukozitler, keamferol, kuersetin, mirisetin 3, 3-di-galaktosit, mirisetin 3-di-o-galaktosit, mirisetin 3 rutionsid, aesculini, scopletin, kafeik asit, myrisetin 3-o-rhamnosit, esculatin-6-oglukozit veya esculin, hespratin 7-o-rhamnoglukosit veya hesperidin, hesperetin-2-o-methylchalcone-4-orhamnoglukosit bulunmaktadır (Sastri, 1962; Hinou, 1988; Nadkarni, 1989; Martín, 1999).

Yapraklar; tanenler, flavonoidler, kumarinler, myrtucommulone A & B, semimrtucommulone, galloil-glukozitler, ellagitanninler, galloil-kinik asitler, kafeik, gallik ve ellagik asitleri içerir (Rastogi ve Mehrotra 1990; Romani vd., 1999; Feişt, 2005).

Gövdesinde; yapılan bir çalışmada gövdenin petrol eteri ekstresinde içersindeyken tespit edilen bileşikler; hegzasonat, oktakosanol ve betasitositerdir (Erciyas E., 1984).

Kökler; tanenler, alkaloidler, glikozitler, indirgen şekerler, sabit yağ, gallik asitler, fenolik asitler, quercetin ve patuletin varlığı tespit edilmiştir (Eds-Satyavati vd., 1976; Diaz, 1986; Ambasta ve Ramchandran 1986; Diaz ve Abeger, 1987).

1.11.3 Farmakolojik Etkileri;

Antimikrobiyal etki; *M.communis*'in metanolik ekstratın bazı gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*) ve bazı gram negatif (*E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Campylobacter jejuni*) bakteriler üzerine aktivitesi değerlendirilmiş olup bahsi geçen tüm bakterilerde (*C.jejuni* hariç) büyümesini inhibe ettiği ortaya çıkarılmıştır (Mansouri vd., 2001).

Bordetella bronchiseptica, *M.luteus* ve *Klepsiella pneumonia* ya karşı anti-bakteriyel olarak aktivite sergilerken, *Serratia Marcescens*'e karşı bir aktivitesi olmadığı başka bir çalışmada ortaya çıkarılmıştır (Bonjar, 2004).

Gortzi vd. (2008) yapmış olduğu bir çalışmada da mersin ekstratının kapsüllü hali ve kapsülsüz hali karşılaştırılmasında antimikrobiyal –antibakteriyel aktivitesi incelenmiş olup, kapsüllenmiş halinde antimikrobiyel aktivitesinin daha da güçlendiği tespit edilmiştir (P<0,05). Genel olarak gram pozitif bakteriler düşük dirençlilik gösterirken *L.monocytogenes* ve *Candida Albicans* daha yüksek direç göstermiştir.

Gündüz vd. (2009) yapmış oldukları çalışmada, mersin yaprağından elde edilen yağın, *Salmonella typhimurium*'un Nalidiksine asite dirençli olan suşuna karşı inhibe edici özelliği olduğunu kanıtlamışlardır ve Bu nedenle meyve ve sebzelerin özellikle organik ürünlerin dezenfeksiyonu için klor veya diğer sentetik dezenfektanlara karşı alternatif olarak kullanılabileceğini önermektedirler.

Mersin ayrıca *Peanibacillus larvae* karşı invitro ortamda büyüme- inhibitör etkisi göstermiştir (P.larvae; bal arılarının Amerikan yavru çürüğü hastalığına neden olmaktadır). Yetişkin bal Arılarında düşük toksisite gösterdiği ve ucuz yollu oluşunun bu hastalığın tedavisinde kullanılacak bir yol olarak gösterilmiştir (Flesar vd., 2010).

Murtun içinde bulunan yüksek oranda *Monoterpen hidrokarbon* içeriği , A-pipen, limone, okaliptol, ve terpineol gibi yapıların güçlü antimikrobiyal aktiviteye katkı sağladığı görülmüştür (Owlia vd., 2010; Djenanevd., 2011; Djenane vd., 2011; Akin vd., 2012).

Ayrıca, mersin esansiyel yağında bulunun bileşenlerinin önemli bir özelliğinde bakteriyel hücre zarının lipitlerinin içine nüfuz ederek hücre yapısını bozan hidrofobik yapıları olduğu bildirilmiştir (Owlia vd., 2010).

Anti inflamatuvar etki; Deney hayvanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışma modellerinde *M. communis* esansiyel yağların antienflamatuvar özellikleri olduğu kanıtlanmıştır (Rossi vd., 2009; Hosseinzadeh vd., 2011; Maxia vd., 2011; Amira vd., 2012).

Yapraklarında bulunan MC (myrtucommulone) ve S-MC, siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenazın invitro ve invivo çalışmalarında doğrudan inhibe ederek eikosanoidlerin biyosentezini güçlü bir şekilde baskılamaktadır. Ayrıca, G proteinlerin sinyal yoluna aracılık ettiği polimorfonükleer lökositlerde kalsiyumun mobilizasyonunu önler ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, enflamatuvar sürecini başlamasını ve sürdürülmesi için gerekli olan elastaz salınımını da baskılamaktadır (Feißt vd., 2005).

Antioksidatif etki; Oksidatif stres, çok sayıda hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Romani vd., 2004).

1-difenil-2-pikrilhidrazil ve ferrik indirgeyici antioksidan güç tahlilleri ile ölçüldüğünde mersin ekstraktlarının önemli anti-oksidan kapasitesi olduğu gözlenmiştir (Gardeli vd., 2008, Tuberoso vd., 2010).

Mersin meyvelerinin özlerinden, termal (140°C) kolesterol düşürülmesi, Cu²⁺-mediated (aracılığı ile) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyon deneylerinde koruyucu etki göstermiş olup, çoklu doymamış yağ asitlerine ve kolesterolü inhibe ederek azalmasını sağlamıştır. Ayrıca anti-radikal veya anti-oksidan aktivitesi, toplam fenollerin miktarı ile önemli ölçüde bağlantıya sahiptir (Amensour vd., 2009; Tuberoso vd., 2010; Tuberoso vd., 2013).

Mersin esansiyel yağlarının kullanımının, özellikle nar çekirdeği, haşhaş, üzüm ve keten tohumu yağlarında oksidatif stabiliteyi ve viskozitelerinin arttırdığı bildirildiği için yenebilir yağların korunmasında faydalı olduğu kanıtlanmıştır (İnan vd., 2012).

Anti mutajenik etki; Murt anti-mutajenik özellikleri, reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılmasında bakteriyel bir tür olan E.coli oxyR mutant IC202'de spontan ve t-BOOH ile indüklenen mutajenez karşı değerlendirilmiştir (Mimica-Dukić vd., 2010).

Murt esansiyel yağı bulunması durumunda, spontan mutajenez sadece az bir miktarda azalma göstermiştir (test edilen en yüksek konsantrasyonda %13'e kadar azalmıştır) (Mimica-Dukić vd., 2010).

Bununla birlikte, oksidatif mutajeni uygularken, konsantrasyona bağılı olarak test edilen en yüksek yoğunlukta (%28) istatistiksel olarak daha yüksek mutajenez de azalmasını ifade etmektedir. T-BOOH ile indüklenen mutajenezin baskılanmasının murtdan elde edilen esansiyel yağların DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) temizleme de ilişkili olduğu görülmüştür (Mimica-Dukić vd., 2010).

Murtun yapraklarından elde edilen mirsetin-3-o-galaktosid ve mirisetin-3-o-ramnosid'in, SOS kromotest (bakteriyel, DNA'ya zarar veren ajanların genotoksik potansiyelini saptamak için uygulanan bir testtir) ve Comet testi kullanılarak değerlendirildiğinde, her iki bileşik de nifuroksazide, aflatoksin-B1 ve H₂O₂ neden olduğu mutajeniteye karşı inhibe edici bir aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Hayder vd., 2008).

Kanser hücrelerine etkisi; Murtun yapraklarında bulunan MC, farklı kanser hücre hatlarını (EC50 3-8 µM) indükleyerek hücreyi apoptosize sürüklemiştir (Tretiakova vd., 2008).

Bu etkiye caspase-3 -8 ve -9'un aktivasyonu, poli ADP-riboz polimerazın bölünmesi, sitozole nükleozomların salınması ve DNA fragmentasyonunu neden olduğu görülmüştür. İnsanda bulunan T-lenfositlerinin ölümsüzleştirilmiş bir çizgisi olan ve caspase-9 içermeyen Jurkat hücreleri MC'nin neden olduğu hücre ölümüne dirençli olduğu da ortaya çıkartılmıştır (Tretiakova vd., 2008).

Diğer etkileri;

İnsektisit; Murtta bulunan lineol, a-pinene ve linalool gibi kimyasal bileşenlerin özellikle esansiyel yağlarında bolca bulunduğu ve insektisitlere karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Özellikle vücut bitleri ve yavrularına karşı bir etkisi olduğu tespit edilmiştir (Gautheir vd., 1988).

Kolestrol ve LDL; Mersin meyveleri özlerinde bulunan kimyasal birleşikler, Cu²⁺-mediated (aracılığı ile) LDL oksidasyon deneylerinde koruyucu etki göstermiş olup çoklu doymamış yağ asitlerine ve kolesterolü inhibe ederek azalmasını sağlamıştır (Amensour vd., 2009; Tuberoso vd., 2010; Tuberoso vd., 2013).

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada murtta bulunan semimyrtocommulone ve myrtocommulone-A bileşenleri oksidatif bir durumda LDL ye karşı etkili

koruyuculuk sağladığı gösterilmiş olup poliansatüre yağ asitleri ve kolesterolun kontrol altına alınması bakımından önemli bir yapıya sahip olduğu kanıtlanmıştır (Rose vd., 2008).

Antidiyabetik özelliği; Murtun yapraklarından elde edilen esansiyel yağlar, tip-2 diyabet hastalarında kandaki glikoz seviyesinde azalma sağlaması için kullanılması önerilmektedir. Hipoglisemik etki göstermesine rağmen diyabetik evcil hayvanlarda düşük (hafif) hipotrigliseridemik durum da görülebilmektedir (Sepici vd., 2004).

Fahmin vd., (2009) yapmış olduğu bir çalışmada murtun yapraklarından elde edilmiş fenolik yapıların, deneysel olarak streptozotosin kullanılarak diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda etkisi incelenmiştir, çalışma sonucunda kullanılan fenolik yapıların 800mg/kg uygulanma sonucunda antihiperglisemik durum oluşturabileceği gösterilmiştir.

Narkotik analjezik yapısı; Murtun sulu ekstresinin narkotik analjezik aktivitesinin bir tarama sonucunda önemli derecede olduğu ortaya konulmuştur (Twaij ve El-Jalil 2009).

Kronik (tekrarlayan) afyöz stomatite tedavi özelliği; Murtun ülserlerin üzerine etkili olduğu Babae vd., (2010) yaptığı çalışmalarla ortaya konmuştur. Hastalıklı görülen bölgenin boyutunun küçülmesine, ağrının azalmasına, yangının ve sızıntıların azalmasını sağladığını tespit etmişlerdir. Bu hastalıktan sürekli şikayetçi olan hastaların yaşam kalitesini arttırmak için sürekli kullanılması gerektiği önerilmiştir.

Anti-ülser özelliği; yapılan bir çalışmada, mide ülseri için kurutulmuş murt meyvelerinin wistar sıçanlarında etanol, indometasin ve pilorik ligosyanla indüklenen modellere karşı koruyucu etkisi araştırmıştır. Ülser oluşturulmadan önce hayvanlara iki doz sulu ekstrakt ve metaolik ekstrakt içirilmiştir. Parametre olarak deneyin değerlendirilmesinde ülserin indeksi, mide suyunun hacmi, gastrik pH, toplam asitlik, gastrik duvar mukuslu yapısı ve histopatolojik açıdan incelenmiştir. Hem sulu hemde metanolik ekstraktların dozları, önemli bir gastroprotektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Sümbül vd., 2010).

1.11.4 Yan Etki ve Toksikite

Belirlenmiş terapötik dozajların alımı sonucunda sağlığı tehdit eden yan etkileri bildirilmemiştir. Ama bununla birlikte nadir de olsa mersin esansiyel yağların tedavi amacıyla kullanılması sonucunda bulantı, kusma ve ishale yol açabileceği bildirilmiştir. Glottal spazmı, astım benzeri ataklar ve hatta solunum yetmezliğini tetikleme olasılığından dolayı bebeklerde hatta küçük çocuklarda uçucu yağ içeren preparatların kullanılmaması gerekmektedir (Sumbul vd., 2000).

