

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**DOKSORUBİSİN İLE OLUŞTURULAN KARDİYOTOKSİSİTE
MODELİNDE İNCİR (*FICUS CARICA*) ÇEKİRDEĞİ YAĞININ
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Duygu GÖREN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gökhan CESUR

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-21053 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2022

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Duygu GÖREN tarafından hazırlanan “Doksorubisin İle Oluşturulan Kardiyotoksisite Modelinde İncir (*Ficus Carica*) Çekirdeği Yağının Etkisinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09.05.2022

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Gökhan CESUR	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Onur ELMAS	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın planlanması ve uygulanmasında bilgi ve görüşleri ile yol gösteren aynı zamanda engin hoşgörüsünü ve gülyüzünü hiç esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gökhan CESUR'a; tez sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hiçbir sorumu yanıtıız bırakmayan ve çalışmalarımın ilerlemesine çok büyük katkı sağlayan Sayın Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Ferhat ŐİRİNYILDIZ'a; yüksek lisans eğitim sürecinde yetişmemde katkısı bulunan Sayın Prof. Dr. Rauf Onur EK ve Sayın Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ'ye; yüksek lisanasa başlamama vesile olan Ecem ERSUNGUR'a; çok sevgili dostlarım Tuğçe GÜMÜŐ KESKİN ve Ceren BAYRAM DOĞAN'a; her daim motivasyon kaynağım olan ve varlığıyla bana güç veren Ömer Murat SARIDOĞAN'a; tüm eğitim hayatımı destekleyen, beni hiç yalnız bırakmayan ve en büyük şansım olan canım aileme, özellikle çok emeği geçen biricik babama teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Doksorubisin.....	3
2.1.1. Oluşturduğu Yan Etkiler.....	5
2.1.2. Histopatolojik Değişiklikler.....	5
2.1.3. Doksorubisin Kaynaklı Kardiyotoksitesinin Mekanizması.....	6
2.1.3.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	8
2.1.3.2. Apoptoz.....	10
2.1.4. Doksorubisin Kardiyotoksitesinin Klinik Tipleri	12
2.1.4.1. Akut Kardiyotoksosite	13
2.1.4.2. Subakut Kardiyotoksosite.....	13
2.1.4.3. Kronik Kardiyotoksosite.....	13
2.1.4.4. Geç Kardiyotoksosite	14
2.2. İncir (<i>Ficus Carica L.</i>).....	15

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Gereç.....	21
3.1.1. Cihazlar.....	21
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	22
3.1.3. Hayvan Materyali.....	24
3.2. Yöntem.....	25
3.2.1. Deney Grupları ve Çalışma Planı.....	25
3.2.1.1. Kontrol Grubu.....	26
3.2.1.2. Doksorubisin Grubu.....	27
3.2.1.3. Doksorubisin + Düşük Doz İncir Çekirdeği Yağı Grubu (3 ml/kg).....	27
3.2.1.4. Doksorubisin + Yüksek Doz İncir Çekirdeği Yağı Grubu (6 ml/kg).....	27
3.2.2. Anestezi ve Numunelerin Toplanması.....	28
3.2.3. Analiz Yöntemleri.....	30
3.2.3.1. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri.....	30
3.2.3.1.1. Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü.....	31
3.2.3.1.2. Miyeloperoksidaz (MPO) Düzeyi Ölçümü.....	32
3.2.3.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Düzeyi Ölçümü.....	32
3.2.3.1.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Düzeyi Ölçümü.....	33
3.2.3.1.5. Katalaz (CAT) Düzeyi Ölçümü.....	33
3.2.3.1.6. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) Düzeyi Ölçümü.....	33
3.2.3.1.7. Kreatin Kinaz (CK) Düzeyi Ölçümü.....	34
3.2.3.1.8. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) Düzeyinin Ölçümü.....	34
3.2.3.2. Histopatolojik Analiz Yöntemleri.....	35
3.2.3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	37

4.1.1. Doku MDA Düzeyleri	38
4.1.2. Doku MPO Düzeyleri	39
4.1.3. Doku GPx Düzeyleri.....	40
4.1.4. Doku SOD İnhibisyon Düzeyleri.....	41
4.1.5. Doku CAT Düzeyleri.....	41
4.1.6. Doku TNF- α Düzeyleri	42
4.1.7. Doku İnterlökin-1 Beta Düzeyleri	43
4.1.8. Doku Kreatin Kinaz (CK) Düzeyleri	44
4.2. Histolojik Bulgular	45
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR.....	67
EKLER	84
BİLİMSEL ETİK BEYANI	89
ÖZGEÇMİŞ.....	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AST	: Aspartat Transaminaz
ATP_{az}	: Adenozin Trifosfataz
Ca⁺²	: Kalsiyum iyonu
CAT	: Katalaz
CK	: Kreatin Kinaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNA_{az}	: Deoksiribonükleaz
DOX	: Doksorubisin
Fe⁺²	: Ferröz demir iyonu
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon
HOCl	: Hipokloröz Asit
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IL-1β	: İnterlökin-1 β
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehit
mtDNA	: Mitokondrial DNA
NaCl	: Sodyum Klorür
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrat
NO	: Nitrik Oksit
O₂⁻	: Süperoksit Anyonu Radikali

OH-	: Hidroksil Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBA	: Tiyoarbütirik Asit
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
Top2b	: Topoizomeraz 2b

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Doksorubisinin yapısı (Singal ve diğerleri, 2000).	3
Şekil 2. 5 yıllık kanser sağ kalım oranı (Shabalala ve diğerleri, 2017).	4
Şekil 3. Doksorubisin aracılı redoks döngüsü (Shabalala ve diğerleri, 2017).	10
Şekil 4. İncir üretiminde önemli ülkeler (%) (WEB_1).	16
Şekil 5. Kuru incir üretim miktarları (TC Ticaret Bakanlığı, 2019) (WEB_2).	16
Şekil 6. İncir üretim miktarları (Tarım Ürünleri Piyasa Raporu, 2021).	17
Şekil 7. Tüm grupların doku MDA düzeyleri.	38
Şekil 8. Tüm grupların doku MPO düzeyleri.	39
Şekil 9. Tüm grupların doku GPx düzeyleri.	40
Şekil 10. Tüm dokuların SOD inhibisyon düzeyleri.	41
Şekil 11. Tüm dokuların CAT düzeyleri.	42
Şekil 12. Tüm dokuların TNF- α düzeyleri.	43
Şekil 13. Tüm dokuların IL-1 β düzeyleri.	44
Şekil 14. Tüm dokuların CK düzeyleri.	45
Şekil 15. Kontrol ve çalışma gruplarına ait kalp dokularında histopatolojik lezyon skorları. .	56

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. İncir çekirdeği yağı.	19
Resim 2. Dokсорubisin hidroklorür.	22
Resim 3. Çalışmada kullanılan sıçanlara <i>ad libitum</i> su ve yem verilmesi.	24
Resim 4. Çalışmada kullanılan <i>Wistar albino</i> türü sıçanlar ve rastgele ayrılmış deneysel gruplar (n=8).	25
Resim 5. Sıçanların ağırlıklarının tartılması.	26
Resim 6. Orogastrik gavaj ile incir çekirdeği yağı verilmesi.	28
Resim 7. Ketamin ve Ksilazin.	29
Resim 8. Cerrahi operasyon işlemi.	29
Resim 9. Biyokimyasal analizlerin yapıldığı Mikroplate okuyucu.	31
Resim 10. Kontrol grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	46
Resim 11. Kontrol grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	46
Resim 12. Kontrol grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	47
Resim 13. Kontrol grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	47
Resim 14. Kontrol grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	48
Resim 15. DOX grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	48
Resim 16. DOX grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	49
Resim 17. DOX grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	49
Resim 18. DOX grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	50
Resim 19. DOX grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	50
Resim 20. İÇY3 grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	51
Resim 21. İÇY3 grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	51
Resim 22. İÇY3 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	52

Resim 23. İÇY3 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	52
Resim 24. İÇY3 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	53
Resim 25. İÇY6 grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	53
Resim 26. İÇY6 grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	54
Resim 27. İÇY6 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	54
Resim 28. İÇY6 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	55
Resim 29. İÇY6 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yaş ve kuru incirin enerji ve besin içerikleri (100 gr için).....	18
Tablo 2. Egesia İncir Çekirdeği Yağı Tokoferol ve Yağ Asidi Kompozisyonu.....	23
Tablo 3. Deney grupları, uygulanan kimyasallar ve uygulama günleri.....	26
Tablo 4. Biyokimyasal parametre değerleri.....	37

ÖZET

DOKSORUBİSİN İLE OLUŞTURULAN KARDİYOTOKSİSİTE MODELİNDE İNCİR (*FICUS CARICA*) ÇEKİRDEĞİ YAĞININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Gören D, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (Tıp) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2022

Amaç: Çalışmamızda incir (*Ficus carica*) bitkisinin meyvelerindeki çekirdeklerin soğuk sıkımıyla elde edilen incir çekirdeği yağının farklı dozlarının doksorubisin ile oluşturulan kardiyotoksiste üzerindeki antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin profilaktik olarak araştırılması amaçlandı. Bu konuda literatüre girmiş bir çalışma olmadığı için yapacağımız çalışmanın alanında ilk olma özelliği taşıdığını söyleyebiliriz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 32 adet genç erişkin erkek Wistar albino türü sıçan (200-250 gram) 4 gruba ayrıldı (n=8). Kontrol Grubu, Doksorubisin Grubu (DOX), Doksorubisin+Düşük Doz İncir Çekirdeği Yağı Grubu -3 ml/kg- (İÇY3) ve Doksorubisin+Yüksek Doz İncir Çekirdeği Yağı Grubu -6 ml/kg- (İÇY6) gruplarına ayrılan sıçanlar için deney süresi 7 gün olarak belirlendi. Bir hafta boyunca her gün İÇY3 grubuna intragastrik gavaj ile 3ml/kg, İÇY6 grubuna intragastrik gavaj ile 6 ml/kg incir çekirdeği yağı verildi. Deneyin 5. gününde tüm gruplara intraperitoneal olarak tek doz doksorubisin (15 mg/kg); kontrol grubuna ise tek doz %0,9'luk serum fizyolojik enjekte edildi. Deney süresince tüm hayvanlar kendi gruplarına ait manipülasyonlara maruz bırakıldıktan sonra 8. günde sakrifiye edilip, biyokimyasal ve histolojik inceleme yapmak üzere kalp dokuları alındı, istatistiksel analizler yapıp yorumlandı.

Bulgular: Histolojik bulgular sonucunda incir çekirdeği yağı ile tedavi edilen grupta DOX'un neden olduğu tespit edilen kardiyak değişikliklerin önemli ölçüde iyileştiği tespit edildi. İncir çekirdeği yağının antioksidan ve antiinflamatuvar özellik göstererek MDA, MPO, GPx, SOD, CAT, CK, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde istatistiksel anlamlılığı olan olumlu değişikliklere yol açtığı bulundu.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre DOX ile indüklenmiş kardiyotoksiste üzerine incir çekirdeği yağının kardiyoprotektif etkisinin mevcut olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Antiinflamatuvar, Antioksidan, Doksorubisin, İncir çekirdeği yağı, Kardiyotoksisite.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF FIG (*FICUS CARICA*) SEED OIL ON THE CARDIOTOXICITY MODEL CREATED WITH DOXORUBICIN

Gören D, Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Physiology (Medicine) Program, Master Thesis, Aydın, 2022

Objective: In our study, it was aimed to prophylactically investigate the antioxidant and anti-inflammatory effects of different doses of fig seed oil obtained by cold pressing the seeds of the fruits of the fig (*Ficus carica*) plant on cardiotoxicity induced by doxorubicin. Since there is no study in the literature on this subject, our study was the first in its field.