Murt yağının aşırı dozlarda alınması sonucunda içerisinde (10 g morethan), yüksek miktarlarda cineole nedeniyle hayatı tehdit eden zehirlenmelere yol açabilmektedir. Özellikle doz aşımı sonucunda kan basıncında azalma, dolaşım bozuklukları, kollaplara, hatta solunum yetmezliği gibi semptomlar bir arada görülmektedir (Sumbul vd., 2000).

Murt tüm dünyada geleneksel ilaç olarak bilinen ve kullanılan bir bitki türüdür. İnvitro ve invivo çalışmalarda elde edilen verilere göre murt, ilaç geliştirmede ve kullanılmasında potansiyeli yüksek olan bir bitkidir. Bu bitkinin geleneksel kullanımı, çoğu yapılan araştırma sayesinde doğrulanmıştır. Bu bağlamda, mikrobiyal, kardiyovasküler, gastrointestinal, dermatolojik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde alternatif olarak mersin, potansiyel rollerini ortaya çıkarmak için daha ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir (Alipour vd., 2014).

2. MATERYAL VE METOT

Çalışmada canlı ağırlıkları 26-35 gr arasında değişen (ortalama 30,2 g) 90 adet, 8-9 haftalık erkek Balb-C ırkı fareler kullanıldı. Fareler, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney hayvanları uygulama ve araştırma merkezinden temin edildi ve çalışma burada yürütüldü.

Ehrlic asit tümörü Prof. Dr. Tolga ERTEKİN, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden temin edildi.

Her bir çalışma grubunda 15 adet fare olacak şekilde ayırım yapıldı gruplar kendi arasında beşerli fare olacak şekilde kafeslere konuldu. Özellikle eş zamanda doğan ve aynı anneden olan yavrular aynı kafeslerde olacak şekilde ayarlandı. Stres yaratacak her bir faktörden uzak duruldu.

Kanser takip ve stok grupları olarak da 11 adet kanser takip, 4 adet stok fare olacak şekilde kendi arasında ayrıldı. Bu ayırımın nedeni ilk başta dondurulmuş olan Sıvı Ehrlich Tümörü (SET) yeniden aktif hale geçirilmesi için uygulandı. Dondurulmuş bu SET, ilk uygulamada farelere ne kadar abdomen içerisine infizyon edildiği bilinmemesinden dolayı başlangıç olarak kanser grubundan ayrılan 4 adet fareye uygulandı. Daha sonra enjeksiyonu yapılan fareler gözlem ve 10-12 günlük takip sonucu abdomenin tamamen şişip genişlemesi-gerginleşmesi sonrasında fareler sedasyon altında (ksilazin+ ketamin karışımı 0,7 ketamin 0,3 ksilazin oranında 0,05 cc IM uygulandı) abdomenden uygun konumdan girilerek 1 cc üretilmiş olan sıvıdan çekilip histoloji laboratuvarına aynı dakikalar içerisinde gönderildi. Bilirkişi tarafından, gönderilen örnekler yıkanıp, hücre sayımı yapıldıktan sonra çalışma gruplarının her birine belirtilen zamanda eşit miktarda kanser hücrelerinin uygulaması yapıldı (fare başına 0,5 cc de 2 milyon).

Hayvanlar gruplar arasında hiçbir temas olmayacak şekilde kafeslere alınmış olup etiketlemeler grup isimlerine göre yapılmıştır (çizelge 2.1 ve 2.2).

Bütün gruplar *ad libitum* balans edilmiş diyet ile beslendiler. Fare başına günlük 3 gr yem verildi. Fareler araştırma süresince talaş altlıklı plastik kafeslerde 5 adet fare olacak şekilde kafeslere konuldu. Oda ısısı yaklaşık 19-21 °C , %50 ± 20 nem e 12

saat ışık (06:00-18:00) 12 saat gece (18:00 - 06:00) olarak ayarlandı. Ortam havası sürekli biyofiltre sistemine sahip klima ile temiz tutuldu. Farelerin olumsuz stres yaratacak durumlardan etkilenmemesi için gerekli önlemler alındı.

Fareler aynı gruplarda SET sıvı formları eşzamanda oluşturuldu. Bu tümör formlarının oluşturulması için öncelikle dondurulmuş SET hücrelerinin stok farelerde canlandırılması ve agresif hale getirilmesi gerçekleştirildi (Çizelge 2.1). Daha sonra bu stok hayvanda intrabdominal yolla enjekte edilerek, oluşturulan sıvı form abdominal boşluktan çekilerek, yıkama ve hücre sayımlarından sonra her bir farede 0,5 cc de 2 milyon olacak şekilde dilüe edildi.

Çalışma gruplarına ait bilgiler ve uygulamalar çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.1; Stok fareler

Stok grubu	<i>n</i> =4	Stok fare oluşturmak için -80 °C düzeyinde depo edilen kanser hücreleri bulunduran solüsyon kullanıldı ve oda sıcaklığında bu solüsyon çözdürüldükten sonra stok hayvanlara 0.1 cc intrabdomen olarak uygulandı.
------------	-------------	--

Çizelge 2.2; Deneş farelerinin gruplandırılması ve yapılan uygulamalar

Gruplar	Fare sayısı	Uygulanan işlem
Grup 1	15	Kanser oluşturulmadan 5 gün önce per-oral olarak murt ekstresi gün aşırı olarak verildi (ajanın tümör oluşumuna etkisi).
Grup 2	15	Kanser oluşturulmasıyla aynı gün per-oral olarak murt eksterisi gün aşırı olarak verildi (ajanın tümör gelişimine karşı etkisi).
Grup 3	15	Kanser oluşturulması ardından 5 gün sonra murt ekstresi gün aşırı olarak verildi (ajanın tümör gerileme- terapötik etkisi).
Grup 4	15	Kanser oluşturulmasıyla beraber aynı gün cisplatin uygulaması başlandı. Her bir fare başına 0.5 cc olacak şekilde serum fizyolojikle dilüe edilerek verildi (kemoterapi kontrol grubu 2. grubuna karşılık kontrol grubu).
Grup 5 Kanser grubu	11	Sadece bir kez SET verildi ve diğer gruplarla karşılaştırılması yapıldı
Grup 6 takip grubu	15	Kanser oluşturulmamış normal farelerin yaşam sürelerinin takibi

2.1 Murt Ekstresinin Hazırlanması

Murt ağacının yaprağı ve gövde kısmı 6 gr/l 100 °C'de 15 dakika kaynatıldı. Ekstreler, evaporatör cihazlarında kabaca suyu uçurulur ve geriye kalan kısmı liyofilizatör cihazında suyun tamamen uçurulması sağlanır. Daha sonra örneklerin her birinden 150 µg/ml olacak şekilde çözeltiler hazırlanarak otoklavda 120 °C'de 1 saat süre ile sterilize edilir. 50'lik falkon tüplerin içersine konularak deneylerde kullanılmak üzere +4°C'de saklandı. Alkol eksterleri soxhlet cihazı ile hazırlanmıştır. Alkol ise evaporatör cihazıyla uçurdu (Aksay, 2016).

Murt ağacı ekstresi Ars Arthro Biyoteknoloji A.Ş Ankara firması tarafından sağlanmıştır.

Not: Murt ağacı ekstresi sistemik toksisite çalışmaları ISO 10993-11 standartlarına uygun olarak yapılmış ve herhangi bir yan etki gözlenmemiş ayrıca deri, göz iritasyon ve sensitizasyon testi sonucunda kullanılan bitki ekstralarının özellikle deride iritasyona ve sensitizasyona neden olmadığı gözlenmiştir (SANTEZ-0352.STZ.2013-2 proje sonuç raporu).

2.2 Tümör Gelişimi Takip Edilmesi

Tümör gelişimi üzerine cisplatinin ve murt ekstresinin etkileri sırasıyla günlük besin ve su tüketimi, ağırlık artışı ve yaşam sürelerine bakılarak değerlendirildi. Tümör gelişimini belirlemek için tümör inokulasyonu öncesi vücut ağırlıkları belirlenmiş olup, hayvanın günlük ağırlık artışı takip edildi. Genel morfolojik görünümü, tüy dökmesi, davranış değişimleri, dışkılama bozuklukları ve anal lezyonlar makroskobik olarak takip edildi.

2.3 Yaşam Sürelerinin Ortalama Hesaplanması

Kontrol ve sağaltım gruplarındaki hayvanların ortalama yaşam süreleri (OYS) ve yaşam süresindeki yüzde artış (YSYA) aşağıdaki formüllerle hesaplandı (Patra vd., 2015; Antala vd., 2014).

Ortalama Yaşam Süresi (OYS):

$$OYS = \frac{\text{Gruptaki her bir farenin toplam yaşam süresi}}{\text{Gruptaki toplam fare sayısı}}$$

Yaşam süresindeki yüzde artışı (YSYA):

$$YSYA = \frac{\text{Tedavi grubunun OYS'si}}{\text{Kontrol grubunun OYS'si}} - 1 \times 100$$

2.4 Hücre Sayımı Prosedürü (canlı kanser hücre ekimi)

SET hücreleri vücuda verildikten sonra tam 12. gün, tüm gruplardan 6 adet olacak şekilde rastgele fareler seçildi. Seçilen fareler sedasyona, ksilazin+ ketamin karışımı (0,7 ketamin 0,3 ksilazin oranında) insülin enjektöründe intramuskuler (im) olarak 0.5 ml uygulandı. Anestezi altında her bir farenin abdominal bölgesinden enjektörle 1 cc sıvı çekildi. Bir cc'lik örnek 15 ml'lik falcon tüpüne alınarak santrifüj edildi. Oluşan heterojen karışımdan üstte bulunan süpernatant uzaklaştırılıp, hücre peletine 2 ml medyum süspansiyon edildi. Medyum olarak RPMI 1640 kullanıldı (*RPMI 1640 sigma Aldrich made in USA*). Bu 2 ml solüsyondan 20 mikrolitre alıp 1,5 ml tüpe aktarıldı. Üzerine 380 mikrolitre (μ l) medyum eklendi toplam 400 μ l olan bu süspansiyondan 20 μ l alınıp başka tüpe kondu. 20 μ l üzerine 20 μ l tripan blue eklenip sayım için uygun hale getirildi. Neubauer lamında sayım işlemi yapıldı. 40'lık objektifte canlı hücrelerin büyük karelerde sayma işlemi gerçekleştirildi. Ölü hücreler maviye boyanmış olduğu için kolaylıkla fark edilebilir durumdaydı. Thoma lamının her iki sayma alanından beşer adet büyük kare seçilerek içindeki canlı hücreler sayıldı. Ortalamasını almak amacıyla sayılan tüm hücreler toplanarak 10 ile bölünüp, 16 büyük kare bulunduğu için çıkan sonuç 16 ile çarpıldı. Bu hesaplamalarda dilüsyon oranı dikkate alınmıştır.

2.5 Sonuçların Analizi ve Deneyin Sonlandırılması

Gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) ile belirlenmiş olup grupların ikili karşılaştırmasında Duncan testi kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı. Elde edilen verilerin analizinde SPSS 21.0 for Windows paket programı kullanıldı.

Deneyin sonlandırılmasında ise farelere yüksek dozda ksilazin-ketamin karışımı uygulanarak anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.

3. BULGULAR

Deneysel olarak kanser oluşturulmadan önce, deney hayvanlarının ağırlıklarına tek tek bakıldı ve aralarında herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi.

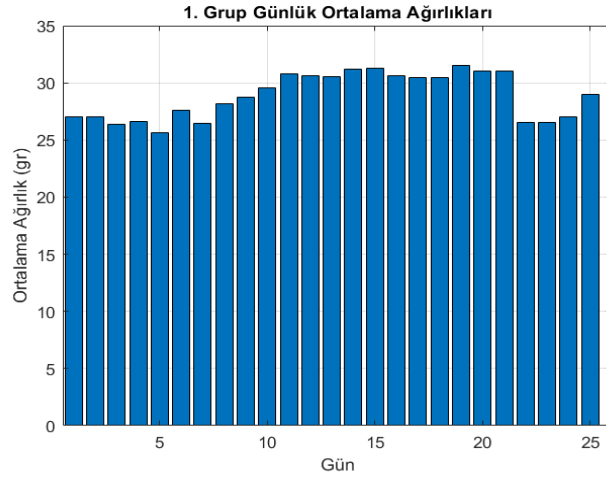
Kontrol kanser grubunda (5. grup) gün geçtikçe aşırı kilo artışıyla birlikte hareketliliklerinde azalma, kanserin ilk uygulandığı hafta bazı farelerde aşırı hareketlilik (hiperaktivite), grup içindeki farelere karşı saldırganlık gözlemlendi. Bazı farelerde durgunluk köşelere veya talaşın altına saklanma gibi dış dünyadan kaçmaya çalıştıkları not edildi. İlerleyen günlerde ise aşırı kilo artışı canlılığını kaybetme, dışarıya karşı ilgisizlik, yem ve su içmeme, vücut ısılarında düşüş, abdominal bölgede ise aşırı şişkinlik-gerginlik gözlemlendi. Bu bilgiler doğrultusunda çalışma gruplarıyla karşılaştırmalar yapıldı.

3.1. Günlük Kilo Artışları

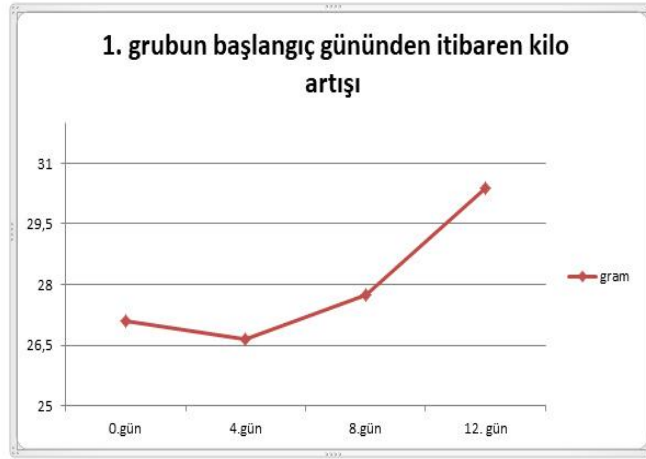
Grupların genel olarak başlangıç gramları eşit tutulmaya çalışılsa da, doğum zamanları ve bakımındaki farklılıklar nedeniyle gruplar arasında farklar ortaya çıkmıştır. Çalışmada önemli olan ölçüt ise grup olarak günlük gram artışları olup, 12. güne ulaştıklarındaki gramlarının, başlangıç gramları arasındaki oranı esas alınmıştır.

Birinci grup ortalama 27,09 gr başlangıç ağırlığına sahipti. İlk beş gün murt ektresi gavaj yoluyla verildi. Beşinci gün SET hücreleri intra-abdominal olarak enjekte edildi.

Aşağıdaki grafikte 1. Grubun, günlük ortalama ağırlık artışı gösterilmiştir. Çizelge 3.1'de 25. güne kadar yaşamış olan son farede gramları eklenmiştir Grafik 3.1'de ise belirli günlerdeki gram artışlarının ortalaması yer almaktadır.

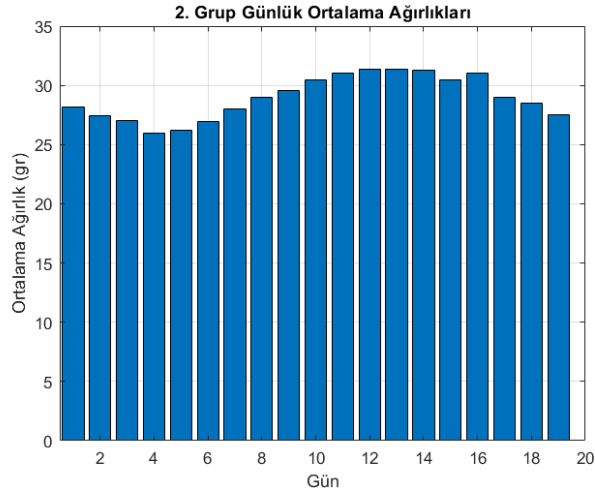


Şekil 3.1; Birinci grubun günlük canlı ağırlık artış oranları ($p<0.01$).

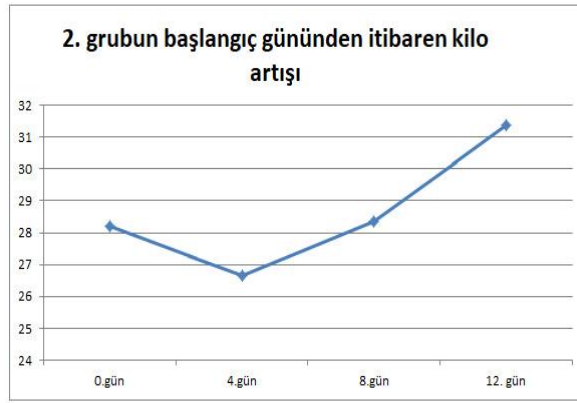


Grafik 3.1 Birinci gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı. ($p<0.01$).

İkinci grup 28,20 gram arası seçilmiş olup, aynı gün hem kanser oluşturuldu hem de gavaja başlandı. İlk günler ishal ile birlikte hiperaktivite meydana geldiği görüldü. Grup içinde farklı fareler olmamasına (hepsi aynı anneden gelme) rağmen birbirlerine saldırma, aşırı duyarlılık tespit edilmiştir. Dört günlük süreçte başlangıç gramlarına göre zayıflama gerçekleşmiş olup, sonra hızlı bir canlı ağırlık artışı gözlemlenmiştir. Şekil 3,2’de 19. güne kadar yaşamış olan fareninde verileri gösterilmektedir. Grafik 3.2’de ise belirli günlerde kilo artışlarının ortalaması gösterilmektedir.

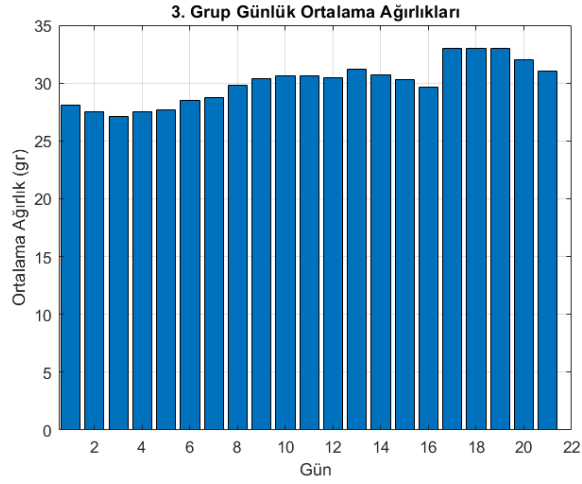


Şekil 3.2; İkinci grup günlük canlı ağırlı artışı. ($p<0.01$).

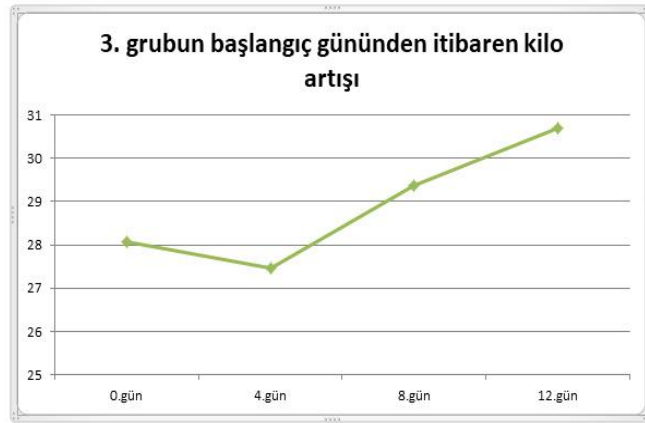


Grafik 3.2; İkinci gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı ($p<0.01$).

Üçüncü grup, ortalama 28,07 gram ortalamaya sahip farelerden oluşturuldu. Başlangıç günü kanser oluşturulmuştur ve 5. gün gavaja başlanmıştır. Kanser oluşturulduktan sonra yine 4 günlük süreç içerisinde gram olarak kilo kaybı yaşanmıştır. İlerleyen günlerde kanser hücrelerinin çoğalması sonucu hızlı bir şekilde ağırlık artışı meydana gelmiştir. Şekil 3.3'te 21 gün boyunca yaşamış olan son farenin de verilerine yer verilmiştir. Grafik 3.3'te baz alınan günlerdeki ortalamaları gösterilmektedir.



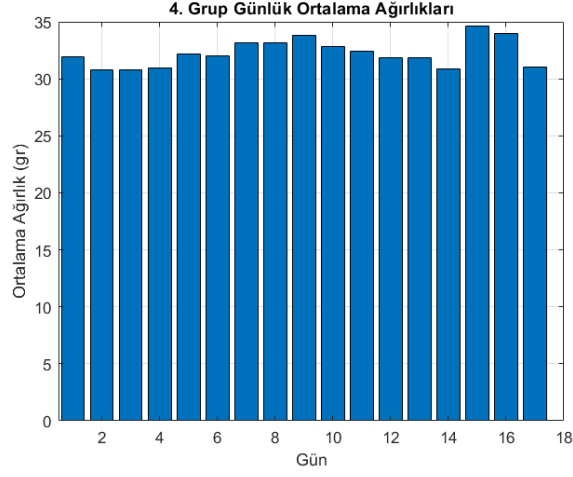
Şekil 3.3; Üçüncü grup günlük canlı ağırlı artışı ($p<0.01$).



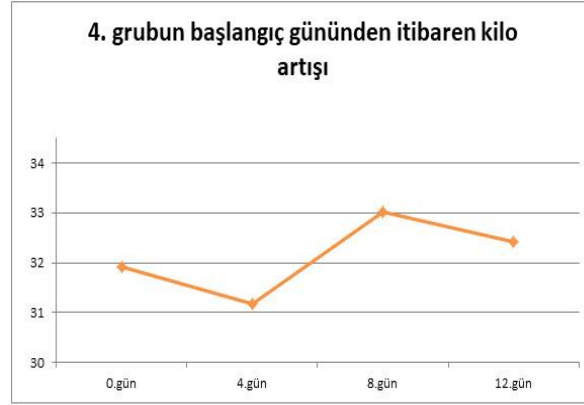
Grafik 3.3; Üçüncü gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı ($p<0.01$).

Dördüncü grup, ortalaması 31,93 gram olan farelerden oluşturuldu. SET hücrelerinin verilmesinden sonra aynı gün cisplatin uygulandı. Diğer gruplarda da gözlemlendiği gibi 4 günlük süreçte ağırlık kaybı oluştu. Sekizinci günden sonra tekrar bir düşüş meydana geldi. Farelere uygulanan kemoterapötik ajan, fizyolojik süreçte iştahsızlığa, tüylerinde azda olsa dökülmeye, halsizliğe, dış dünyaya karşı ilgisizlik-duyarsızlığa neden olmuştur. Cisplatin serum fizyolojik ile dilüe edildi. Beş gün arayla insülin enjektörü ile abdomen içerisine verildi. Fare başına 0,5 cc olacak şekilde 0,3cc cisplatin, 0,2cc serum fizyolojik hesaplanarak uygulandı (Total doz 5

mg/kg). Minimum düzeyde tutulan cisplatinin, ilk günden 12. güne kadar yan etkisi gözlemlenmiştir (Şekil 3.4 ve çizelge 3.4).



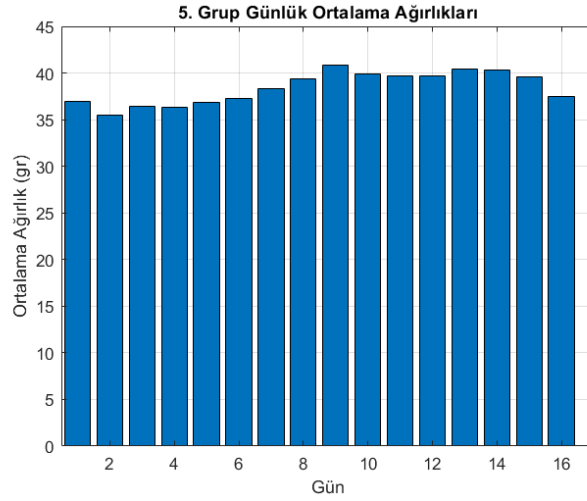
Şekil 3.4; Dördüncü grup günlük canlı ağırlı artışı ($p<0.01$).



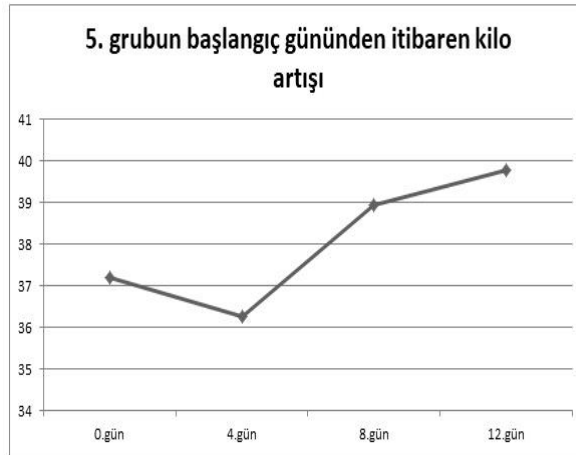
Grafik 3.4; Dördüncü gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı ($p<0.01$).