Material and Methods: In our study, 32 young adult male Wistar albino rats (200-250 grams) were divided into 4 groups (n=8). The experimental period was determined as 7 days for the rats divided into Control Group, Doxorubicin Group (DOX), Doxorubicin+Low-Dose Fig Seed Oil Group -3 ml/kg- (IÇY3) and Doxorubicin+High-Dose Fig Seed Oil Group -6 ml/kg- (IÇY6) groups. Every day for a week, 3 ml/kg of fig seed oil was given to the IÇY3 group by intragastric gavage, and 6 ml/kg of fig seed oil was given to the IÇY6 group by intragastric gavage every day. On the 5th day of the experiment, a single dose of doxorubicin (15 mg/kg) was administered intraperitoneally to all groups; In the control group, a single dose of 0.9% saline was injected. During the experiment, after all animals were exposed to the manipulations of their own groups, they were sacrificed on the 8th day and blood samples and heart tissues were taken for biochemical and histological examination, statistical analyzes were made and interpreted.

Results: As a result of histological findings, it was determined that the cardiac changes caused by DOX were significantly improved in the group treated with fig seed oil. It was found that fig seed oil showed antioxidant and anti-inflammatory properties, causing statistically significant positive changes in MDA, MPO, GPx, SOD, CAT, CK, TNF- α and IL-1 β levels.

Conclusion: According to the results of our study, fig seed oil has a cardioprotective effect on DOX-induced cardiotoxicity.

Keywords: Anti-inflammatory, Antioxidant, Doxorubicin, Fig seed oil, Cardiotoxicity.

1. GİRİŞ

Doksorubisin (DOX); meme, akciğer, mide, karaciğer kanserlerinde, birçok solid tümör ve hematolojik malignitelerde kullanılan, etki alanı çok geniş, yüksek antineoplastik aktivitesi kaydedilen antrasiklin antibiyotikler arasında en yaygın kullanılan ilaçtır (Singal ve diğerleri, 2000). Oluşturduğu en ciddi ve tehlikeli yan etkisi kardiyotoksisitedir ve kalp fonksiyonlarını geri dönülemez şekilde değiştirebilir.

DOX kaynaklı kardiyotoksisitenin mekanizmasının açıklanmasında çok sayıda tez öne sürülmesine rağmen çoğu çalışma reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi sonucu oluşan oksidatif stresin neden olduğunu desteklemiştir (Wallace, 2003). Bunun yanında lipid peroksidasyonu, antioksidan ve sülfhidril gruplarındaki azalma, Top2b'ye bağlı antioksidan enzim gen transkripsiyonunda azalma, kalp kasına özgü gen ekspresyonunun bozulması, DNA hasarı ve apoptoz gibi mekanizmalar da bu sürece katkı sağlar (Dirks-Naylor, 2013).

DOX kaynaklı kardiyomiopati sorumlu mekanizma apaçık çözülememekle birlikte, DOX'un antitümör aktivitesinin altında yatan mekanizmadan çok farklı olduğu aşıkardır. Bu durum ilacın antitümör aktivitesinde bir kayba neden olmadan kardiyoprotektif tedavi yöntemleri uygulanabileceğini desteklemektedir (Takemura ve Fujiwara, 2007).

İncir, çok yüksek lif içeriğine sahip bir meyve olmasının yanında, yüksek aspartik asit ve glutamin amino asitleri ile zengin potasyum, askorbik asit, A vitamini, karbonhidrat ve pek çok fenolik antioksidanın kaynağıdır. Yapılan çalışmalar antipiretik, antiinflamatuvar, antispazmatik, antitrombotik, hepatoprotektif, hipoglisemik, hipolipidemik, antikanser, antiviral, antimutajenik, antimikrobiyal ve antioksidan gibi birçok terapötik etkileri olduğunu bildirmektedir (Mawa ve diğerleri, 2003).

Günümüzde antioksidan ve organ koruyucu maddelerin öneminin artmasıyla birlikte günlük kullanımları da sıklıkla artmaktadır. Çalışmamızda incir çekirdeği yağının antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin, antrasiklin ilacın kullanımı ile oluşturulan kardiyotoksisite üzerindeki etkileri araştırıldı. Bu konuda literatüre girmiş bir çalışmaya rastlamadığımız için yaptığımız çalışmanın alanında ilk olduğunu söyleyebiliriz.

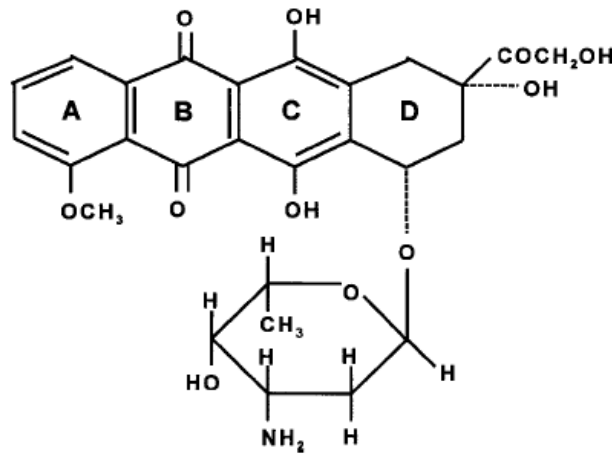
Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda incir çekirdeği yağının farklı dozlarının doksorubisin ile oluşturulmuş kardiyotoksisite modeli üzerine olası koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doksorubisin

Doksorubisin hidroklorür (DOX) (veya adriamisin, 14-hidroksidaunorubisin) yüksek antineoplastik aktivitesi olan ve antrasiklin antibiyotikler arasında yaygın kullanılan bir ilaçtır (Wojtacki ve diğerleri, 2000). Yapısında kinon bulunan DOX'un kimyasal formülü $C_{27}H_{29}NO_{11}HCL$, molekül ağırlığı 579,98 g/mol, yarılanma süresi 12-18,5 saattir (Durdağı, 2017). Antrasiklin antitümör antibiyotikleri daunorubisin ve DOX, *Streptomyces* cinsindeki bir bakteri türü olan *Streptomyces peucetius* kültüründen üretilmiştir (Singal ve diğerleri, 2000).

DOX ve daunorubisinin yapıları çok benzemektedir. DOX, ilaca kırmızı rengini veren tetrasiklik çekirdek ile ona glikozidik bir bağ ile bağlı bir amino şeker grubu olan daunosaminden meydana gelir (Tola, 2008). Antrasiklin grubu üyelerinin tümünde tetrasiklik halkaya komşu kinon ve hidrokinon grupları bulunur. DOX, hidroksi türevidir olduğu daunorubisin molekülündeki 14. karbonun hidroksil grubu almasıyla oluşur (Aubel-Sadron ve Londos-Gagliardi, 1984).

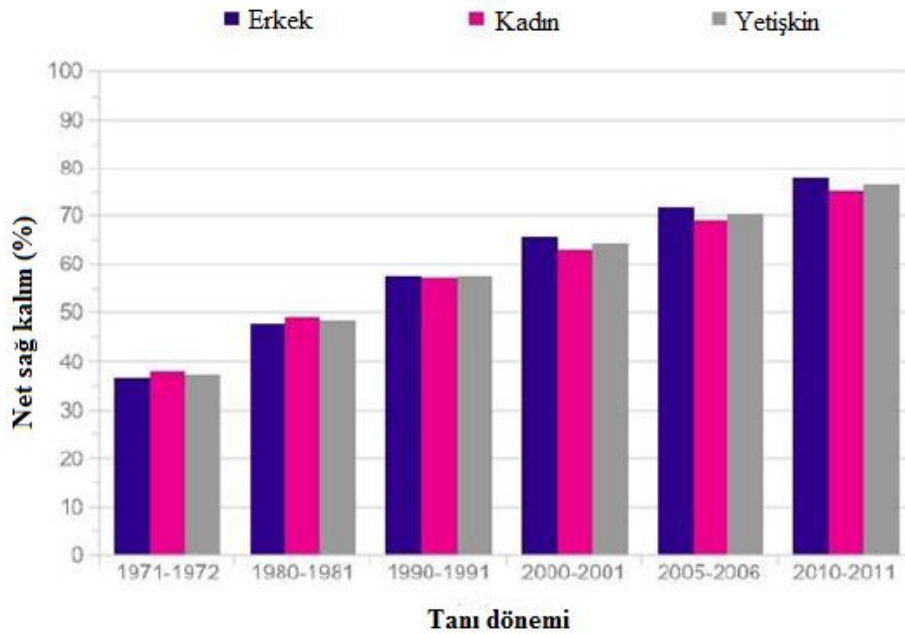


Şekil 1. Doksorubisinin yapısı (Singal ve diğerleri, 2000).

DOX bazı murin kanserlere karşı daunorubisinden fazla antitümör aktivite göstermekle birlikte terapötik indeksi de daha yüksektir (Singal ve diğerleri, 2000). Bu ilaç hala kanıtlanmış en geniş spektrumlu antineoplastik ajandır (Weiss, 1992). Birçok antrasiklin antibiyotik geliştirilmesine rağmen klinik bilgiler DOX ve daunorubisin üzerinde yoğunlaşmıştır (Pehlivan, 2016).

Doksorubisin; meme, akciğer, tiroid bezi, yumurtalık, prostat, mesane, yemek borusu, safra kanalı, karaciğer, mide kanseri, akut lenfositik ve miyeloid lösemi, osteosarkom ve yumuşak doku sarkomu, malign lenfoma, pediatrik solid tümörler ve Wilms tümörü gibi geniş yelpazedeki malignitelerin tedavisinde 50 yıldan fazla süredir kullanılan etkili bir antitümör ajandır (Gewirts, 1999; Hideg ve Kalai, 2007).

Sözü geçen kemoterapötik ajanın piyasaya sürülmesinden bu yana, hem erkek hem kadın 5 yıllık kanser sağ kalım oranı 1970'lerin ortasında ~%40'tan 2010'da ~%80'e yükselmiştir (Shabalala ve diğerleri, 2017). Kanser sağ kalım oranının iyileştirilmesiyle birlikte, kalp yetmezliği insidansında bir artış gözlenmiştir. DOX'un kanser sonrası hayatta kalan kişilerde yaşam kalitesini düşüren uzun süreli kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu bilinmektedir (Ferreira ve diğerleri, 2008; Octavia ve diğerleri, 2012; Shakir ve Rasul, 2009). Kardiyotoksisite riski doza bağlı olarak artar ve bu nedenle kanser hastalarında DOX kullanımını sınırlıdır (Chatterjee ve diğerleri, 2010).



Şekil 2. 5 yıllık kanser sağ kalım oranı (Shabalala ve diğerleri, 2017).

2.1.1. Oluşturduğu Yan Etkiler

DOX kullanımı geniş spektrumlu yan etkileri nedeniyle kafalarda soru işareti yaratsa da efektif bir ajan olması nedeniyle kanser tedavisinde önemli yer işgal etmektedir. DOX çoğu kemoterapötik rejimde önemli bir bileşen olmaya devam etse de, birçok doku kemoterapinin istenmeyen etkilerine karşı hassastır (Chen ve diğerleri, 2007). Uygulanmasından sonra bulantı, kusma, saç dökülmesi, alopesi, kemik iliği supresyonu, anemi, lökopeni, stomatitis, ekstremitasyon zedelenmesi, radyosensitizasyon, gastrointestinal toksisite, nefrotoksisite ve kardiyotoksisite gibi yan etkilere neden olabilir (Ayla ve diğerleri, 2009; Khan ve Holmes, 2002; Venkatesan ve diğerleri, 2000).

En ciddi yan etkisi kardiyotoksisitedir. Kardiyomiyositler postmitotik hücreler olduklarından, onların başına gelen büyük hasarlar genellikle geri döndürülemez ve kalp fonksiyonlarını geri dönüşsüz şekilde etkileyebilir. Sonuç olarak, DOX'un kronik uygulaması doza bağımlı ve geri dönüşü olmayan kardiyak toksisite ve aritmi üreterek, bir kemoterapötik ajan olarak tam klinik potansiyelini kısıtlar (Tatlidede ve diğerleri, 2009).

2.1.2. Histopatolojik Değişiklikler

DOX kaynaklı kardiyotoksisite sonucunda miyokardiyal disorganizasyon ve dejenerasyon, kardiyomiyositlerde perinükleer vakuolleşme, interstisyel ödem, subendokardiyal fibrozis görülür (Gokcimen ve diğerleri, 2007).