Beşinci grup (kontrol kanser grubu) ortalaması 37,20 gram olan farelerden oluşturuldu. Kanser kontrol grubunda (5. grup) gün geçtikçe aşırı kilo artışıyla birlikte hareketliliklerinde kısıtlanma, kanserin ilk uygulandığı haftada bazı farelerde aşırı aktiflik (hiperaktivite), grup içindeki farelere karşı saldırganlık gözlemlendi. Ölüm gerçekleşti. Bazı farelerde ise durgunluk, köşelere veya talaşın altına saklanma dış dünyadan kaçma gibi normalin dışında hareketleri gözlemlendi. Son günlerinde ise aşırı kilo artışı canlılığını kaybetme, dışarıya karşı ilgisizlik, yem ve su alımında

azalma, abdominal bölgede ise aşırı gerginlik-şişkinlik gözlemlendi (Şekil 3.5 ve grafik 3.5).

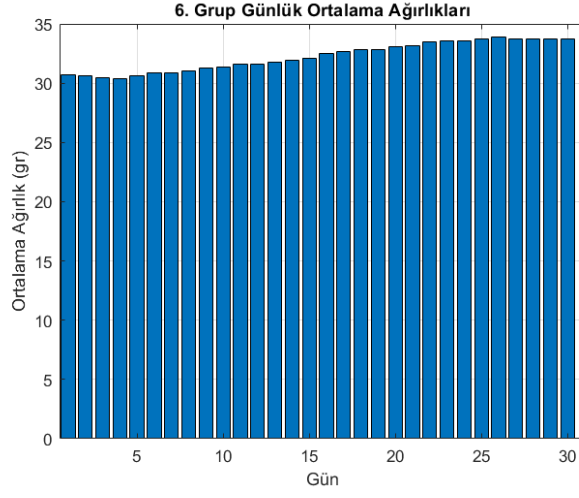


Şekil 3.5; Beşinci grup günlük canlı ağırlı artışı ($p<0.01$).

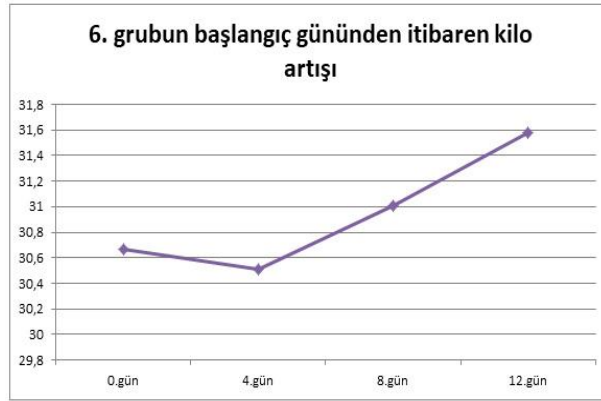


Grafik 3.5; Beşinci gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı ($p<0.01$).

Altıncı gruba (kontrol grubu) sadece serum fizyolojik verildi. Kanser oluşturulmadı. Farelerde yaşam süreleri ve kilo artışlarında anormal bir değişim gerçekleşmedi (Şekil 3.6 ve grafik 3.6).



Şekil 3.6; Altıncı grup günlük canlı ağırlı artışı. ($p<0.01$).

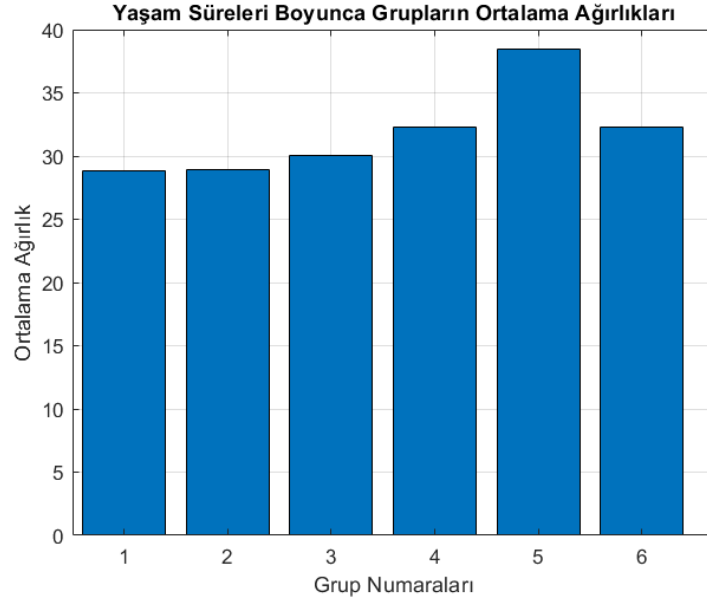


Grafik 3.6; Altıncı gruba ait ortalama canlı ağırlık artışı. ($p<0.01$).

Genel olarak gruplarda; kanser oluşturulduktan sonra ağrıyla birlikte saldırganlığın arttığı tespit edildi. Murt uygulamasında ise ilk günlerde ishallerle karşılaşıldı. Bu durum kilo kaybına neden olmadı.

Beşinci grup (kanser kontrol grubu) hızlı bir şekilde kilo artışı meydana gelirken, 6. grup (normal kontrol grubu) ağırlık artışı normaldir. Birinci, ikinci ve üçüncü grubun gram artışlarında bariz bir değişiklik gözlemlenmedi (Şekil 3.7). Kanser grubu da dâhil olmak üzere birinci, ikinci ve üçüncü gruplar 8. Günden sonra gram

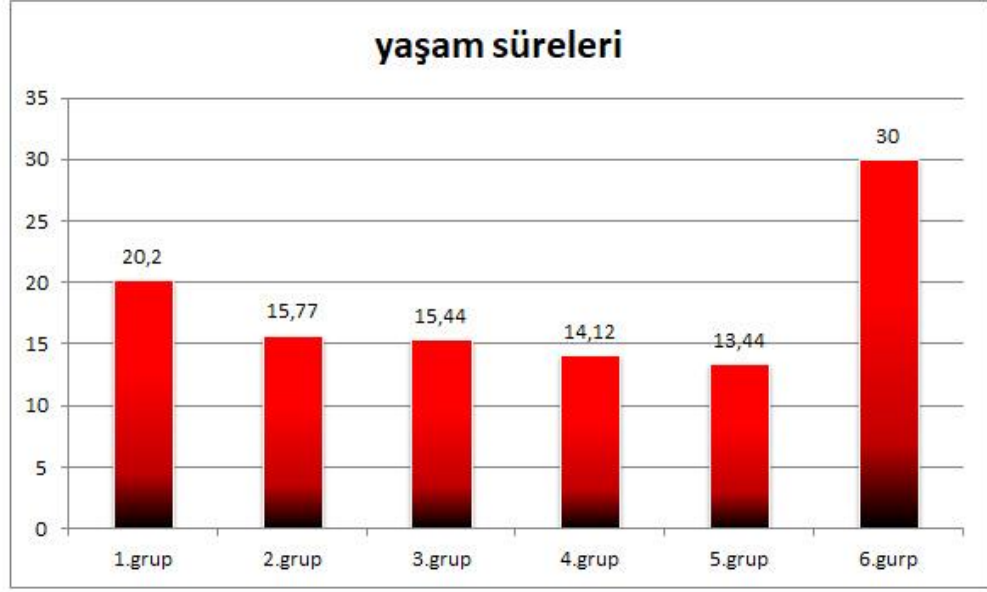
artışı yaşarken cisplatin grubunda düşüş gözlemlendi. İlk dörtgünlük süreçte deney gruplarında kilo kayıpları görüldü.



Şekil 3.7; Gruplararası canlı ağırlık ortalamaları ($p<0.01$).

3.2. Yaşam Süresi

Altıncı grup (kontrol grubu) diğerlerine göre en uzun yaşam süresine sahiptir. Beşinci grup ise diğer gruplarına göre en az yaşam süresine sahiptir. Tedavi uygulanan gruplar arasında birinci grup en uzun yaşam süresine sahip olan grup olup, onu takiben 2. grup ve 3. grup gelmektedir. Tedavi grupları arasında cisplatin grubu diğer tedavi gruplarına göre daha kısa yaşam süresine sahiptir (Şekil 3.8).

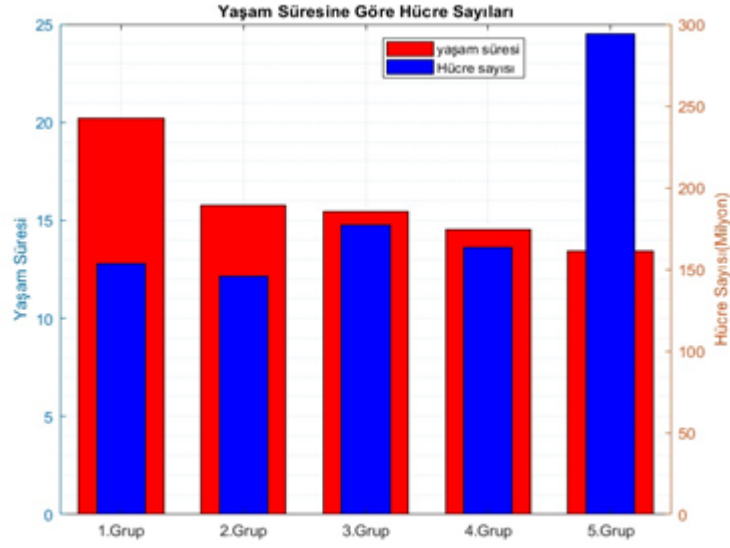


Şekil 3.8; Gruplararası ortalama yaşam süresi ($p < 0.01$).

3.3. Yaşam Süresi Ve Hücre Sayımı

Yapılan çalışmada, yaşam süresi ile hücre sayıları (hs) arasında ters orantı olduğu görüldü. (Şekil 3.9).

Abdomenin gerginliği arttıkça (kanser hücrelerinin karın boşluğunda çoğalmasına bağlı olarak) asites sıvısı diğer iç organlara basınç yapmakla birlikte hayatı fonksiyonlarında kısıtlamalar meydana getirdi. Asites sıvısı sarı ve bulutsu görünümde olup bu sıvı SET hücrelerinden zengindir. Kanser kontrol grubundan alınan asites sıvısının tamamının ortalama hacmi 15 cc dir. Birinci gruptan elde edilen sıvı hacmi 7-10 cc arasında, 2 ve 3.gruptan çıkan sıvı hacmi 10 cc, 4. Gruptan elde edilen sıvı hacmi ise ortalama 11cc dir.



Şekil 3.9; Yaşam süresine göre hücre sayısı ($p < 0.01$).

Hücre sayımı sonucunda nicel veriler elde edilip grupların ortalama sonuçlarına çizelge 3.1’de yer verildi. Sadece 6. gruptan sıvı çekilemedi. Asites oluşturacak etken olmadığı için abdomende sıvı birikimi gerçekleşmedi.

Her gruptan rastgele 6 fare seçildi ve bu farelerin hücre sayılarına bakıldı. Gruplardan alınan altı fare sıvı çekilmesinden sonra yüksek dozda anestezi uygulanarak etik kurallara uygun bir şekilde uyutuldu. Grup içinde geri kalan farelerin yaşam süreleri takip edildi ve HS ile oranlandı.

Tedavi gruplarından olan 1. grup diğerlerine göre daha yüksek yaşam süresine sahiptir. Kanser grubuna göre %56.5 arttırdığı görüldü. Kanser hücre sayısına bakıldığında da (hs:153,60 milyon) diğer gruplara (tedavi gruplarına göre) etkili bir şekilde düşüş görülmüştür. Onu takip eden 2. grubun hücre sayısı 1. gruba nazaran biraz daha az olduğu (hs: 146,07 milyon) görüldü. Yaşam süresi 1. guruba göre ortalama 5 gün daha azdır. 2. Grubun kanser grubuna göre yaşama süresi %16 artmıştır (çizelge 3.1).

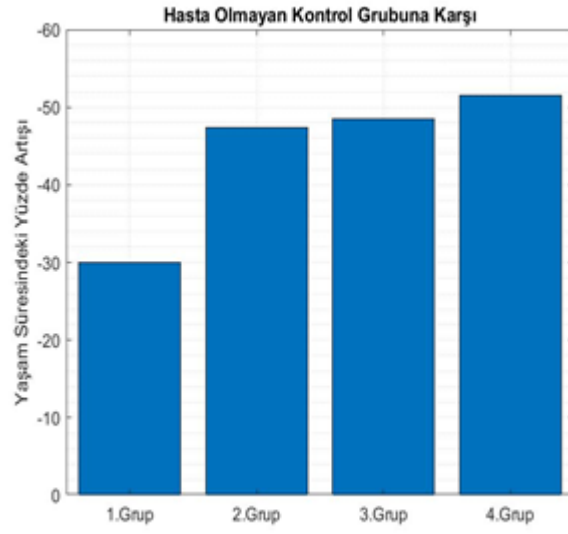
Çizelge 3.1; EAK hücre sayısı ortalamaları ile yaşam sürelerinin ortalamaları (p<0.01).

Gruplar	EAK Hücre sayısı ort.		Yaşam süresi ort.	
	(1x10 ⁶)	s.sapma		s. sapma
1.grup	153,60	20,67	20,20	4,43
2.grup	146,07	8,51	15,77	2,53
3.grup	177,33	18,01	15,44	3,32
4.grup	163,40	30,88	14,56	1,64
5.grup	294,24	51,17	13,44	2,83
6.gurp	0,00	0,00	30	0,00

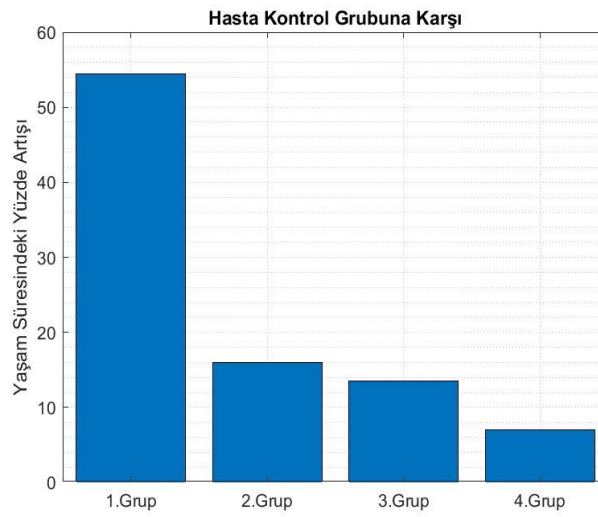
Üçüncü grubun ise (hs: 177,33 milyon) 2. gruba yaşam süreleri birbirine yakındır. Kanser grubuna göre yaşam süresi %13.6 arttırmıştır (çizelge 3.1).

Dördüncü grup cisplatin (hs: 163,40 milyon) uygulanan grup ise 3. grup murt ekstresi uygulamasına yakın olup 3. gruba göre tedavi erken başlamış olsa bile verilerinin yakın oluşu kemoterapötik ajanın hem olumlu hem de olumsuz yönlerini göstermektedir. Ama doğal olan murt ağacı ekstresi kemoterapi uygulamasına nazaran olumsuzluğunun olmayışı ve yaşam süresinde bariz bir şekilde uzatması umut verici bir sonuç oluşturmaktadır. Cisplatin kanser grubuna göre yaşam süresini % 7 arttırmıştır (çizelge 3.1).

Kontrol gruplarına göre yaşam sürelerindeki artış; birinci grup %56.5 (p<0.01). oranında yaşam süresini arttırmıştır. Dördüncü grup (Cisplatin grubu) ise yaşam süresi yüzde artışı diğer gruplara göre daha düşüktür (% 7 (Şekil 3.10 ve 3.11) (çizelge 3.1).



Şekil 3.10; Yaşam süresinde yüze artış (normal kontrol grubuna göre) ($p < 0.01$).



Şekil 3.11; Yaşam süresinde yüze artış (kanser (hasta) kontrol grubuna göre) ($p < 0.01$).

4. TARTIŞMA

Kanser kontrolü ve sağaltımında çok fazla ajan kullanılmaktadır. Tercih edilen ilaçların etkilerinin farklılıklar arz etmesi ve sitotoksitenin gelişmesi yüzünden yeni ilaçların araştırmaları hızla artmıştır. Halen daha kemoterapinin en etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir (Kayaalp, 1996).

Kemoterapinin temel prensibi, tümör hücrelerinin büyümesini yayılmasını önlemek olup, bunu yaparken de normal hücrelere minimum yan etkiye sahip olmasıdır (Mycek vd., 1998). Her ne kadar yaygın olarak kullanılan tedavi yönteminden biri de olsa, yan etkileri fazladır ve klinik olarak sonuçları kabul edilemezdir (Yang vd., 2012).

Bu yüzden yapılan bu çalışmada bitkisel nitelikte olan murt ekstresi ile kemoterapötik amaçla kullanılan cisplatin ajanının sıvı Erhlich tümöründe etkinliği karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda mersin ağacı ekstresinin cisplatinden kısmen daha etkili bir sonuç ortaya konmuştur. Murt ekstresi verilmesiyle ilk 3 gün farelerde az yem tüketimi ile birlikte ishal gözlenmiştir. İshal çok şiddetli değildir, sadece fizyolojik olarak alışma dönemi olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında murt ağacı ekstresine bağlı herhangi bir komplikasyon ve ona eşlik eden bir bozukluk gözlenmemiştir.

Cisplatin ise günümüzde de kullanımı devam eden güçlü bir kemoterapötik bir ajandır. Ancak doza bağlı olarak; lökopeni, trombositopeni, anemi bunun yanında en çok nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve miyelosupresyon gibi yan etkiler görülmektedir (Boulikas ve Vougiouka, 2003; Hartmann ve Lipp 2003). Cisplatin kullanımında ayrıca genital organlara, over ve testislere hasarı sonucu canlıda steriliteye neden olmaktadır (Pogach vd., 1989; Kayaalp, 1994).

Yapılan çalışmada görülmektedir ki, sadece cisplatin kullanılan gruplarda yaşam süreleri kanser kontrol grubuna göre uzamış olup, gram alımlarında dalgalanmalar olduğu tespit edilmiştir. Yan etkileri makroskopik olarak görülen cisplatinin

kullanımı sırasında toksisteye neden olurken, minimum toksisite düzeyine sahip murt ağacı ekstresinin alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kanseri kendi haline bırakmanın en tehlikelisi olduğu görüldü. En azından tedavi için girişimlerde bulunmanın, biraz daha olsun yaşam süresin arttırdığı ve kontrolsüz üremelerini azalttığı yönünde değerli bir bilgiyi kanıtlamış oldu. Kanseri kontrol gruplarına hiçbir müdahalede bulunulmadığı için mortalitesi en yüksek olan gruptu.

Yapılan bu çalışmada, murt ağacı ekstresinin erken dönemde kullanılmasının, kanser oluşturulduktan sonra tümör oluşumunu yavaşlattığı ve yaşam süresini uzattığı kanıtlandı.

Ogur vd., (2005) Ehrlich asit tümörü enjekte edilmiş fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada, Ehrlich asit tümörüyle, murt ekstresinin aynı anda enjekte edilmesi sonucunda bu hayvanlarda neredeyse tamamen iyileşme olduğu görülmüştür. Çalışmada Ehrlich asit tümörü olan hayvanlar enjeksiyondan ortalama 19 gün sonra öldüğü bildirilmiştir. Ancak tedavisi Murt ekstresi ile olan fareler tümör enjeksiyonundan sonra yaşamaya devam etmiş olup deney 29. gün sonlandırılmıştır. Histopatolojik olarak toplayıcı bir tedavi olduğu gösterilmiştir (Ogur vd., 2005). Bu çalışmada ise oral olarak verilen murt ağacı ekstresinin koruyuculuğu görülmüş olup yaşam süresini diğer gruplara göre uzatmıştır.

Öztekin vd., (1998) yapmış olduğu çalışmada Ehrlich tümörü üzerinde murtun antikanser etkileri incelenmiştir. MC damıtılmış esansiyel yağın kanser önleyici özellikte olduğunu öne sürmüşler ve MC elde ettikleri esansiyel yağın canlıdaki maksimum tolerans dozu (MTD) belirlemişlerdir. MTD; 2ml/ kg ve LD50 (latent dozu) 2.5 ml / kg olarak bulunmuştur. 4 gruba ayrılan farelerden bir tane grubu kontrol diğer gruplar ise uygulama grupları olarak belirlemişlerdir. Her grubu farklı dozlarda verilen MC L. Kontrol grubu baz alınarak diğer grupların yaşam süresinde önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Öztekin vd., 1998).

Brigham Young Üniversitesi'ndeki UNLV Kanseri Araştırma Enstitüsünde gerçekleştirilen bir tarama çalışmasında, çeşitli bitkilerin uçucu yağları, 2005 yılında farklı kanser hücre dizilerine karşı test edilmiştir. 100 ug / ml konsantrasyonda, MC

uçucu yağ, göğüs kanseri hücre hattında % 81.4 hücre hattı inhibisyonu gösterdiği kanıtlanmıştır (Stevens, 2014).

EAK, farklılaşmamış ve hızlı çoğalması nedeniyle kemoterapiye en duyarlı olan insan tümörleri ile benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik nedeniyle, araştırmacılar bitki özlerinin EAK'ye karşı etkili olduğunu bildirmiştir (Ozaslan vd., 2007, 2009a, 2009b; Cragg and Newmann, 1999).

Sodde vd., (2011) yapmış oldukları çalışmada, gruplara gavaj yoluyla verilen *M. parasiticus*'un EAK uygulanmış farelerin yaşam sürelerini, kontrol kanser grubuna göre uzattığını göstermiştir.

Xiaogang ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada ise EAK oluşturulmuş farelere intragastrik yolla verilen *Pinellia ternata* polisakkaritleri, dozlarına göre ayrılıp Cotrimoxazole (CTX) ile karşılaştırılması yapılmıştır. *Pinellia ternata* polisakkaritinin yalnızca tümör büyümesi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olmadığını, aynı zamanda EAK farelerinin hayatta kalma süresini de uzatabildiğini kanıtlamışlardır (Li vd., 2013).

Buna benzer bir çok sayıda floristik çalışma olmasına rağmen, 250.000 kompleks bitki türünün yaklaşık % 10'u sadece kimyasal ve farmakolojik alanlarında araştırılmıştır (Cragg ve Newmann, 1999).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada, bitkisel nitelikte olan mersin ağacı ekstresi ile kemoterapötik amaçla kullanılan cisplatin ajanının sıvı Ehrlich tümöründe etkinliği karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda mersin ağacı ekstresi cisplatinden kısmen daha etkil bir sonuç ortaya koymuştur. Murt ekstresi verilmesiyle ilk 3 gün farelerde az yem tüketimi ile birlikte ishal gözlenmiştir. İshal çok şiddetli değildir sadece fizyolojik olarak alışma dönemi olduğundan dolayı gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunu dışında murt ağacı ekstresinin bağlı herhangi bir komplikasyon ve eşlik eden bozukluk gözlenmemiştir.

EAK karşı Murt ekstresi kullanılan çok fazla literatür bulunamamıştır. Bu yüzden bu çalışma ileriki deney modellemelerinde bir basamak olacaktır. Alınan sonuçlara göre burada üretilen verilerin dikkate alınarak özellikle meme tümörleri üzerine yapılan faz çalışmalarında değerlendirilmesi ve piyasada yaygın olarak kullanılan cisplatin preparatlarına alternatif olarak herhangi bir yan etkisi olmayan tamamen bitkisel olan mersin ağacı ekstresinin kullanılabilmesi kanaatine varılmıştır. İleriki çalışmalarda yol gösterici olacağı ön görülmektedir.

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda göstermektedir ki kemoterapi gibi yan etkisi yüksek olan ama kanseri engellemek amacıyla kullanılan tedavilerin yanı sıra, doğadan gelen ve yüzyıllardır alternatif tıpta kullanılan bitkilerin aslında kanseri engellemek amacıyla da kullanılabilir olduğu günümüz teknolojisiyle birleşerek daha rasyonel sonuç elde edebileceğimizi göstermiş oldu.