DOX kardiyomiyopatisinde, yamalı miyokardiyal interstisyel fibroz ve dağınık vakuollü kardiyomiyosit alanları vardır (Adria hücreleri). Adria hücreleri, fibrozis bölgelerinin bitişiğinde görülür. Fibrozis alanları genellikle yaygındır bununla birlikte akut miyosit hasarı alanları seyrekdir. İyileşmiş miyokardit alanlarında fibroblast proliferasyonu ve histiyosit infiltrasyonu mevcuttur. Kısmi veya tam miyofibril kaybı ve miyositlerde gerçekleşen vakuolar dejenerasyon, doksorubisin kardiyotoksisitesinin başlıca özelliklerindedir. Miyofilamentlerin kaybı sonucu Z disklerinin kalıntıları gözlenir. Sarkoplazmik retikulum ve T-tübüllerinde distansiyon vardır. Miyosit vakuolleri birleşerek zarla çevrili büyük boşluklar meydana getirir. Çekirdek-kromatin düzensizliği ve kromatinin soluk filamentlerle yer

değiştirmesi de DOX kardiyomiyopatisinin özellikleridir (Billingham ve diğerleri, 1978; Buja ve diğerleri, 1973). Görülen histolojik değişikliklerin yoğunluğu uygulanan kümülatif doz ile orantılı olarak değişir (Hortobagyi, 1997).

2.1.3. Doksorubisin Kaynaklı Kardiyotoksisitenin Mekanizması

DOX kaynaklı kardiyomiyopatiden sorumlu mekanizma belirsizliğini korumakla birlikte, DOX'un antitümör aktivitesinin altında yatan mekanizmadan çok farklı olduğu görünmektedir. Bu durum ilacın antitümör aktivitesini azaltmadan kardiyoprotektif tedavi yöntemleri tasarlanabileceğini ortaya çıkarmıştır (Takemura ve Fujiwara, 2007).

DOX ile indüklenen kardiyomiyopatinin patogenezi açıklamakta çok sayıda mekanizma öne sürülmesine rağmen, çoğu çalışma DOX'un kinon kısmı ile oksijen molekülleri ve diğer hücrel elektron donörleri arasındaki elektron değişimi yoluyla aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi sonucu oksidatif stresteki artışın, lipid peroksidasyonunun ayrıca antioksidanlar ve sülfidril gruplarının seviyelerindeki azalmaların patogenezi anahtar bir rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (Doroshov, 1983; Olson ve diğerleri, 1980; Singal ve diğerleri, 1987; Wallace, 2003).

Önerilen diğer mekanizmalar arasında nükleik asit ve protein sentezinin inhibisyonu (Arena ve diğerleri, 1979); vazoaaktif aminlerin (örneğin, histamin, katekolaminler ve prostaglandinler) salınımı (Bristow ve diğerleri, 1980); adrenerjik fonksiyonun ve adenilat siklaz aktivitesinin değiştirilmesi (Tong ve diğerleri, 1991); mitokondriyal anormallikler (Gosálvez ve diğerleri, 1979); lizozomal değişiklikler (Singal ve diğerleri, 1985); sarkolemmal Ca^{+2} taşınmasının modifikasyonu (Singal ve Pierce, 1986); adenilat siklaz, Na^{+} - K^{+} , adenozin trifosfataz (ATP_{az}) ve Ca^{+2} - ATP_{az} aktivitelerinde zayıflama (Singal ve Panagia, 1984); miyokardiyal elektrolitlerde dengesizlik (Tokarska-Schlattner ve diğerleri, 2002); mitokondriyal kreatin kinazın membrana bağlanması, birleşmesi ve enzimatik aktivitesinin bozulması (Olson ve diğerleri, 1974); nitrik oksit sentezinin indüklenmesi ile gelişen nitrik oksit ve peroksinitrit üretimi ve miyofibriler kreatin kinaz ve/veya metalloproteinazların nitrasyonu/inaktivasyonu (Pacher ve diğerleri, 2003; Weinstein ve diğerleri, 2000) bulunmaktadır. Deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı ve apoptoz (Kotamraju ve diğerleri, 2000; L'Ecuyer ve diğerleri, 2006) ve daha yakın zamanda otofaji (Dirks-Naylor, 2013) gibi çeşitli mekanizmalar da yer almıştır.

DOX'un neden olduğu oksidatif stres, serbest radikallerin oluşumuna çok yatkın olan kimyasal yapısı ile açıklanabilir. DOX, bir amino şekerin glikozidik bağ yoluyla eklendiği bir tetrasiklik aglikondur. Tetrasiklin yarımının bir parçası olan kinon halkası, kinon ve semikinon arasında redoks döngüsüne girer. Bu işlem sırasında, üretilen elektronlar oksijen de dahil olmak üzere oksitleyici ajanlar tarafından yakalanır ve daha sonra serbest radikal türlerinin oluşumuna yol açan bir zincir reaksiyonu başlatır. Bunu kardiyomiyosit hasarı ve kardiyomiyopati izler (Singal ve diğerleri, 1987). NADH dehidrojenaz, sitokrom P450 redüktaz ve ksantin oksidaz gibi birkaç mitokondriyal enzimin, antrakininonun bir semikinon serbest radikaline indirgenmesini katalize ettiği ve böylece ROS üretilmesinde rol oynadığı bulunmuştur (Bachur ve diğerleri, 1978; Berlin ve Hazeltine, 1981; Davies ve Doroshow, 1986).

Antrasiklinler hem enzimatik olarak hem de antrasiklin-demir komplekslerinin oluşumu yoluyla ROS oluşumunu indükleyebilir (Link ve diğerleri, 1996).

Topoizomeraz (Üst) 2b, yakın zamanda antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin temel aracı olarak ortaya çıkmıştır (Zhang ve diğerleri, 2012). Top2, deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu, transkripsiyonu veya rekombinasyonu sırasında DNA zincirlerini çözer (Liu ve Wang, 1987). İnsanlarda Top2a ve Top2b olmak üzere 2 tip Top2 enzimi vardır (Drake ve diğerleri, 1987). Ağırlıklı olarak çoğalan hücrelerde bulunan Top2a, DNA replikasyonu için gereklidir ve antrasiklinin tümör öldürücü aktivitesinin moleküler temeli olarak kabul edilir (Tewey ve diğerleri, 1984). Buna karşılık Top2b, kardiyomiyositler de dahil olmak üzere tüm hareketsiz hücrelerde bulunur (Capranico ve diğerleri, 1992). Antrasiklinler tarafından Top2 inhibisyonu, DNA'da kardiyomiyosit ölümüne yol açabilen çift zincirli kırılmalara neden olur. Antrasiklin kaynaklı ROS üretimi, yine Top2b'ye bağımlı olan antioksidan enzim gen transkripsiyonundaki azalmadan kaynaklanır (Zhang ve diğerleri, 2012). Vejpongsa ve Yeh (2014) kalpten Top2b silinmesinin fareleri antrasiklin kaynaklı kardiyomiyopatiden koruduğunu, bunun da Top2b'yi antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin birincil aracı olarak güçlü bir şekilde gösterdiğini belirtmiştir.

Antrasiklinler, enerji üretiminde kritik olan enzimlerin kalp kasına özđü gen ekspresyonunu bozarak ve ayrıca yapısal gen ürünlerini (örneğin, kardiyak troponinler, miyozin hafif zincirleri ve kreatin kinaz) bozarak ATP üretimini azaltır. Ayrıca sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} -ATP_{az} için mRNA ekspresyonunu aşağı doğru regüle edebilirler ve bu da kardiyak kontraktiletiyi azaltır. Enerji tükenmesi, kardiyak miyositlerin etkili bir şekilde kasılma yeteneğini azaltır ve yeterince şiddetliyse hücre ölümüne yol açabilir. Hızla bölünen

hücreler apoptoz veya nekroz nedeniyle kaybedilenlerin yerini alabilir fakat çok yavaş bölünen kardiyomiyositler, tedavi sırasında hasar gören hücrelerin yerini yeterince alamaz. Miyokardiyal histoloji, hayatta kalan miyositlerin hipertrofi yoluyla normal kalp yapısını korumayı telafi ettiğini öne sürer (Lipshultz ve diğerleri, 1991,1995, 2005).

Kardiolipin, iç mitokondriyal membranda yüksek konsantrasyonlarda bulunan antrasiklinlere karşı yüksek afiniteye sahip, çoklu doymamış yağ asidi bakımından zengin bir fosfolipiddir. Antrasiklinlerin mitokondriye girdiği ve daha sonra kardiyoipine bağlanarak veya mitokondriyal DNA ile etkileşerek solunum zincirini engellediği düşünülmektedir. Mitokondri içindeki yüksek kardiyoipin konsantrasyonları, kalp hücrelerinin antrasiklin hasarına duyarlılığını da artırabilir (Wouters ve diğerleri, 2005).

DOX ayrıca, DOX'a duyarlı transkripsiyonel düzenleyici proteinlerin ekspresyonunu ve işlevini etkileyerek kardiyak spesifik genlerin ekspresyonunu da azaltır. Çalışmalar, kaspaz aktivasyonu ve internükleozomal DNA degradasyonu ile antrasiklinlerin vasküler hücrelerde ve kardiyomiyositlerde apoptozu indüklediğini göstermektedir (Kotamraju ve diğerleri, 2000; Sawyer ve diğerleri, 1999; Wang ve diğerleri, 1998).

2.1.3.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Biyolojik yapılarda oksidatif hasar, özellikle kardiyovasküler hastalık ve kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların toksisite kaynaklı patofizyolojisinde yer almıştır (Maxwell, 1999). Bu oksidatif hasarın nedeninin, pro-oksidan (serbest radikaller) ve antioksidan (temizleyici, süpürücü?) araçlarının dengesinin antioksidan taraf aleyhine bozulmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Pro-oksidan koşullar ya artan serbest radikal üretimi ya da vücuttaki zayıf süpürme kapasitesi nedeniyle baskındır (Salem, 2005).

Topluca oksidatif stres olarak bilinen süperoksit anyonu radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH \cdot) ve nitrik oksit (NO) dahil olmak üzere serbest oksijen radikalleri; hücrelere saldıran ve işlevine zarar veren, hücresel zarları yırtarak tepkimeye giren ve vücutta bulunan nükleik asitler, proteinler ve enzimlerde hasar oluşturan elektrik yüklü moleküllerdir (Hogg, 1998).

Kalp dokusu yüksek oksidatif metabolizması ve karaciğer gibi diğer organlara kıyasla daha düşük antioksidan savunması nedeniyle serbest radikal hasarına karşı çok duyarlıdır (Goormaghtigh ve Ruyschaert, 1984). Kardiyak miyositlerde, katalaz (CAT) ve glutatyon

peroksidaz (GPx) gibi bu hücreleri ROS kaynaklı hasara karşı hassas hale getirebilen düşük seviyelerde serbest radikal süpürücü sistemler bulunur (Barry ve diğerleri, 2007).

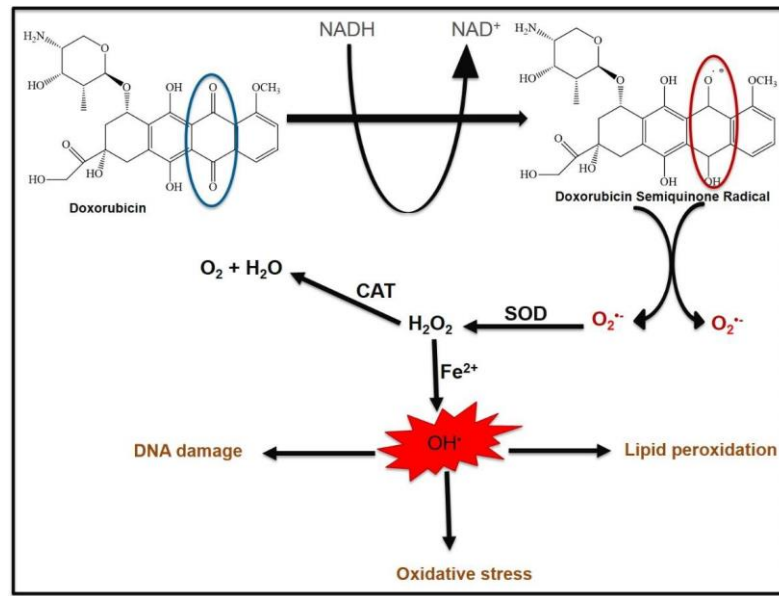
Oksidatif stres, aşırı ROS oluşumunun ve mitokondriyal membran depolarizasyonunun tetiklediği DOX kaynaklı kardiyotoksisitenin birincil mekanizmalarından biridir (Wallace, 2003). Mitokondrinin, sitokrom C salınımı yoluyla bu süreçte çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Kumar ve diğerleri, 2012). Çalışmalar, DOX'un mitokondride biriktiğini ve mitokondri elektron zincirini bozarak ROS üretiminin artmasına neden olduğunu göstermiştir (Sarvazyan, 1996).