6. KAYNAKLAR

- Agarwal, V. S. (1986). Economic plants of India. Kailash Prakashan. p. 251.
- Akçay AŞ. (1944): İnsan, Hayvan Ve Nebatlarda Kanser Ve Sarkom. *Ankara Yüksek Ziraat Enstitüsü Dergisi* 1944;3(1):355-81
- Akdeniz D. Tuncer Ş.B Yazıcı H. (2014); Retinoblastoma (RB) gen yolağı ve kanser, *Türk onkoloji dergisi* 29(4),s; 80,173
- Akgül, A. (1993). Spice science and technology (Publ. No. 15). Ankara: Turkish Association of Food Technologists (in Turkish)
- Akgül, A., & Bayrak, A. (1989). Essential oil content and composition of myrtle (*Myrtus communis* L.) leaves. *Doğ'a TU Tar ve Or. D.*, 13, 143–147
- Akin M, Aktumsek A, Nostro A. (2012). Antibacterial activity and composition of the essential oils of *Eucalyptus camaldulensis* Dehn. and *Myrtus communis* L. Growing in Northern Cyprus. *AfrJ Biotechnol* 9: 531–535
- Aksay, S. (2016). “Total Phenolic Content and Antioxidant Properties of Various Extracts of Myrtle (*Myrtus communis* L.) Berries”, *Çukurova J. Agric. Food Sci.*, 31(2), 43-50.
- Aktaş E (1996). Ehrlich Asit Sıvısının L-Hücrelerinin Çoğalma Hızına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
- Alipour, G., Dashti, S., & Hosseinzadeh, H. (2014). Review of pharmacological effects of *Myrtus communis* L. and its active constituents. *Phytotherapy research*, 28(8), 1125-1136.
- Altun S (1996). Normal, Tümöral ve Rejeneratif Büyüme Arasındaki Kinetik İlişkiler. *Tradit. J. Biol. Tübitak*. 20(3): 153-173.
- Amensour, M., Sendra, E., Abrini, J., Bouhdid, S., Pérez-Alvarez, J. and Fernández-López, J. (2009). Total phenolic content and antioxidant activity of myrtle (*Myrtus communis*) extracts. *Natural Product Communications*, 4(6), 1934578X0900400616.
- Ambasta, S. P., & Ramchandran, K. (1986). The useful plants of India, publication and information directorate. CSIR, New Delhi, 301.
- Amira, S., Dade, M., Schinella, G., & Ríos, J. L. (2012). Anti-inflammatory, anti-oxidant, and apoptotic activities of four plant species used in folk medicine in the Mediterranean basin. *Pak J Pharm Sci*, 25(1), 65-72.

- Anonim 1, ONCEPT is a registered trademark of Merial. (2017)
<http://www.petcancervaccine.com/cancer/cancers> erişim tarihi ; 01.09.2020
- Anonim 2, Yılmaz Y. patolojiye giriş 2015
<http://yavuzyilmazbiz.blogspot.com/2015/07/patoloji-hucrerler-ic-ve-dsortamlarnda.html> erişim tarihi:19,09,2020
- Aslan G., (2010) Tümör İmmünolojisi, *Türk. J. Immunol.*, 15(1), s;7- 13,.
- Aslım, G., Yavuz, O. (2016). Veteriner Onkolojinin Tarihi Gelişimi Üzerine Bir Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences-Surgery-Special Topics* 2016, 2(2). s;6- 10
- Arun S.S (2013) Veteriner Tümör Bilimiders Notu 2013 s: 100-139
<http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=tumor-patolojisi1.pdf> erişim tarihi 19.09.2020
- Azadmehr, A., Hajiaghaee, R., Afshari, A., Amirghofran, Z., Refieian-Kopaei, M., Yousofi-Darani, H., & Shirzad, H. (2011). Evaluation of in vivo immune response activity and in vitro anti-cancer effect by *Scrophularia megalantha*. *J Med Plants Res*, 5(11), (2365-2368.)
- Aydın, C., & Özcan, M. M. (2007). Determination of nutritional and physical properties of myrtle (*Myrtus communis* L.) fruits growing wild in Turkey. *Journal of food engineering*, 79(2), 453-458.
- Babae, N., Mansourian, A., Momen-Heravi, F., Moghadamnia, A., & Momen-Beitollahi, J. (2010). The efficacy of a paste containing *Myrtus communis* (Myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations*, 14(1), 65-70.
- Baioni, E., Scanziani, E., Vincenti, M. C., Leschiera, M., Bozzetta, E., Pezzolato, M., Desiato, R., Bertolini, S., Maurella, C., Ru, G. (2017). Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. *BMC veterinary research*, 13(1), 203
- Baitar ZI, Aljameul Mufradat Al-advia-wa- al-Aghzia,(1999). Vol. 1, Translated by CCRUM, New Delhi, , pp. 42-47.
- Balmain, A., Gray, J., Ponder, B. (2003). *The Genetics And Genomics Of Cancer*, p 33,238.
- Baytop A. (2004). *The History of Botanical Researches in Turkey* [in Turkish], Ankara, TUBITAK Publications, Yenigün Matbaası, (Academical Serial, No. 3).
- Baytop, T. (1984). *Treatment with plants in Turkey* (Publ. No. 3255). Istanbul, Turkey: Istanbul Univ (in Turkish).

- Bergman PJ. (2001). Paraneoplastic syndromes. (Alınmıştır) Small Animal Clinical Oncology. Withrow SJ, MacEwen EG (Editörler). Baskı 3. p.35-53. Saunders, Philadelphia.
- Bhakuni DS, Dhar ML, Dhar MM, Dhawan BN, Hehrotra BN (1969). Screening of Indian Plants for Biological Activity. *Part II. Indian J. Exp. Biol.* 7: 250-262.
- Boelens, M., & Jimenez, R. (1992). The chemical composition of Spanish myrtle oils Part II. *Journal of Essential Oil Research*, 4, 349–353.
- Bonjar, G. S. (2004). Evaluation of antibacterial properties of Iranian medicinal-plants against *Micrococcus luteus*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* and *Bordetella bronchoseptica*. *Asian journal of plant sciences* 3: 82–86.
- Boulikas, T., & Vougiouka, M. (2003). Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. *Oncology reports*, 10(6), 1663-1682.
- Bronden LB, Nielsen SS, Toft N, (2010): Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark, *Vet Rec* 166(19):586–590,.
- Bulan Ö (1990). Ehrlich Ascites Tümör Hücrelerinde Yaşlanma ile Hücre Kinetiği Arasındaki İlişkiler. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
- Can, G. (2005). Antineoplastik İlaçların Yan Etkileri ve Hemşirelik Yaklaşımları. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD)*, 2(2), 8-15.
- Canhoto, J. M., Lopes, M. L., & Cruz, G. S. (1998). In vitro propagation of *Myrtus communis* through somatic embryogenesis and axillary shoot proliferation. In Abstract book of 1st international meeting of aromatic and medicinal Mediterranean plants, 24–26 April 1998, Ansiao, Portugal.
- Chauhan R.S. (2010): Neoplasm. section-C: Special Pathology-I, Chapter 22. Text Book Of Veterinary Pathology. India; IBDC Publishers;. p.263-306
- Chandpuri K, Moojizal Qanoon (Urdu translation), Lahore Print Aids, Jama Masjid, Delhi, 1988, pp. 344-345(Sumbul, S., Ahmad, M. A., Asif, M., & Akhtar, M. (2011). *Myrtus communis* Linn.-A review.)
- Cherry P, Duxbury A. (2009). Practical Radiotherapy. 2nded. United Kingdom: Wiley-Blackwell, John Wiley and Sons Ltd Publication.

- Chopra, R. N., Nayar, S. L., & Chopra, I. C. (1956). Glossary of Indian medicinal plants (Vol. 1, pp. 138-139). New Delhi: Council of Scientific & Industrial Research.
- Cullen, J. M., Page, R., & Misdorp, W. (2002). An Overview Of Cancer Pathogenesis, Diagnosis, And Management. *Tumors In Domestic Animals*, p;1-44.
- Cragg GM, Newmann D (1999). Discovery and Development of Antineoplastic Agents from Natural Sources. *Cancer Investigation*, 17: 153-163.
- Davis (1982). P.H. Davis - Myrtaceae, in *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol. 4, Edinburgh, the University Press, 1982
- Demirkan, İ., Demirkan, A.Ç. (2016). Tümör Terminolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal Of Veterinary Sciences-Surgery-Special Topics* , 2(2), 1- 5
- Demirkan İ., Korkmaz M. (2015). Kanser Ve Sağaltım Uygulamaları İn Kedi Ve Köpekler Hekimliği 697-730 Editör Yarasan E. Güneş tıp kitapevi Ltş.Şti Ankara s; 697-730
- Diaz, A. M., & Abeger, A. (1987). [Contribution to the study of phenolic compounds of *Myrtus communis* L. seeds (flavonols, phenolic acids).[French]. *Plantes médicinales et phytothérapie* 21(4), 317-322.
- Djenane, D., Yangüela, J., Amrouche, T., Boubrit, S., Boussad, N., & Roncalés, P. (2011). Chemical composition and antimicrobial effects of essential oils of *Eucalyptus globulus*, *Myrtus communis* and *Satureja hortensis* against *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus* in minced beef. *Food Science and Technology International*, 17(6), 505-515.
- Dorn CR, Priester WA (1976): Epidemiologic Analysis Of Oral And Pharyngeal Cancer İn Dogs, Cats, Horses, And Cattle. *JAVMA*, 169(11), p.1201-1206
- Dorn CR, Taylor DO, Frye FL, (1968): Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, 305,.
- Dorn CR, Taylor DO, Schneider R, (1968.): Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County, *J Natl Cancer Inst* 40(2):307–318,
- Duke, J. A. (1988). Handbook of medicinal herbs (pp. 198–199). Boca Raton, FL: CRC Press
- Eberle N, Fork M, Von Babo V, Nolte I, Simon D. (2011). Comparison Of Examination Of Thoracic Radiographs And Thoracic Computed Tomography İn Dogs With Appendicular Osteosarcoma, *Vet Comp Oncol* 9: p.131–140

- Eds Satyavati, G. V., Raina, M. K., & Sharma, M. (1976). Medicinal Plants of India Indian council of Medical Research. New Delhi, 4.
- Ehrhart, N.P. (1998). Principles of tumor biopsy, Clin. Tech. Small. Anim. Pract. 13:10.
- Ehrhart N.P., Ryan S.D., Fan T.M., (2013). Tumors of the Skeletal System in Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. St Louis: Elsevier Saunders.
- Elfellah, M. S, Akhter, M. H., and Khan, M. T. (1984). Anti-hyperglycaemic effect of an extract of *Myrtus communis* in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 11(3), 275-281.
- Enneking, W. F. (1983). Musculoskeletal Tumor Surgery. Lesions Of Uncertain Origin Originating In Bone.
- Erer, H., Kıran, M.M. (1998). Veteriner Onkoloji, Tümör Bilimi, Selcuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yatım Ünitesi, Konya.
- Erer, H., Kıran, M.M. (2009). Veteriner Onkoloji . Bahçıvanlar Basım Sanayi AŞ, Konya.
- Erciyas E (1984). *Myrtus Communis* L. Gövdesinin Petrol Eteri Ekstreleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar, *Doğa Bilim Dergisi*, 8 (3): 337-339
- Espinosa, E., Zamora, P., Feliu, J., Barón, M. G. (2003). Classification Of Anticancer Drugs- A New System Based On Therapeutic Targets. *Cancer Treatment Reviews*, 29(6), P: 515-523
- Fahim AB, El-Ghathithi M, Amesh S, Dhayabaran D (2009). Biochemical studies on the effect of phenolic compounds extracted from *Myrtus communis* in diabetic rats. *Tamilnadu J Vet Anim Sci*; 5(3), 87-93.
- Feißt, C., Franke, L., Appendino, G., & Werz, O. (2005). Identification of molecular targets of the oligomeric nonprenylated acylphloroglucinols from *Myrtus communis* and their implication as anti-inflammatory compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*, 315(1), 389-396.
- Flesar, J., Havlik, J., Kloucek, P., Rada, V., Titera, D., Bednar, M., ... & Kokoska, L. (2010). In vitro growth-inhibitory effect of plant-derived extracts and compounds against *Paenibacillus* larvae and their acute oral toxicity to adult honey bees. *Veterinary microbiology*, 145(1-2), 129-133.
- Forrest, L.J. (1999). The head: excluding the brain and orbit, Clin Tech Small Anim Pract 14(3): p;170–176

- Gardeli, C., Vassiliki, P., Athanasios, M., Kibouris, T., & Komaitis, M. (2008). Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtus communis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. *Food chemistry*, 107(3), 1120-1130.
- Gauthier R, Agoumi A, Gourai M. (1988). Activity of the extracts of *Myrtus communis* against *Pediculus humanis capitis*. *Plant Med Phytother.*; 23(2), 25-108.
- Goldschmidt MH, Shofer FS (1992): *Skin Tumors of the Dog and Cat*. 1st ed. Pergamon Press, New York.
- Gortzi O, Lalas S, Chinou I, Tsaknis J. (2008). Reevaluation of bioactivity and antioxidant activity of *Myrtus communis* extract before and after encapsulation in liposomes. *Eur Food Res Technol* 226: 583–590
- Grune T, Siems W, Uhlig R, Jakstadt M (1992). Adenine Metabolism of Ehrlich Mouse Ascites Cells in Proliferating and Resting Phases of Tumor Growth. *Biochemical Int.* 26(2): 199-209.
- Gündüz, G. T., Gönül, Ş. A., & Karapinar, M. (2009). Efficacy of myrtle oil against *Salmonella Typhimurium* on fresh produce. *International journal of food microbiology*, 130(2), 147-150.
- Gümüşhan, H. (2002). İP, İV, SC yollarla uygulanan adriamycin'in ehrlich asit tümörü (EAT) taşıyan farelere etkileri üzerine bir araştırma/A Study on the effects of adriamycin administered by means of IP, IV, SC to ehrlich ascites tumor (EAT) bearing mice (Doctoral dissertation) doktora tezi.
- Güreşen G. (2018): Kedi ve Köpeklerde Kanser Prevalansının Retrospektif Araştırılması in cerrahi anabilim dalı yüksek lisans tezi 29-32 Afyon.
- Hahn KA. (2002) *Veterinary Oncology*. United States of America: Butterworth-Heinemann
- Hansen, K., Khanna, C. (2004). Spontaneous And Genetically Engineered Animal Models: Use İn Preclinical Cancer Drug Development, *Eur J Cancer* 40(6) p;858-880.
- Hartmann, J. T., & Lipp, H. P. (2003). Toxicity of platinum compounds. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 4(6), 889-901.
- Hayder, N., Bouhlel, I., Skandrani, I., Kadri, M., Steiman, R., Guiraud, P., and Chekir-Ghedira, L.(2008). In vitro antioxidant and antigenotoxic potentials of myricetin-3-o-galactoside and myricetin-3-o-rhamnoside from *Myrtus communis*:

- modulation of expression of genes involved in cell defence system using cDNA microarray. *Toxicology in vitro*, 22(3), 567-581.
- Helleday, T., Lo, J., van Gent, D. C., & Engelward, B. P. (2007). DNA Double-Strand Break Repair: From Mechanistic Understanding To Cancer Treatment. *DNA repair*, 6(7), p; 923-935.
- Hinou, J., Lakkas, N., & Philianos, S. (1988). Les constituants polyphénoliques de *Myrtus communis* L. *Plant Med Phytoter*, 22, 98-103.
- Hosseinzadeh, H., Khoshdel, M., & Ghorbani, M. (2011). Antinociceptive, anti-inflammatory effects and acute toxicity of aqueous and ethanolic extracts of *Myrtus communis* L. aerial parts in mice. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 4(4), 242-247.
- İnan, Ö., Özcan, M. M., & Al Juhaimi, F. Y. (2012). Antioxidant effect of mint, laurel and myrtle leaves essential oils on pomegranate kernel, poppy, grape and linseed oils. *Journal of Cleaner Production*, 27, 151-154.
- Kabiruddin M, Makhzan-ul-Mufradat, Sheikh Mohammad Bashir and Sons, Lahore, Pakistan, (1951), pp. 47-48.
- Kaleoğlu Ö, İşli N (1977). Ehrlich-Lettre Asit Tümörü. *Tıp Fakültesi Mecmuası*. 40: 978-984.
- Karamanoğlu, K. (1972). *Pharmaceutic botanic*. Ankara Univ. Ecz. Fak. Yay, Ankara.
- Kayaalp, O. (1994). *Tıbbi Farmakoloji*, 4.Cilt ed. Vol. 1047. Ankara Feryal Matbaası.
- Kayaalp O (1996). *Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe Taş Kitapçılık. ISBN: 975-7731-23-4. 79-322. Ankara
- Keyser, P. T., & Irby-Massie, G. L. (Eds.). (2008). *Encyclopedia of ancient natural scientists: The Greek tradition and its many heirs*. Routledge
- Kirtikar KR and Basu BD (1988), *Indian Medicinal Plants*, 3rd Edn, International Book Distributors, Dun, Vol. II, Dehra, 1040-1042
- Kitchell B.E. Dervisis N.G. (2010), *Cancer Management İn Small Animal Practice* By Henry J.C, Higginbotham M.. Elsevier, Inc. Canada p: 1-2
- Klein, G. (1951). Comparative studies of mouse tumors with respect to their capacity for growth as "ascites tumors" and their average nucleic acid content per cell. *Experimental Cell Research*, 2(3), 518-573.

- Knapp, D. W., Glickman, N. W., DeNicola, D. B., Bonney, P. L., Lin, T. L., Glickman, L. T. (2000). Naturally-Occurring Canine Transitional Cell Carcinoma Of The Urinary Bladder A Relevant Model Of Human Invasive Bladder Cancer. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* Vol. 5, No. 2, pp. 47-59. Elsevier
- Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L., (1994): *Temel Patoloji*. Çev. Ed: Çevikbaş, U.: Nobel&Yüce yayınlan, İstanbul, s: 171-215.
- Köken, E. C. (2014). Ehrlich asit tümör hücreleri üzerinde kloraluminyum ftalosiyanın ve dosetakselin sonodinamik etkilerinin araştırılması (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Lazebnik YA, Medvedeva DN, Zenin VV (1991). Reversible G2 Block in the Cell Cycle of Ehrlich Ascites Carcinoma Cells. *Exp. Cell Res.* 195: 247-254
- Li, X., Lu, P., Zhang, W., Li, B., Yang, R., & Luo, K. (2013). Study on anti-ehrllich ascites tumor effect of Pinellia Ternata polysaccharide in vivo. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(5), 380-385.
- Lodovico B. (2007) *Molecular Biology of Cancer And Aging In Canine And Feline Geriatric Oncology: Honoring The Human-Animal Bond / By Alice Villalobos With Laurie Kaplan USA Chapter 1.*
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). Proto-Oncogenes And Tumor-Suppressor Genes. *Molecular Cell Biology*, 4.
- Madewwel, B., (1987): *Cancer Diagnosis*. In: *Veterinary Cancer Medicine* Second edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 3-25
- Manniche, L. (1989). *An ancient Egyptian herbal*. University of Texas Press.
- Mansouri, S., Foroumadi, A., Ghaneie, T., & Najari, A. G. (2001). Antibacterial activity of the crude extracts and fractionated constituents of *Myrtus communis*. *Pharmaceutical biology*, 39(5), 399-401.
- Martín, T., Rubio, B., Villaescusa, L., Fernández, L., & Díaz, A. M. (1999). Polyphenolic compounds from pericarps of *Myrtus communis*. *Pharmaceutical Biology*, 37(1), 28-31.
- Maxia A, Frau M, Falconieri D, Karchuli M, Kasture S. (2011). Essential oil of *Myrtus communis* inhibits inflammation in rats by reducing serum IL-6 and TNF-alpha. *Nat Prod Commun* 6: 1545–1548.

- Mellersh CS, Murphy S, Starkey MP, Scase TJ (2005). Dogs Really Are Man's Best Friend – Canine Genomics Has Applications In Veterinary And Human Medicine! Brief Funct Genomic Proteomic p112-28)
- Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C (2008): Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, *Italy, J Vet Intern Med* 22(4):976–984.
- McGary, E. C., Weber, K., Mills, L., Doucet, M., Lewis, V., Lev, D. C., and Bar-Eli, M. (2002). Inhibition Of Platelet-Derived Growth Factor-Mediated Proliferation Of Osteosarcoma Cells By The Novel Tyrosine Kinase Inhibitor STI571. *Clinical Cancer Research*, 8(11), 3584-3591
- Mimica-Dukić, N., Bugarin, D., Grbović, S., Mitić-Ćulafić, D., Vuković-Gačić, B., Orčić, D. & Couladis, M. (2010). Essential oil of *Myrtus communis* L. as a potential antioxidant and antimutagenic agents. *Molecules*, 15(4), 2759-2770.
- Mitra, R. (1998). Ethno-economic significance of the economic Myrtle-a plant sacred to Greeks and Romans. *Ethnobotany*, 10(1&2), 1-5.
- Moe L, Gamlem H, Dahl K, (2008) Canine neoplasia–population-based incidence of vascular tumours, *APMIS Suppl* (125):63–68,.
- Modiano J.F., Breen M., (2005). Withrow SJ, Vail DM, eds. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders
- Moulton J.E. (1990): Tumors Of The Mammary Gland, *Tumors In Domestic Animals*, 3rd.Ed. University Of California Press, Berkely,CA518-552
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC (1998) Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden, Farmakoloji.
- Nadkarni K M, (1989). *Indian Materia Medica*, 3rd Edn, Popular Prakashan Pvt. Ltd., Bombay, vol. 1, p. 838.
- Nodtvedt A, Gamlem H, Gunnes G, (2011): Breed differences in the proportional morbidity oftesticular tumours and distribution of histopathologic types in a population-based canine cancer registry, *Vet Comp Oncol* 9(1):45–54,.
- Ogur R, Deniz G, Tekbas OF, Hasde M. Burlington (2005). GTCbio; Antitumorogenic Effect of AR- 11 on Erlich Ascites Tumour in Mice. 2nd International Conference on Tumor Progression &Therapeutic Resistance, Boston, USA September 18-20
- Oğur, R. (1994). A research about myrtle tree (*Myrtus communis* L.). *Ecology Journal*, 10, 21–25.

- Osman, A. M. M., Alqahtani, A. A., Damanhour, Z. A., Al-Harthy, S. E., ElShal, M. F., Ramadan, W. S., and Khan, L. M. (2015). Dimethylsulfoxide exacerbates cisplatin-induced cytotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma cells. *Cancer cell international*, 15(1), 104.
- Owlia P, Sadari H, Rasooli I, Sefidkon F. (2010). Antimicrobial characteristics of some herbal Oils on *Pseudomonas aeruginosa* with special reference to their chemical compositions. *Iran J Pharm Res* 8: 107–114.
- Ozaslan M, Didem Karagöz I, Kalender ME, Kilic IH, Sari I, Karagöz A (2007). In vivo antitumoral effect of *Plantago major* L. extract on Balb/C mouse with Ehrlich ascites tumor. *Am. J. Chin. Med.* 35(5): 841-85
- Ozaslan M, Karagöz ID, Kilic IH, Cengiz B, Kalender ME, Guldur ME, Karagöz A, Zümrütdal ME (2009a). Effect of *Plantago major* sap on Ehrlich ascites tumours in mice. *Afr. J. Biotechnol.* 8(6): 955-959.
- Ozaslan M, Zümrütdal ME, Dağlıoğlu K, Kilic IB, Karagöz ID, Kalender ME, Tuzcu M, Colak O and Cengiz B (2009b). *Antitumoral Effect of L. inermis in Mice with EAK.* *Int. J. Pharmacol.* 5(4): 263-267
- Ozaslan, M., Karagoz, I. D., Kilic, I. H., & Guldur, M. E. (2011). Ehrlich ascites carcinoma. *African Journal of Biotechnology*, 10(13), 2375-2378.
- Ozaslan M, Zümrütdal ME, Dağlıoğlu K, Kilic IB, Karagöz ID, Kalender ME, Tuzcu M, Colak O and Cengiz B (2009b). Antitumoral Effect of *L. inermis* in Mice with *EAK.* *Int. J. Pharmacol.* 5(4): 263-267
- Oztekin M, Koyuncu H, Petek M, Ulasli M, Unan S. (1998). The effect of *Myrtus communis* L. oil on Ehrlich tumour; 2nd Congress of the Balkan Union of Oncology, September, 10-14 . Izmir, Turkey pp. 383–6.
- Öner D (1985). Ehrlich Ascites Tümör Hücrelerinde Vincristin'e Karşı Duyarlılığın Tümör Yaşı ile İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Radyoloji ve Sağlık Fizyolojik Araştırma ve Uygulama Merkezi. İstanbul.
- Özer, K. (1992) Kedi ve Köpeklerde Tümörlerin Cerrahi, İmmunoterapi ve Kemoterapi yoluyla sağaltımı Üzerinde Klinik Çalışmalar, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 112

- Özek, T., Demirci & Baser, K. H. C. (2000). Chemical composition of Turkish myrtle oil. *Journal of Essential Oil Research*, 12, 541–544
- Özer K., Belge A., Bakır B. (1991). Radyoterapi. *YYÜ Vet Fak. Derg*;2(1-2):165-75.
- Özkan, A. M. G., & Güray, Ç. G. (2009). A mediterranean: *Myrtus communis* L.(myrtle). Plants and culture: seeds of the cultural heritage of Europe. Edipuglia, Bari, 159-168.
- Pal, S. K., & Shukla, Y. (2003). Herbal medicine: current status and the future. *Asian pacific journal of cancer prevention*, 4(4), 281-288.
- Patel MS, Antala BV, Dowerah E, Senthilkumar R, Lahkar M. (2014) Antitumor activity of *Pogostemon benghalensis* Linn. on ehrlich ascites carcinoma tumor bearing mice. *J Cancer Res Ther*; 10:1071-1075).
- Patra S, Muthuraman MS, Prabhu AR, Priyadarshini RR, Parthiban S. (2015) Evaluation of antitumor and antioxidant activity of *Sargassum tenerrimum* against Ehrlich ascites carcinoma in mice. *Asian Pac J Cancer Prev*; 16:915-21
- Pogach, L. M., Lee, Y., Giglio, W., Naumoff, M. and Huang, H. F. (1989). Zinc acetate pretreatment ameliorates cisplatin-induced Sertoli cell dysfunction in Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 24, 177-180.
- Ponder, B.A. (2001) Cancer genetics, *Nature*411(6835) p:336,
- Qi, F., Li, A., Inagaki, Y., Gao, J., Li, J., Kokudo, N., ... & Tang, W. (2010). Chinese herbal medicines as adjuvant treatment during chemoradio-therapy for cancer. *Bioscience trends*, 4(6).
- Rastogi, R. P., & Mehrotra, B. N. (1990). Compendium of Indian medicinal plants. Central Drug Research Institute.
- Rikhof, B., de Jong, S., Suurmeijer, A. J., Meijer, C., & van der Graaf, W. T. (2009). The insulin-like growth factor system and sarcomas. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 217(4), 469-482.
- Romani, A., Coinu, R., Carta, S., Pinelli, P., Galardi, C., Vincieri, F. F., & Franconi, F. (2004). Evaluation of antioxidant effect of different extracts of *Myrtus communis* L. Free radical research, 38(1), 97-103.

- Romani, A., Pinelli, P., Mulinacci, N., Vincieri, F. F., & Tattini, M. (1999). Identification and quantitation of polyphenols in leaves of *Myrtus communis* L. *Chromatographia*, 49(1-2), 17-20.
- Rosa, A., Melis, M. P., Deiana, M., Atzeri, A., Appendino, G., Corona, G., ... & Dessì, M. A. (2008). Protective effect of the oligomeric acylphloroglucinols from *Myrtus communis* on cholesterol and human low density lipoprotein oxidation. *Chemistry and physics of lipids*, 155(1), 16-23.
- Rossi, A., Di Paola, R., Mazzon, E., Genovese, T., Caminiti, R., Bramanti, P., and Cuzzocrea, S. (2009). Myrtucommulone from *Myrtus communis* exhibits potent anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 329(1), 76-86.
- Ruslander D. (2010). Tumors of the Musculoskeletal System in; Henry C.J., Higginbotham M.L., Cancer Management In Small Animal Practice p 333,342
- Safarzadeh, E., Shotorbani, S. S., & Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(Suppl 1), 421.
- Sastri, B. N. (1962). *The Wealth of India. A Dictionary of Indian Raw Materials and Industrial Products. Raw Materials, Vol. 6: LM. The Wealth of India. A Dictionary of Indian Raw Materials and Industrial Products. Raw Materials, Vol. 6: LM.*
- Schmidt P.L. (2007) Evidence-Based Veterinary Medicine: Evolution, Revolution, or Repackaging of Veterinary Practice In *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* by Schmidt P.L USA p;409,417
- Schneider, R. (1978). General Considerations. In " Tumors of domestic Animals" Ed. J. E. Moulton 2nd ed., Univ. of California Press, Berkeley, 1-15
- Seguin, B. (2004). Oncologic surgery. In Harari J (ed), *Small Animal Surgery Secrets. 2nd ed.* Washington: Hanley & Belfus, p;378- 393.
- Sepici, A., Gürbüz, I., Çevik, C., & Yesilada, E. (2004). Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits. *Journal of ethnopharmacology*, 93(2-3), 311-318.
- Siegerist HE., (1932). The Historical Development Of The Pathology and Therapy Of Cancer. *Bulletin Of The New York Academy Of Medicine*;8(11):642-53.
- Siems WG, Grune T, Schmidt H, Tikhonov YV, Pimenov MA (1993). Purine Nucleotide Levels in Host Tissues of Ehrlich Ascites Tumor Bearing Mice in different growth phases of the Tumor. *Cancer Res.* 53: 5143-5147.

- Skog S, He Q, Tribukait B (1990). Lack of Correlation Between Thymidine Kinase Activity and Changes of DNA Synthesis With Tumour Age: An In Vivo Study in Ehrlich Ascites Tumour. *Cell Tissue Kinetics*, 23: 603-617.
- Sodde, V., Dashora, N., Prabhu, K. S., & Lobo, R. (2011). Evaluation of anticancer activity of *Macrosolen parasiticus* (L.) Danser on Ehrlich's ascites carcinoma treated mice. *International Journal of Cancer Research*, 7(2), 135-143.
- Song Z, Varani J, Goldstein IJ (1993). Differences in Cell Surface Carbohydrates and in Laminin and Fibronectin Synthesis Between Adherent and Non-adherent Ehrlich Ascites Tumor Cells. *Int. J. Cancer*, 55: 1029-1035.
- Stevens, N. (2014). Natural synergy: essential oils in cancer research. 2005. <http://www.young-living.net/Presentations/StevensEssentialOilsInCancer.pdf> . erişim tarihi 19.09.2020
- Stuart, M. (1979). The encyclopedia of herbs and herbalism. Crescent.
- Suffness M, Pezzuto JM (1991). *Methods in Plant Biochemistry*. Academic Press. New York. 6: p. 71
- Sumbul, S., Ahmad, M. A., Asif, M., Saud, I., & Akhtar, M. (2010). Evaluation of *Myrtus communis* Linn. berries (common myrtle) in experimental ulcer models in rats. *Human & experimental toxicology*, 29(11), 935-944.
- Szıkla K, Pokorny E, Hullan L, Holczinger L (1981). Variations of Thymidine Kinase Activity and DNA Content in Ehrlich and L1210 Ascites Tumor Cells during Tumor Growth. *Cancer Biochem. Biophys.* 5: 259-264.
- Taşkın, E. İ. (2002). Ehrlich Ascites Tümörü ile Balb-C Farelerde Oluşturulmuş Solid Tümör Modelinde Curcuminin Apoptoz Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. İstanbul.
- Tannock IF (1969). A Comparison of Cell Proliferation parameters in Solid and Ascites Ehrlich Tumors. *Cancer Res.* 29: 1527-1534
- Tannock, I.F., Hill, R.P., Bristow, R.G., (2005). *Introduction to cancer biology. The Basic Science of Oncology*. 4th ed. New York, NY: McGraw Hill, 1-3.
- Trease W. and Evans D, (2006). *Pharmacognosy*, 15th Edn, W.B. Saunders Comp Ltd., Toronto, p. 477

- Tretiakova, I., Blaesius, D., Maxia, L., Wesselborg, S., Schulze-Osthoff, K., Cinatl, J., and Werz, O. (2008). Myrtucommulone from *Myrtus communis* induces apoptosis in cancer cells via the mitochondrial pathway involving caspase-9. *Apoptosis*, 13(1), 119-131.
- Tretiakova, I., Blaesius, D., Maxia, L., Wesselborg, S., Schulze-Osthoff, K., Cinatl, J., & Werz, O. (2008). Myrtucommulone from *Myrtus communis* induces apoptosis in cancer cells via the mitochondrial pathway involving caspase-9. *Apoptosis*, 13(1), 119-131.
- Tuberoso, C. I. G., Boban, M., Bifulco, E., Budimir, D., & Pirisi, F. M. (2013). Antioxidant capacity and vasodilatory properties of Mediterranean food: the case of Cannonau wine, myrtle berries liqueur and strawberry-tree honey. *Food chemistry*, 140(4), 686-691.
- Tuberoso, C. I. G., Rosa, A., Bifulco, E., Melis, M. P., Atzeri, A., Pirisi, F. M., & Dessi, M. A. (2010). Chemical composition and antioxidant activities of *Myrtus communis* L. Berries extracts. *Food Chemistry*, 123(4), 1242-1251.
- Twaij, H. A. A., Elisha, E. E., & Khalid, R. M. (1989). Analgesic studies on some Iraqi medicinal plants *Part II. Journal of Crude Drug Research*, 27, 109–112.
- Twaij, H., & El-Jalil, H. A. (2009). Evaluation of narcotic (opioid like), analgesic activities of medicinal plants. *Eur J Sci Res*, 33, 179-82.
- Wayteck L., Breckpot K., Demeester J., De Smedt S. C., Raemdonck K., A (2014). A Personalized View on Cancer Immunotherapy, *Cancer Letters*, 352(19), p.113-125,
- Withrow, S. J., Page, R., Vail, D. M. (2013). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Withrow J, Liptak JM, Straw RC, Dernell WS, Jameson V, Powers BE. (2004). Biodegradable Cisplatin Polymer In Limb-Sparing Surgery For Canine Osteosarcoma. *Ann Surg Oncol*;11: p: 637-719
- Vascellari M, Baioni E, Ru G (2009): Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats, *BMC Vet Res* 5:39,
- Vermeulen K, VanBockstaele DR, Berneman Z N. (2003). The Cell Cycle : A Review Of Regulation, Deregulation And Therapeutic Targets In Cancer. *Cell Prolif*; 36(3): p 131- 149

- Vignoli, M., Ohlerth, S., Rossi, F., Pozzi, L., Terragni, R., Corlazzoli, D., & Kaser-Hotz, B. (2004). Computed Tomography-Guided Fine-Needle Aspiration And Tissue-Core Biopsy Of Bone Lesions In Small Animals. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(2), 125-130.
- Villalobos A., Kaplan L. (2007) Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond/ by Alice Villalobos USA p:3-4.
- Vinuela JE, Rodriguez R, Gil J, Coll J, Concha E, Subiza JL (1991). Antigen Shedding Vs. Development of Natural Suppressor Cells As Mechanism of Tumor Escape in Mice Bearing Ehrlich Tumor. *Int. J. Cancer*, 47: 86-91
- Yadegarinia, D., Gachkar, L., Rezaei, M. B., Taghizadeh, M., Astaneh, S. A., & Rasooli, I. (2006). Biochemical activities of Iranian *Mentha piperita* L. and *Myrtus communis* L. Essential oils. *Phytochemistry*, 67(12), 1249-1255.
- Yang, G., Li, X., Li, X., Wang, L., Li, J., Song, X., ... & Zhang, Z. (2012). Traditional chinese medicine in cancer care: a review of case series published in the chinese literature. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- Yazıcı, P., Alizadehshargh, S., & Akdoğan, G.G. (2009). Apoptoz: Düzenleyici Moleküller, Hastalıklarla İlişkisi ve Apoptozu Saptama Yöntemleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(6), s;1677-1686.
- Yücel G., Kutsal O., Hazıroğlu R. (2016). Neoplazilerin Patogenezi *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Surg- Special Topics* ,Ankara 2(2) s;11-5.
- Zeybek, Ü. (2013). Kanser Araştırmaları ve Deneysel Modeller. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 3(5).
- Zeybek, Ş. Ü. (1996). En Uygun Ehrlich Ascites Tümör Modellerinin Farklı Soy ve Cinsiyetteki Farelerde Gösterilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deneysel Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

7. EKLER

7.1 Etik Kurulu Kararı



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(AKUHADYEK)

Tarih : 11/03/2019

Sayı: 49533702/5 |
Konu: AKUHADYEK-43-19-Referans nolu araştırma
Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN
AKÜ. Veteriner Fakültesi Cerrahi AD.
Afyonkarahisar

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunmuş olduğunuz "Farelerde *Myrtus Communis* (Murt Ağacı) Ekstresinin Sıvı Ehrlich Tümörü Üzerine Koruyucu Ve Sağaltıcı Etkilerinin Karşılaştırılması" isimli araştırma projesi AKUHADYEK yönetmeliğine ve evrensel etik ilkelere uyumlu olduğuna karar verilmiş ve **onaylanmıştır**.

Görevi	Adı	İmza	Görevi	Adı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU		Üye	Doç. Dr. Musa KORKMAZ AKUHADYEK Yönetgesi! Madde 2.2 gereğince katılmadı	
Üye	Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ		Üye	Vet. Hekim Engin ÇEKSEL	
Üye	Prof. Dr. Hatice ÇİÇEK <i>iznli</i>		Üye	(sivil toplum kuruluş üyesi) Halil KARGA <i>katılmadı</i>	
Üye	Doç. Dr. Sinan İNCE		Üye	(Halk üyesi) Yunus DOLU	
Üye	Doç. Dr. Mirat Sırrı AKOSMAN				

Gazlıgöl yolu üzeri A.N.S kampüsü 03200 AFYONKARAHİSAR

ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Kütahya’da doğdu ve Liseyi Kütahya lisesinde tamamladı. 2012 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı. 3.33 ortalama ile Afyon Kocatepe üniversitesi Veteriner Fakültesine yatay geçiş yaptı. Okuduğu zaman boyunca birçok öğrenci topluluklarında ve spor faaliyetlerinde bulundu. Afyon Kocatepe üniversitesi Amerikan futbolu kız flag takımında oynadı. 2015-2016 yılları arasında Türkiye üçüncüsü oldular. İllüstrasyon yeteneği sayesinde birçok eserde kendine ait resimleri bulunmaktadır. Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner fakültesinden 2017 mezun oldu. 2018 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.