Antrasiklinin kinon kısmı, mitokondriyal nikotinamid adenin dinükleotit hidrat (NADH) bağımlı sitozolik enzimler tarafından bir semikinona indirgenir. Bu semikinon, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve su vermek üzere süperoksit dismutaz (SOD) tarafından detoksifiye edilen süperoksit anyonu (O_2^-) üretmek için redoks döngüsüne girer. Süperoksit anyonları doğrudan hücre altı hasarına neden olabilir veya ayrıca hidrojen peroksit, ferröz demirin (Fe^{+2}) varlığında DNA, proteinler ve lipidler ile reaksiyona giren, DNA hasarına ve ardından lipid peroksidasyonuna yol açan oldukça reaktif bir hidroksil radikali OH^- 'ye dönüştürülür (Minotti ve diğerleri, 2004; Sharma ve diğerleri, 2012; Valko ve diğerleri, 2004).

DOX'un "ROS ve demir hipotezi" olarak adlandırılan ROS'ta demir aracılı bir artışa neden olduğu öne sürülmüştür (Berthiaume ve Wallace, 2007; Myers, 1998). Bu hipoteze göre, demir varlığında DOX, önemli miktarda ROS üretimine ve hücrel hasara neden olarak boş redoks döngüsüne yol açar. DOX'un aglikon kısmının oksidasyonu, elektron alıcısı olarak O_2 'yi kullanarak hızla ana bileşiğe geri dönebilen bir semikinon radikalinin oluşumuyla sonuçlanır (Keizer ve diğerleri, 1990). Bu redoks döngüsü, süperoksit oluşumuna yol açar, kendiliğinden veya süperoksit dismutaz tarafından H_2O_2 'ye dönüştürülür. Daha sonra, H_2O_2 , demir gibi ağır metallerin varlığında Fenton reaksiyonu yoluyla oldukça toksik hidroksil radikallerine dönüştürülebilir. Ek olarak, DOX, bir DOX-Fe kompleksi oluşturmak için doğrudan demir ile etkileşime girebilir, bu da Fe^{+2} ve Fe^{+3} formları arasında demir döngüsüne ve önemli miktarda ROS üretimine neden olur (Xu ve diğerleri, 2005).

Bu gelişmiş reaktif radikal üretimi, vücudun endojen antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilebilir. Sözü geçen savunma sistemi süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon (GSH) gibi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içerir (Bhattacharyya ve diğerleri, 2014). Bu endojen antioksidanların birincil rolü, OH^- gibi oldukça reaktif radikalleri detoksifiye etmektir. SOD'un süperoksit

anyonunu (O_2^-), moleküler oksijene (O_2) ve H_2O_2 'ye indirgenmesini katalize ettiği bilinmektedir (Fukai ve Ushio-Fukai, 2011). Düşük CAT seviyelerinin varlığında GPx, GSH ile birlikte H_2O_2 'yi O_2 ve suya dönüştüren bir glutatyon kompleksi oluşturur. Bununla birlikte, kalp güçlü bir antioksidan savunma mekanizmasına sahip olmadığı için kalpteki artan oksidatif stres zararlı olabilir (Aryal ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, DOX'un kronik maruziyetinin hassas kalp hücrelerinde oksidatif hasarın birincil nedeni olduğu çok açıktır. Bu da hücre zarı geçirgenliğini indükleyerek miyokardiyal disfonksiyona ve ardından kardiyak disfonksiyon gelişimine yol açar.



Şekil 3. Doksorubisin aracılı redoks döngüsü (Shabalala ve diğerleri, 2017).

2.1.3.2. Apoptoz

Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün yüksek düzeyde düzenlenmiş bir formu olarak tanımlanabilir. Kerr ve diğerleri (1972) tarafından ortaya atılan apoptoz kelimesi morfolojik bir terimdir. Ölmekte olan hücrelerde nekrozdan tamamen farklı morfolojik değişiklikler gözlemlenildi ve bu değişikliklerin bir tür spontan hücre ölümü ile ilişkili olduğunu öne sürdüler. Günümüzde apoptoz, temel bir mekanizma, fizyolojik ve genetik olarak düzenlenen ve ayrıca gelişim, morfogenez, normal hücre döngüsü, hormona bağlı organ atrofisi ve bağışıklık sistemi işlevinde merkezi bir rol oynayan programlanmış bir hücre

ölümü biçimi olarak kabul edilir (Cohen, 1991; Wyllie, 1993). Ayrıca, anormal apoptozun hastalık sürecinin ilerlemesini veya şiddetini etkilediği birçok hastalığın olduğu artık açıkça gösterilmiştir (Carson ve Ribeiro, 1993)

Apoptoz sırasında nükleer kromatin homojen olarak yoğunlaşır, nükleer membrana yapışır ve hilal, yarım ay veya at nalı benzeri bir görünüm alır. Yoğunlaştırılmış kromatin parlak ve keskin bir şekilde sınırlandırılmıştır. Sitoplazmik yoğunlaşmanın eşlik ettiği hücre büzülmesi, hücre ilk önce multilobule hale gelene ve daha sonra parçalanana kadar devam eder. Çekirdek de parçalanmıştır ancak diğer hücre içi organeller son aşamaya kadar morfolojik olarak korunur. Apoptotik cisimler olarak adlandırılan hücre parçaları, hücresel içeriklerin serbest bırakılmaması için bozulmadan kalan ve makrofajlar veya komşu hücreler tarafından hızla fagosite edilen plazma zarı tarafından çevrelenir. Nekrozis, plazma zarının yırtılması ve hücresel içeriğin salınması nedeniyle inflamatuvar bir yanıtı yol açarken apoptoz inflamasyona neden olmaz. Nükleozomal birimlerde spesifik DNA fragmentasyonu, apoptozun en ayırıcı biyokimyasal özelliklerindedir. Apoptotik DNA fragmentasyonu; DNA jel elektroforezi, DNA kırıklarının in situ etiketlemesi (TUNEL yöntemi), bir veya iki DNA zincir kopmasının ligasyonu gibi moleküler biyolojik testler kullanılarak saptanabilir (Didenko ve Hornsby, 1996; Gavrieli ve diğerleri, 1992).

Kardiyomiyositlerdeki apoptotik sinyalleşme, çoğalan veya farklılaşmamış hücrelerin kullanıldığı çalışmalara kıyasla daha az anlaşılmıştır. Bununla birlikte, genel olarak apoptotik sinyalin hücreler arasında esasen benzer olduğu varsayılır. Tüm hücre tiplerinde ortak olan apoptozun nihai efektörleri kaspazlar ve DNA_{az}lardır. Kaspazlar apoptoza özel proteolizi; DNA_{az}lar nükleer DNA parçalanmasını indükler.

Kaspazlar tarafından aktive edilen, intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere iki ana yol vardır (Elmore, 2007). Ekstrinsek yolda, ölüm ligandları (FasL, TNF- α , TRAIL) hücre yüzey reseptörü Fas'a (ölüm reseptörü) bağlanır. Bu da Fas reseptörü ile ilişkili ölüm alanı proteini (FADD) ile bir kompleks oluşturarak başlatıcı kaspazların (örneğin, kaspaz-8) aktivasyonuna sebep olur ve sonuçta efektör kaspaz-3 aktive olur. Bu klasik yola alternatif olarak Fas, Daxx'a bağlanarak kinaz-1'i (ASK1) düzenleyen apoptoz sinyalinin aktivasyonuna yol açabilir (Elsässer ve diğerleri, 2000; Gill ve diğerleri, 2002; Kang ve Izumo, 2000).

Intrinsek yol, sitokrom c'nin mitokondriden sitozole salınması ve burada kaspazları aktive etmesi ile karakterize edilir (Crompton, 2000). Sitokrom c'nin salınımı, hem pro-apoptotik Bcl-2 benzeri protein 4 (Bax) hem de anti-apoptotik (Bcl-2) proteinleri içeren B

hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) protein ailesinin üyeleri tarafından düzenlenir (Tsujimoto, 1998). Bax sitozolde bulunur ve aktivasyon üzerine dış mitokondriyal membrana yer değiştirir. Bax'ın zara bu şekilde yer değiştirmesi, mitokondriyal zarı depolarize eder ve sitokrom c'nin sitozole salınmasını uyarır, oysa Bcl-2, sitokrom c'nin mitokondriden salınmasını engeller (Saelens ve diğerleri, 2004). Serbest bırakıldıktan sonra sitozoldeki sitokrom c, apoptoz proteaz aktivatör protein-1 (Apaf-1) ve kaspaz 9 ile bir apoptozom kompleksi oluşturur, bu da kaspaz 3'ün ve ardından hücrel apoptozun aktivasyonu ile sonuçlanır (Parrish ve diğerleri, 2013). Çalışmalar, DOX'un Bcl-2/Bax oranını azalttığını, kardiyomiyositlerin apoptozu tetiklediğini göstermiştir (Spallarossa ve diğerleri, 2004; Tsang ve diğerleri, 2003).

Kanıtlar, DOX'un hem endotelial hücreler hem de kardiyomiyositlerde apoptotik hücre ölümüne neden olduğuna dikkat çekmektedir (Arola ve diğerleri, 2000). Mitokondriyal depolarizasyon ve ardından apoptoz, DOX kaynaklı kardiyotoksisitenin bir özelliğidir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar, DOX tedavisinin kardiyomiyosit apoptozunun aktivasyonu ile ilişkili olan oksidatif stresi indüklediğini göstermiştir (Tsang ve diğerleri, 2003).

Hidrojen peroksit ve süperoksit oluşumu, doksorubisinin neden olduğu kardiyomiyosit toksisitesinde rol oynar (Kotamraju ve diğerleri, 2000). Bu hücre içi oksidanlar, p53'ü indükler ve aktive edilmiş p53, kardiyomiyositlerin apoptozisini destekler (Huang ve diğerleri, 2000; Wang ve diğerleri, 2000). DOX'un meydana getirdiği serbest radikaller mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarına yol açmakta ve bunun sonucunda ekstresek apoptotik yolu aktif hale getiren transkripsiyonel faktörleri disregüle etmektedir (Zhang ve diğerleri, 2009).

2.1.4. Doksorubisin Kardiyotoksisitesinin Klinik Tipleri

Doksorubisinin kalp üzerindeki toksik etkisi, tedavinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Klinik tablo ve prognoz açısından önemli derecede farklılık gösteren akut, subakut, kronik ve geç başlangıçlı dört tip kardiyotoksisite görülür (Shan ve diğerleri, 1997; Steiner ve diğerleri, 1991).

2.1.4.1. Akut Kardiyotoksisite

Akut kardiyotoksisite hastaların %0.4-41'inde, ilk 24 saat içerisinde gözlenir ve ortaya çıkmaları DOX uygulamasıyla doğrudan bağlantılıdır. Elektrokardiyoaritmisi, enjeksiyon sırasında veya birkaç saat sonra ortaya çıkar (Von Hoff ve diğerleri, 1982). En sık görülen bozukluklar tipik olmayan repolarizasyon bozuklukları, düşük QRS kompleksi voltajı, sinüs taşikardisi, aksesuar ventriküler ve supraventriküler atımlar ve QT aralığı uzamasıdır (Friess ve diğerleri, 1985). Akut miyokard iskemisi nadiren gözlenir (Shan ve diğerleri, 1997). Bu rahatsızlıklar önemli bir klinik problem değildir. Genellikle birkaç semptomla kendini gösterirler veya asemptomatiktirler. Kemoterapinin tamamlanmasından birkaç saat sonra (aritmi) veya birkaç hafta sonra (STT'de değişiklikler) kendiliğinden geri çekilirler. Akut semptomlar çoğu vakada standart kardiyoterapi sonucunda geriler (de Vitta, 1997).

Doksorubisin hastalarının %1'inden azı, muhtemelen aritmi ile bağlantılı olan bu ajanın uygulanmasından birkaç gün sonra aniden kalp krizinden ölmüştür. Ölümcül komplikasyonların ağırlıklı olarak eşlik eden elektrolit bozuklukları olan hastalarda kaydedildiği gözlenmiştir. Bu nedenle, DOX kullanımına bağlı ani ölüme karşı temel korunma yöntemi olarak kemoterapi sırasında kandaki elektrolit düzeylerinin yakından takip edilmelidir (Lacasse ve Bolduc, 1992). Birçok çalışma, akut kardiyotoksisite riskinin, DOX'un sürekli kullanımı için kontrendikasyon olmadığını savunmaktadır (de Vitta, 1997; Friess ve diğerleri, 1985).

2.1.4.2. Subakut Kardiyotoksisite

Subakut kardiyotoksisite nadir görülür. Akut reaksiyonlarla karşılaştırıldığında seyri oldukça gizlidir. Son doz DOX'tan birkaç gün veya birkaç hafta sonra ortaya çıkar (de Vitta, 1997). En sık görülen tezahürü toksik perikardit ve miyokardittir (Allen, 1992).

2.1.4.3. Kronik Kardiyotoksisite

Kronik kardiyotoksisite, kardiyomiyositlerin antrasiklin antibiyotiklerine tekrar tekrar maruz kalmasının bir sonucudur. Bu antibiyotiklerle tedavi edilen hastaların %0.4-23'ünde

görülür (Shan ve diğerleri, 1997). Kemoterapiden birkaç hafta veya ay sonra şiddetli konjestif kalp yetmezliği gelişir. Genellikle sol ventrikülü etkiler, nadiren her iki ventrikülü etkiler ve elektrokardiyografide her iki ventrikülün aşırı yüklenmesi ve düşük QRS voltajı özellikleri görülür (Durmaz ve diğerleri, 2009).

Postantrasiklin kardiyomyopatisinin klinik tablosu belirgin değildir; en sık görülen semptomlar azalmış egzersiz toleransı, efor dispnesi, sağ ventrikül yetmezliği semptomları, akciğer grafisinde kardiyomegali ve ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıdır (Allen, 1992; Von Hoff ve diğerleri, 1982). Hastalık bazen pulmoner ödem veya kardiyojenik şokla başlayabilir (Wojtacki ve diğerleri, 2000).

2.1.4.4. Geç Kardiyotoksisite

Geç kardiyotoksisite, kemoterapi tamamlandıktan sonraki birkaç yıl içinde teşhis edilebildiği gibi 20 yıl sonra da görülebilir (Lipshultz ve diğerleri, 1991; Steinherz ve diğerleri, 1991). Çocuklarda ve yetişkinlerde ortaya çıkabilir. Göreceli olarak düşük toplam DOX dozları (<480 mg/m²) alan hastalarda bulunmuştur (Goorin ve diğerleri, 1990). Geç kardiyotoksisite klinik olarak konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve iletim bozukluğu şeklinde kendini gösterebilir, nadiren kalp krizine bağlı ani ölüme yol açar. Geç kardiyotoksisitede aritmi ve iletkenlik bozuklukları nadiren asemptomatiktir. Genellikle ikinci derece atriyoventriküler blok olarak kendini gösterirler, antrasiklin tedavisinden bir yıldan fazla bir süre sonra hastaların yaklaşık %3'ünde teşhis edilen ventriküler taşikardinin yanı sıra olumsuz seyir gösteren ventriküler fibrilasyon vakaları da kaydedilmiştir (Lipshultz ve diğerleri, 1995; Shan ve diğerleri, 1997).

Geç başlangıçlı kardiyotoksisite için tipik olan anomalilerin insidansı ve yoğunluğu, antrasiklin antibiyotiklerine maruziyetten sonraki gözlem süresi uzadıkça artar. Geç başlangıçlı komplikasyon riski esas olarak gelişim çağındayken kemoterapiye maruz kalan hastaları içerir, kadınlarda erkeklere göre daha siktir, yüksek tek ve toplam doz antrasiklin alan hastalarda ve mediasten ışınlamasına maruz kalan hastalarda bu risk önemli ölçüde yükselir (Goorin ve diğerleri, 1990; Steinherz ve diğerleri, 1991).

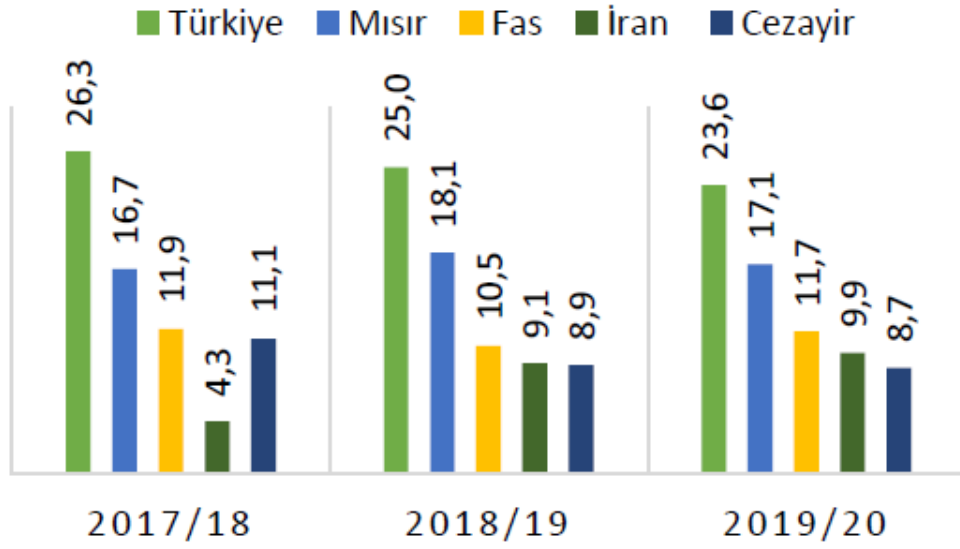
2.2. İncir (*Ficus Carica L.*)

Ficus (Moraceae) cinsi, dünya çapında tropikal ve subtropikal bölgelerde 800'den fazla ağaç, epifit ve çalı türü ile angiospermlerin en büyük cinslerinden biridir (Singh ve diğerleri, 2011). Dutgiller ailesinin 40 cinsinden biridir. *F. carica L.* (incir), *Ficus* cinsinin önemli bir üyesidir. Yaygın olarak "incir" ismiyle anılan *F. carica L.* yaprak döken bir ağaç olup, yetiştirilen en eski meyve ağaçlarından biridir.

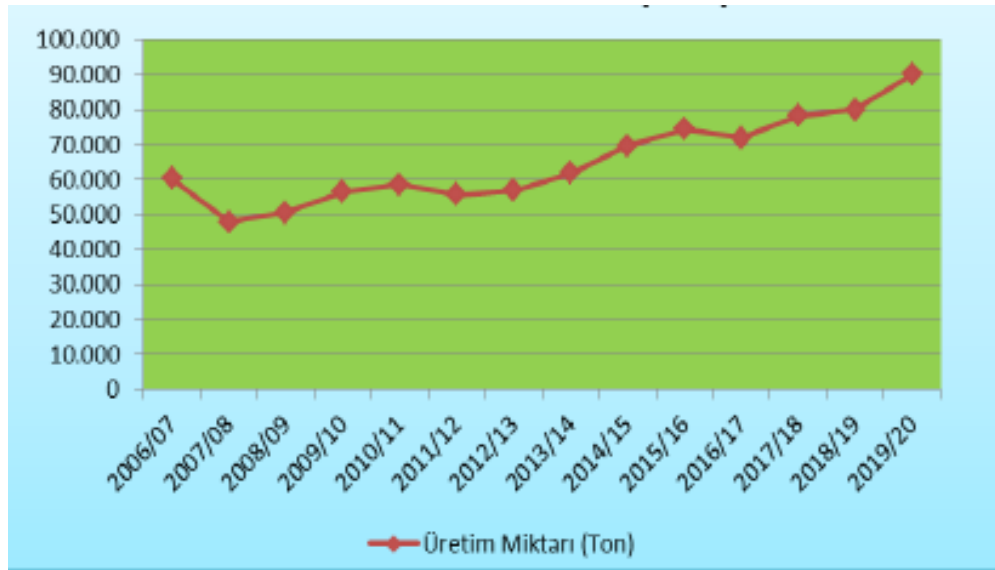
İncir, Güneybatı Asya ve Doğu Akdeniz'e özgü bir ağaçtır ve insanlar tarafından yetiştirilen ilk bitkilerden biridir. Uzun ömür ile ilişkisi olan Akdeniz diyetinin önemli bir bileşenidir (Trichopoulou ve diğerleri, 2006). Kuru ve taze tüketimi nedeniyle dünya çapında önemli bir hasattır. Yenilebilir kısmı etli, içi boş ve hazneli olan meyvesidir (Dueñas ve diğerleri, 2008). *Ficus carica*'nın kurutulmuş meyvelerinin önemli bir mineral, karbonhidrat, organik asit, vitamin ve fenolik bileşik kaynağı olduğu bildirilmiştir (Jeong ve Lachance, 2001; Slatnar ve diğerleri, 2011; Veberic ve diğerleri, 2008).

Gerektirdiği iklim ve toprak koşulları nedenleriyle sınırlı sayıda ülkede yetiştirilen incirin üretiminde 310 bin ile Türkiye ilk sırada yer alırken, 225 bin ton ile Mısır ikinci sırada, 153 bin ton üretim ile Fas üçüncü sırada bulunmaktadır. Dünyada 2020 yılında toplam 171 bin tonluk incir ihracatı gerçekleştirilmiş, bunun 89 bin tonu sadece Türkiye tarafından karşılanmıştır. 2020 üretim döneminde Türkiye'de 320 bin ton incir üretimi yapılmıştır. İncir üretiminde en önemli paya sahip olan Aydın ili 183 bin ton ile Türkiye üretiminin %57,3'ünü karşılamaktadır. Aydın'ın arkasından 19,5 bin tonluk üretim ile İzmir, 9,2 bin ton üretim ile ise Bursa gelmektedir.

Kuru incir, dayanıklılığı ve yoğunlaşmış artan besin değerleriyle incir ticaretinde önemli yer işgal etmektedir. Bu çalışmamızda kullandığımız incir çekirdeği yağının da menşelidir. Uluslararası Sert Kabuklu ve Kuru Meyveler Konseyi'nin 2020/2021 istatistik yıllığı raporlarına bakarsak, dünyada toplam 148 bin ton olan kuru incir üretiminin 85,5 bin tonu (%58) Türkiye tarafından üretilmektedir. Türkiye'yi 25 bin ton (%17) ile İran, 10 bin ton (%7) ile İspanya izlemektedir (TC Tarım ve Orman Bakanlığı, 2020; TC Toprak Mahsülleri Ofisi, 2020).



Şekil 4. İncir üretiminde önemli ülkeler (%) (WEB_1).



Şekil 5. Kuru incir üretim miktarları (TC Ticaret Bakanlığı, 2019) (WEB_2).



Şekil 6. İncir üretim miktarları (Tarım Ürünleri Piyasa Raporu, 2021).

Taze ve kuru incir ayrıca çok miktarda polifenol ve lif içerir (Vinson ve diğerleri, 2005). İncir, proantosyanidinler gibi fenolik bileşiklerin mükemmel bir kaynağıdır, oysa iki iyi fenolik bileşik kaynağı olan kırmızı şarap ve çay, incirdekilerden daha düşük fenoller içerir (Vinson ve diğerleri, 1998). İncirde kateşin, gallik asit, klorejenik asit, rutin ve epigallokateşin gibi antioksidan özellikleri bulunan fenoller tanımlanmıştır. 100 gram incirin fenolik bileşenleri 1.1 gram seviyelerine kadar varabilmektedir. İncir, antineoplastik aktivite gösteren ve deneysel kanser araştırmalarında da başarılı sonuçlar veren benzaldehit ve kumarin bileşiklerini de ihtiva etmektedir (Orak, 2020; Duman ve Yazıcı, 2018). Fenolikler, organik asitler, E vitamini ve karotenoidler gibi antioksidan bileşikler, serbest radikalleri temizleyerek dejeneratif hastalıklara yol açabilecek oksidatif mekanizmaları inhibe eder (du Toit ve diğerleri, 2001). Fenolik bileşikler, taze meyve, sebze ve ürünlerinin renk, tat ve aromasının önemli bileşenleridir. Bunun yanında antioksidan rollere ek olarak, antimitojenik veya antikanserojenik, antiinflamatuvar veya antimikrobiyal aktivitelere de sahip olabilir (Eberhardt ve diğerleri, 2000).

Tablo 1. Yaş ve kuru incirin enerji ve besin içerikleri (100 gr için) (Özen ve diğerleri, 2007).

Besin Değeri	Taze	Kuru
Su %	84,6	16,8
Protein %	1,3	3,6
Yağ %	0,3	1,6
Karbonhidrat %	9,5	52,9
Enerji (kcal)	45	300
Nişasta %	-	-
Glikoz %	5,2	28,6
Fruktoz %	4,1	22,7
Sakkaroz %	0,3	1,6
Lif %	2,3	12,4
Karoten (µg)	150	64
Vitamin B1 (mg)	0,03	0,08
Vitamin B6 (mg)	0,08	0,26
Vitamin B12 (mg)	-	-
Vitamin C (mg)	2	1
Potasyum (mg)	200	970
Kalsiyum (mg)	38	250
Magnezyum (mg)	15	80
Fosfor (mg)	15	89
Demir (mg)	0,3	4,2
Çinko (mg)	0,3	0,7

Solomon ve diğerleri (2006), incir meyvesindeki polifenol içeriği, özellikle antosiyaninler ne kadar yüksekse, antioksidan aktivitelerinin de o kadar yüksek olduğunu göstermiştir. İncirden elde edilen antioksidanlar, plazma lipoproteinlerini oksidasyondan koruyabilir ve tüketimden sonraki 4 saat boyunca plazma antioksidan kapasitesini önemli ölçüde yükseltebilir (Vinson ve diğerleri, 2005). İncir potasyum, kalsiyum, magnezyum,

demir ve K vitamini kaynağı olup ayrıca şekerler (ağırlıklı olarak fruktoz ve glikoz) bakımından da zengindir (Joseph ve Raj, 2011; Melgarejo ve diğerleri, 2003).



Resim 1. İncir çekirdeği yağı.

Vinson ve diğerleri (2005), 40 insan denekle yaptıkları araştırmanın sonunda 40 gramlık incir meyvesi tüketiminin 4 saat içerisinde plazma total antioksidan kapasitesini %35'e kadar arttırdığını göstermiştir. Yapılan incelemelerde bu artış incir meyvesinin içerdiği fenolik bileşiklerle ilişkilendirilmiş olup; 100 gram yaş incirin 486 mg, kuru incirin ise 326 mg seviyesinde fenol içerdiği belirtilmiştir.

Ficus carica çekirdekleri meyve başına 30 ila 1.600 arasında değişebilir. Kuru çekirdekler %30 oranında sabit yağ içerir. İncir çekirdeği yağının içerdiği yağ asitleri şu şekildedir: linoleik asit %33,72, linolenik asit %32,95, oleik asit %18,99, palmitik asit %5,23, stearik asit %2,18, araşidik asit %1,05 (Güven ve diğerleri, 2019; Joseph ve Raj, 2011).

İncirin kökü, yaprakları ve meyvesi geleneksel tıpta gastrointestinal (kolik, hazımsızlık, iştahsızlık ve ishal), solunum (boğaz ağrısı, öksürük ve bronş problemleri), kardiyovasküler ve ülseratif hastalıklar gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Duke, 2002;

McGovern, 2002). Araştırmacılar, tip I diyabet hastalarında incir yaprağı kaynatmasının hipoglisemik etkisini bildirmişler ve diyabetli sıçanların kolesterol seviyelerini düşürmek için yine incir yapraklarından hazırlanan bir kloroform özütünü kullanmışlardır (Canal ve diğerleri, 2000; Perez ve diğerleri, 2003). İncir ağacının yaprakları ve kökleri, eksojen kolesterol emilimini bloke ederek kolesterol seviyelerini düşürdüğü gösterilen bitki sterollerini (özellikle modifiye triterpenler) içerir (Barolo ve diğerleri, 2014). İncirin antioksidan, antiinflamatuvar, antispazmodik, antiviral, antibakteriyel, hipoglisemik, hipokolesterolemik, kanser baskılayıcı, hipotrigliseridemik ve antelmintik etkileri içerdiği literatürde bildirilmiştir (Jeong ve diğerleri, 2005; Mawa ve diğerleri, 2013; Rubnov ve diğerleri, 2001; Solomon ve diğerleri, 2006; Wang ve diğerleri, 2004).

İncir iyi bir flavonoid, polifenol ve antosiyanin kaynağı olup arabinoz, β -amirinler, β -karotinler, glikozitler, β -setosteroller ve ksantoksol gibi birçok antioksidan içerir. Meyve ve sebzelerdeki ana antioksidan aktivitenin polifenol ve flavonoid bileşiklerinin varlığından kaynaklandığını öne sürülmüştür (Eberhardt ve diğerleri, 2000; Liu ve diğerleri, 2001). Peroksil radikallerinin temizlenmesi baz alınarak olarak ölçülen birçok flavonoidin antioksidan aktivitesi E vitamini, C vitamini veya glutatyondan daha yüksektir (Cao ve diğerleri, 1993).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Cihazlar

Çalışma kapsamında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma laboratuvarında, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında bulunan aşağıdaki cihazlar kullanıldı:

- Santrifüj (Hettich Zentrifügen Rotina 420)
- Vorteks (Labnet International Inc. Edison NJ, USA)
- Derin Dondurucu (-80) (SANYO MDF U5186S, JAPAN)
- Buzdolabı (İndesit)
- Elisa Okuyucu (Diagnostic Automation, Inc. DAR800)
- İnkübasyon Cihazı (Microtec.Type Ak 120, Infors Ag Switzerland)
- Homojenizasyon cihazı (Ultra – Turrax T8 IKA- Werke SİGMA- ALDRICH)
- Hassas Terazı (Sartarius CP 3245)
- Kaynamış su banyosu (Memmert)
- Otomatik pipetler (Ependorf)
- Olympus BX20 Mikroskop
- Pap Pen (hidrofibik kalem PEN01)
- Etüv (Nüve, EN055)
- Mikrotom (Leica RM 2135)
- Mikrosantrifüj (Hettich)
- Manyetik karıştırıcı (IKA)

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışma sırasında ve sonrasında gerçekleştirilen analizlerde aşağıda sıralanan kimyasal maddeler ve kitler kullanıldı:

- Dokсорubisin hidroklorür (Adrimisin, Saba)



Resim 2. Dokсорubisin hidroklorür.

- Soğuk sıkım incir çekirdeği yağı (Egesia, Türkiye) (Üretici firmanın temin ettiği majör tespit edilebilen tokoferol ve yağ asitleri kompozisyon analizi Tablo 2’de gösterildi ve tez sonunda analiz raporu Ek 1’de sunuldu).
- NaCl (sodyum klorür) (Merck, 6400)
- Etanol absolute (Sigma, 32221)
- Ketamin (Alfasan international B.V. Holland)
- Ksilazin (Alfazyne % 2 Alfasan Holland)
- Fosfat tamponu (PBS)
- MDA Kiti (Lipid Peroxidation Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K739-100)
- MPO Kiti (Cat. No. #K744, BioVision, Milpitas, CA, ABD)

- GPx Kiti (Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog #K762-100)
- CAT Kiti (Catalase activity Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K773-100)
- SOD Kiti (Süperoxide Dismutase Activity Assay Kit, BioVision, Catalog #K335-100)
- TNF- α Kiti (Tumor Necrosis factor alpha Kit, ScienCell, Catalog #EK0526)
- IL-1 Kiti (Interleukin 1 Kit, ScienCell, Catalog # EK0393)
- CK Kiti (Rat Creatine Kinase isoenzyme, ScienCell, Catalog #8618)
- Masson Trichrom With Anilin Blue (Bio-optica, Catalog # 04-010802)
- PAS Kiti (Periodic Acid Schiff Kit, Hotchkiss-Mc Manus, Catalog # 04-130802)
- Hematoksilen (Haematoxyclin Mayer's, Bio-optica, Catalog # 05-06002/L)
- Eozin (Eosin Aqueous, Bio-optica, Catalog # 05-10002/L)
- Entellan (Entellan® new rapid mounting medium for microscopy, Merck, Catalog # M107961.0500)
- Formaldehit (Formaldehyde Solution Min. 37% Stabilized With About 10% Methanol, Merck, Catalog # 1.040.022.500)
- Parafin (Parafin Boncuk 56-58 C, Tekkim, Catalog # TK.200661.05004)
- Ksilen (Ksilen (İzomerleri Karışımı) Extra üre, Tekkim, Catalog # TK.090270.01000)
- Sıçan yemi (Bil-Yem Gıda San. Ve Tic. Ltd Şti. Standart rat yemi)

Tablo 2. Egesia İncir Çekirdeği Yağı Tokoferol ve Yağ Asidi Kompozisyonu (Ek 1).

İÇERİK	MİKTARI
Alfa tokoferol	55.50 ± 9.99 mg/kg
Delta tokoferol	87.20 ± 7.85 mg/kg
Gamma tokoferol	3515.60 ± 351. 56 mg/kg
Palmitik asit (C 16:0)	% 7.24
Stearik asit C 18:0)	% 2.93
Linolenik asit (C 18:3)	% 43.00
Linoleik asit (C 18:2)	% 28.81
Oleik asit (C 18:1)	% 17.42

3.1.3. Hayvan Materyali

Bu tez çalışması, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığınca 2019 tarih ve 64583101/2019/058 sayılı karar ile onaylandı (Ek 2). Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilen, ortalama 200-250 gram ağırlığında 32 adet genç erişkin erkek *Wistar albino* türü sıçan kullanıldı. Çalışmada yer alan sıçanlar şeffaf kafeslerde tutularak (Resim 2) çalışma süresince standart sıçan yemi ve çeşme suyu *ad libitum* verildi. Adaptasyon süresinin ardından gruplandırılan sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı (n=8). Deney boyunca her kafeste 4 sıçan olacak şekilde 8 kafeste barındırıldı. Tüm sıçanlar deney süresince $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ çevre sıcaklığında, 12/12 saat aydınlık/karanlık siklusunda, bağıl nem oranı %40–50'de ve havalandırması kontrol edilen semiklimatize laboratuvar koşullarında bulunduruldu.



Resim 3. Çalışmada kullanılan sıçanlara *ad libitum* su ve yem verilmesi.



Resim 4. Çalışmada kullanılan *Wistar albino* türü sıçanlar ve rastgele ayrılmış deneysel gruplar (n=8).

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Grupları ve Çalışma Planı

Doksozobisin ile kardiyotoksisite modeli oluşturmak için literatürde farklı çalışmalarda olumlu sonuçların alındığı belirtilen doz ve uygulama yöntemi belirlendi. Ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 32 adet genç erişkin erkek *Wistar albino* türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar; kontrol grubu, doksozobisin grubu (DOX), doksozobisin + düşük doz incir çekirdeği yağı grubu -3 ml/kg- (İÇY3) ve doksozobisin + yüksek doz incir çekirdeği yağı grubu -6 ml/kg- (İÇY6) olmak üzere 4 gruba rastgele ayrıldı (n=8). Deney süresi her bir hayvan için 7 gün olarak belirlendi. Hayvan deneyleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Deney grupları ve uygulanan kimyasallar Tablo 2'de gösterildi. Uygulanacak ilaç dozlarının belirlenebilmesi için deney hayvanlarının vücut ağırlıkları günlük takip edildi.



Resim 5. Sıçanların ağırlıklarının tartılması.

Tablo 3. Deney grupları, uygulanan kimyasallar ve uygulama günleri.

Gruplar	Uygulama yöntemleri	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	7. gün
Kontrol	i.p	-	-	-	-	SF	-	-
DOX	i.p	-	-	-	-	DOX	-	-
İÇY3	Orogastrik gavaj	İÇY3	İÇY3	İÇY3	İÇY3	DOX+İÇY3	İÇY3	İÇY3
İÇY6	Orogastrik gavaj	İÇY6	İÇY6	İÇY6	İÇY6	DOX+İÇY6	İÇY6	İÇY6

3.2.1.1. Kontrol Grubu

Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir kimyasal verilmeyip, yalnızca deneyin 5. gününde intraperitoneal (i.p) olarak tek doz % 0,9'luk NaCl (serum fizyolojik- SF) uygulandı. Operasyon gününe kadar sıçanların beslenmeleri, ağırlıkları ve dışkılamaları takip edildi. Deney protokolünün sonlandırıldığı 8. gün sıçanlar sakrifiye edildi.

3.2.1.2. Dokсорubisin Grubu

Bu gruptaki sıçanlara deneyin 5. gününde intraperitoneal (i.p) olarak tek doz 15 mg/kg/gün dokсорubisin uygulandı. Operasyon gününe kadar sıçanların beslenmeleri, ağırlıkları ve dışkılamaları takip edildi. Deney protokolünün sonlandırıldığı 8. gün sıçanlar sakrifiye edildi.

3.2.1.3. Dokсорubisin + Düşük Doz İncir Çekirdeği Yağı Grubu (3 ml/kg)

Bu gruptaki sıçanlara 7 gün süresince incir çekirdeği yağı 3 ml/kg orogastrik gavaj yöntemi ile verildi. Deneyin 5. gününde intraperitoneal (i.p) olarak tek doz 15 mg/kg/gün dokсорubisin enjekte edildi. Operasyon gününe kadar sıçanların beslenmeleri, ağırlıkları ve dışkılamaları takip edildi. Deney protokolünün sonlandırıldığı 8. gün sıçanlar sakrifiye edildi.

3.2.1.4. Dokсорubisin + Yüksek Doz İncir Çekirdeği Yağı Grubu (6 ml/kg)

Bu gruptaki hayvanlara 7 gün boyunca incir çekirdeği yağı 6 ml/kg orogastrik gavaj yöntemi ile verildi. Deneyin 5. gününde intraperitoneal (i.p) olarak tek doz 15 mg/kg/gün dokсорubisin enjekte edildi. Operasyon gününe kadar sıçanların beslenmeleri, ağırlıkları ve dışkılamaları takip edildi. Deney protokolünün sonlandırıldığı 8. gün sıçanlar sakrifiye edildi.



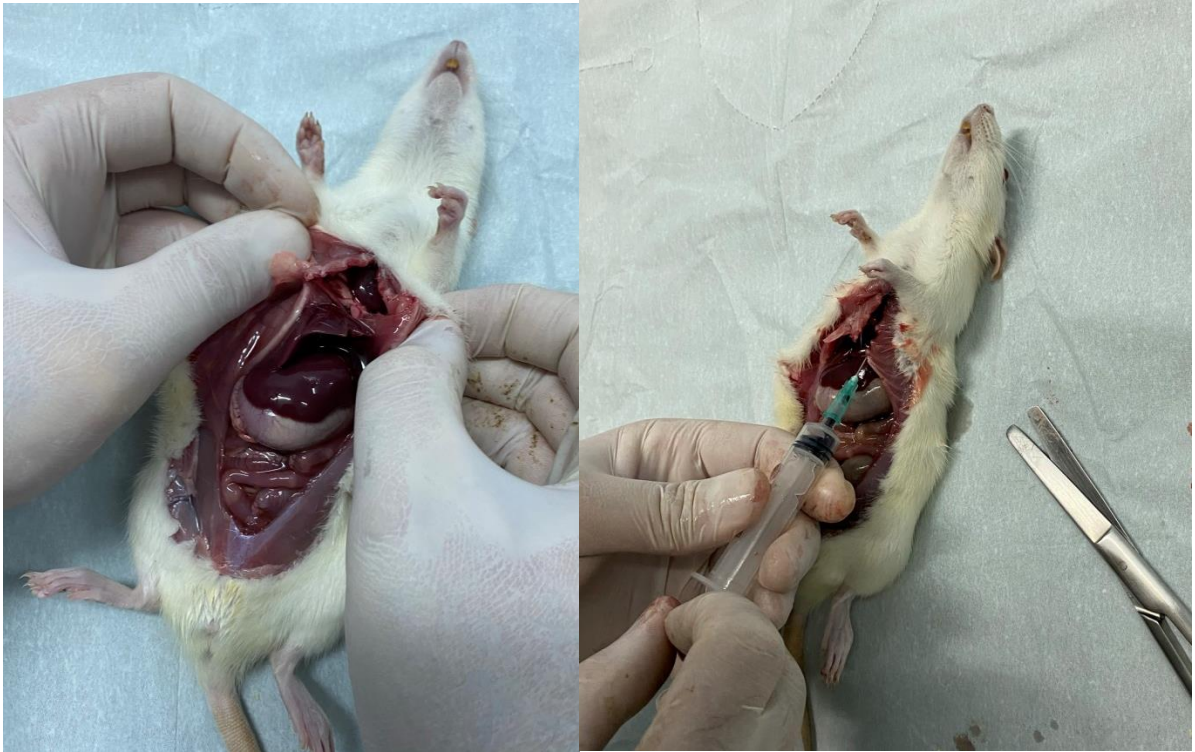
Resim 6. Orogastrik gavaj ile incir çekirdeği yağı verilmesi.

3.2.2. Anestezi ve Numunelerin Toplanması

Deney protokolünün sonlandırıldığı operasyon günü olan 8. günde, sıçanlara derin anestezi sağlamak amacıyla 75 mg/kg Ketamin, 8 mg/kg Ksilazin anestezi dozu ağırlıklarına göre uygulandı. Sıçanlar derin anestezi altındayken ayak parmakları kuvvetli bir şekilde sıkıştırılarak ağrı duyusunun (pedal ağrı refleksi) tam kaybolup kaybolmadığı kontrol edildi ve ardından diseksiyon masasına yatırıldı. Vertikal abdominal insizyon yardımıyla karın ön duvarı açılarak, sağ sternotomi ile de toraks açılıp kalp ortaya çıkarıldı. İntrakardiyak yol ile kalpten kan alındı ve antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra kalp dokusu çıkarıldı, nazıkçe serum fizyolojik ile yıkandı. Kalp dokusu ikiye ayrılarak bir kısmı histopatolojik inceleme için % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fikse edildi, kalan kısmı ise alüminyum folyoya sarılarak biyokimya çalışmaları için analizlerin yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Hayvanlar derin anestezi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi.



Resim 7. Ketamin ve Ksilazin



Resim 8. Cerrahi operasyon işlemi.

3.2.3. Analiz Yöntemleri

Hazırlanan deneysel modelinde, tedavi edici ajanla yapılan müdahale sonrası bulguların elde edilebilmesi için biyokimyasal analizler ve histolojik analizler gerçekleştirildi.

3.2.3.1. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri

Biyokimyasal analizler, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı.

Biyokimyasal analiz için kullanılacak dokular, hızla -80 °C'lik dondurucuya alınarak analiz gününe kadar muhafaza edildi. Analizlerin yapılacağı gün dokular oda sıcaklığında çözündürüldükten sonra % 0.9'luk NaCl çözeltisinde yıkanarak 50 mM fosfat tamponunda, pH 7.0'da 0-4 °C'de (w/v = 1/10) doku homojenizatörü (Ultra Turnax, IKA-WERKE, Almanya) ile homojenize edildi. Homojenatlar 15.000 rpm'de +4 °C'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra kitlerde kullanılacak süpernatant kısım tüplere aktarıldı. Daha sonra kitlerin içindeki yönergeler takip edilerek uygun işlemler yapıldı ve doku glutatyon peroksidaz (GPx), malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), kreatin kinaz (CK) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) düzeylerini ölçmek için 'Diagnostic Automation, Inc./ELx800TM' marka model otomatik mikropate okuyucuda çalışıldı.



Resim 9. Biyokimyasal analizlerin yapıldığı Mikroplate okuyucu.

3.2.3.1.1. Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü

Oksidatif stresin meydana getirdiği hasarın anlaşılmasında lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA ölçümü oldukça fayda sağlamaktadır. MDA tayininde, tiyobarbitürik asit (TBA) ile tepkimeye girmesiyle oluşan MDA-TBA renkli kompleksinin kolorimetrik olarak ölçülmesini sağlayan BioVision'dan satın alınan MDA test kiti (Kat. No. K739 100) kullanıldı.

Kit içerisinden çıkan TBA, 7.5 ml glasiyal asetik asit ile karıştırılarak çözelti elde edildikten sonra hacmi 25 ml'ye çıkarmak için distile su eklendi. 0.1 M MDA çözeltisi oluşturmak için 10 µl MDA standardı üzerine 407 µl distile su ilave edilip, daha sonra bu karışımdan 20 µl alınıp üzerine 980 µl distile su eklendi. Sonuçta 2 nM'lık MDA standardı elde edilmiş oldu. Kolorimetrik analiz için MDA standardından 0, 2, 4, 6, 8, 10 µl alınıp toplam hacimleri 200 µl olacak şekilde distile su ile seyreltildi.

20 µl doku süpernatantı tüpe aktarıldıktan sonra 600 µl TBA çözeltisi ilave edilip, 1 saat boyunca 95 °C'de inkubasyona bırakıldı. Buzlu suda 10 dakika soğutma işlemi gerçekleştirilen cam tüplerin her birinden 200 µl alınarak mikroplate üzerinde bulunan kuyucuklara konuldu. Mikroplate okuyucu tarafından 532 nm'de kolorimetrik yöntemle sonuçlar okundu ve nmol/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.3.1.2. Miyeloperoksidaz (MPO) Düzeyi Ölçümü

Doku MPO düzeyinin ölçümü için kolorimetrik analiz kiti (Cat. No. #K744, BioVision, Milpitas, CA, ABD) kullanıldı.

Kit protokolünde, klorür ve hidrojen peroksitten üretilen hipokloröz asit; önce taurin kloramin üretmek üzere taurinle reaksiyona girmekte ve daha sonra oluşan rengi elimine etmek üzere kit içeriğindeki TNB probu ile reaksiyona girmektedir (OD 412 nm).

Mikroplate üzerindeki 6 kuyucuğa 150, 140, 130, 120, 110 ve 100 µl MPO analiz buffer eklendi. Prosedürdeki inkübasyon süresinin sona erdiğinde kuyucuklara sırasıyla 0, 10, 20, 30, 40, 50 µl standart eklenerek karıştırıldı. Doku süpernatantları bire dört oranında MPO buffer ile karıştırılıp 50 µl kuyucuklara konuldu. Pozitif kontrol kuyucuklarına 5 µl süpernatant, diğer kuyucuklardaki hacim MPO analiz buffer ile desteklenerek 50 µl'ye tamamlandı. Kuyucuklara, kit içeriğinde temin edilen reaksiyon karışımından 50 µl eklenerek 25°C'de 120 dakika inkübe edildi. Inkübasyonun ardından, kit içeriğinde temin edilen stop solüsyonundan 2 µl tüm kuyucuklara eklendi. 10 dakikalık inkübasyonun ardından 5 µl TNB probun eklenmiş mikroplate okuyucuda 412nm'de okundu.

3.2.3.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx) Düzeyi Ölçümü

GPx düzeyi ölçümleri BioVision'dan satın alınan GPx aktivite test kiti (Kat. No. K762-100) kullanılarak gerçekleştirildi. GPx, kümen hidroperoksit ile glutatyonun (GSH) oksidasyonunu katalize ederek kümen hidroperoksiti indirger. Ortaya çıkan okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz (GR) ve NADPH varlığında NADPH'ın yükseltgenmesiyle GSH'a geri dönüştürülür. GPx aktivitesi, NADPH'deki azalmayla saptanır.

GPx aktivite tayini, kitin işlem basamaklarına uyularak, 340 nm'ye ayarlanmış mikroplate okuyucu yardımıyla yapıldı. Sonuçlar mU/ml cinsinden ifade edildi.

3.2.3.1.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Düzeyi Ölçümü

SOD aktivitesi ölçümü için BioVision'dan satın alınan SOD aktivite test kiti (Kat. No. K335-100) kullanıldı. Kitin uygulama protokolünde süperoksit anyonu ile indirgenerek suda çözünür bir formazan boyası üreten WST-1 kullanılmaktadır. Bir süperoksit anyonu ile indirgeme hızı, ksantin oksidaz (XO) aktivitesi ile doğru orantılı olarak değişir ve SOD tarafından inhibe edilir. Bu nedenle, SOD'un inhibisyon aktivitesi, kolorimetrik bir yöntemle belirlenebilmektedir.

SOD aktivitesi, 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropate okuyucu kullanılarak kolorimetrik yöntemle belirlendi ve sonuçlar % olarak ifade edildi.

3.2.3.1.5. Katalaz (CAT) Düzeyi Ölçümü

Katalaz aktivitesi tayini, BioVision'dan satın alınan bir CAT aktivite test kiti (Kat. No. K773-100) kullanılarak yapıldı.

Test kitinde, CAT ilk olarak su ve oksijen üretmek için H_2O_2 ile reaksiyona girer. Dönüştürülmemiş H_2O_2 , 570 nm'de kolorimetrik yöntem ile ölçülebilen bir ürün üretmek için kit içerisinde temin edilen OxiRed™ probu ile reaksiyona girer. Katalaz aktivitesi sinyalle ters orantılıdır.

Mikropate üzerindeki kuyucuklara 78 µl doku süpernatantı ve 12 µl 1 mM H_2O_2 konularak mikropipet yardımıyla karıştırıldı. 25 °C'de 30 dakikalık inkübasyon süresinin ardından kit içerisinde çıkmış olan 10µl stop solüsyonu eklendi. Yine kit içeriğinde bulunan develop miksten 50 µl ilave edilip 10 dakika 25 °C'de inkube edildikten sonra mikropate okuyucu 570 nm'ye ayarlanarak absorban değerleri belirlendi. Sonuçlar gerekli hesaplama ve değerlendirmeler yapıldıktan sonra mU/ml cinsinden ifade edildi.

3.2.3.1.6. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-α) Düzeyi Ölçümü

TNF-α seviyesi, kit protokolü direktiflerine uyararak, ScienceCell'den satın alınan bir TNF-α analiz kiti (Kat. No. EK0526) kullanılarak analiz edildi. TNF-α konsantrasyonu,

enzime bağlı immünolojik bir yöntem ile ölçülerek sonuçlar, yaş doku gramı başına pikogram olarak ifade edildi. Renk yoğunluğu, numunelerden yakalanan TNF- α miktarı ile orantılı olarak, TNF- α seviyesi, 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropate okuyucu kullanılarak belirlendi.

3.2.3.1.7. Kreatin Kinaz (CK) Düzeyi Ölçümü

Kreatinin kinaz (CK) seviyesinde artış öncelikli olarak kardiyak iskemi veya kardiyak hasarla ilişkilendirilir. CK analizi, ScienceCell'den satın alınan bir CK izoenzim kiti (Catalog #8618) kullanılarak yapıldı. CK antikoru bulunan kuyucuklara doku süpernatantı pipetle eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa biotin işaretili antikor ve streptavidin işaretili HRP enzimi ilave edildi. 37 °C'de 60 dakika inkubasyon süresinden sonra 350 μ l yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı. HRP enzimi için substrat ilavesinden sonra karanlıkta 37 °C'de inkübe edildi ve nihayetinde tepkimenin sonlandırılması için H₂SO₄ kullanıldı. Mikropate okuyucuda 450 nm'de absorbanlar okunarak gerekli hesaplamalar yapıldı.

3.2.3.1.8. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) Düzeyinin Ölçümü

IL-1 β ölçümü, ScienceCell'den satın alınan IL-1 β analiz kiti (Kat. No. EK0393) kullanılarak gerçekleştirildi. Kullanılan kit analizi standart sandviç enzim bağlı immün-sorbent yöntemiyle yapmaktadır. IL-1 β monoklonal antikorları ile her bir kuyucuk kaplandı. Daha sonra doku süpernatantları ve biyotinlenmiş saptama antikorları kuyucuklara eklenerek, PBS tamponu ile yıkama yapıldı. HRP-konjuge streptavidin kuyucuklara ilave edilerek kuyucuklar tekrardan yıkama işleminden geçirildi. Sonrasında bir TMB substrat çözeltisi eklendi ve bağlanan IL-1 β miktarıyla doğru orantılı renk değişimi gözlemlendi. TMB, asidik durdurma çözeltisi eklendikten sonra başlangıçta mavi renkli olan ancak sarıya dönüşen bir ürün elde etmek üzere HRP ile katalize oldu. Rengin yoğunluğu mikropate okuyucu 450 nm'ye ayarlanarak ölçüldü ve sonuçlar pg/ml cinsinden kaydedildi.

3.2.3.2. Histopatolojik Analiz Yöntemleri

Dokuların takip, kesit alma ve boyama işlemleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Deney hayvanlarından elde edilen kalp dokusu, %10'luk nötral formalin içerisinde 48 saat boyunca tespit edildi. Fiksasyon işlemi tamamlandığında numuneler bir gece akarsu altında yıkandı. Daha sonra LEICA TP 1020 marka doku takip cihazında dokular takip edildi. Sırasıyla artan alkol konsantrasyonlarında (%70, %80, %96 ve %100) 1'er saat dehidrate edilen dokular önce 1:1 oranında alkol: ksilen karışımında 30 dakika, daha sonra ksilende 2'şer kez 1'er saat tutularak şeffaflandırıldı ve sıvı parafine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom Leica RM2235 (Leica Instruments, Nussloch, Germany) marka rotatuar mikrotom ile 5 µm'lik incelikte kesitler ışık mikroskopik inceleme için lamlara alındı. Bir gece 37°C'lik etüvde tutulan kesitler histopatolojik değerlendirme için hematoksilin-eozin ile boyandı. Boyanan preparatlar Olympus BX51 tipi kamera ataçmanlı ışık mikroskopunda incelendi ve fotoğraflandı.

Kardiyak hasar, histopatolojik varyasyonların derecesi ve kapsamına göre tarif edildiği şekilde semikantitatif olarak değerlendirildi (İbrahim Fouad ve diğerleri, 2022). Kalpte oluşan histopatolojik değişiklikler, hayvan başına (n = 6) rastgele incelenen beş mikroskopik alandaki lezyonların yüzdesinin belirlenmesi yoluyla (0-3) arasında derecelendirildi ve değişiklik göstermedi (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) şeklinde puanlandı. Lezyonların yüzde olarak derecelendirilmesi; %30'dan az (<%30) ise hafif değişiklikler, %30-%50 arası (<%30-%50) ise orta düzeyde değişiklikler ve %50'den fazla (>%50) ise ciddi değişiklikleri gösterdi.

3.2.3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmamızın tüm istatistiksel değerlendirmesi GraphPad Prism (versiyon 7.04, GraphPad Software Inc., San Diego, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Değerlerin yorumlanmasında ve grup değerlerinin çoklu karşılaştırılmasında, "Tukey's multiple comparisons", "Dunnnett's multiple comparisons" ve "Sidak's multiple comparisons" testleri uygulandı. Grupların değerleri, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi ve p<0.05

istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ağırlık değişimini gösteren grafiğin hazırlanması ve ortalama değerlerin tespit edilmesi için Microsoft Office Excell programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

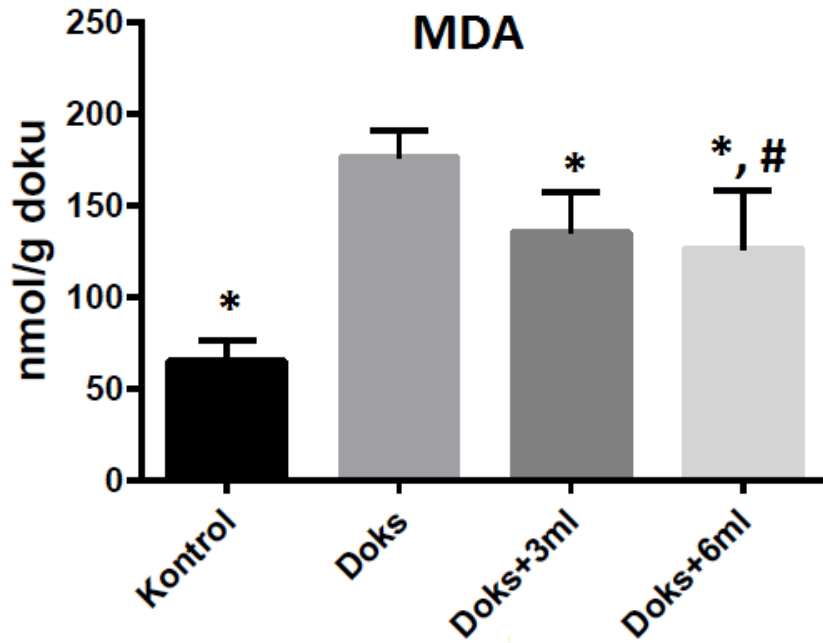
Çalışmamızın biyokimyasal analiz sonuçları ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4'te sunuldu.

Tablo 4. Biyokimyasal parametre değerleri.

	Kontrol (n=8)	DOX (n=8)	DOX+İÇY3 (n=8)	DOX+İÇY6 (n=8)
MDA (nmol/g)	64,66±11,75	175,66±15,37	134,83±22,39	126,33±31,98
MPO (mU/mL)	313,97±58,52	474,896±44,08	398,60±57,81	323,19± 19,73
GPx (mU/mL)	802,66±39,54	514,66±49,41	661,0±34,99	661,0±52,6118
SOD İnhibisyon(%)	19,9±8,65	59,1±7,22	54,88±6,05	49,03±10,51
CAT (mU/mL)	183,91±22,44	76,53±21,01	100,6±9,91	101,26±4,82
TNF-α (pg/g)	1351,05± 61,68	2156,9±239,47	1911,55±102,94	1487,4±144,55
IL-1β (pg/g)	1065,91±106,95	1779,42±123,22	1281,96±178,45	1253,25±322,50
CK (U/L)	569,0±119,95	1311,67±347,75	920,0±161,12	656,66±106,33

4.1.1. Doku MDA Düzeyleri

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyi, kontrol grubuna göre DOX grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Tedavi grupları olan İÇY3 ve İÇY6 gruplarının MDA düzeyleri, DOX grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldı ($p<0,05$). Ayrıca yüksek doz incir çekirdeği yağı uygulanan İÇY6 grubu, düşük doz incir çekirdeği yağı uygulanan İÇY3 grubuyla kıyaslandığında MDA düzeyinde daha büyük anlamlı bir düşüşe neden olduğu belirlendi.



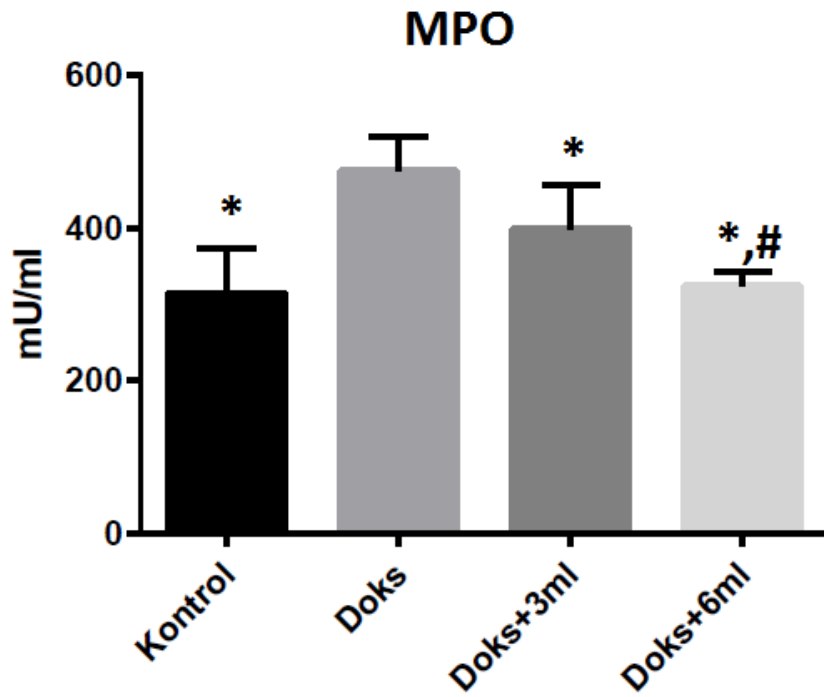
Şekil 7. Tüm grupların doku MDA düzeyleri.

* : $p<0,05$ Doku örnekleri DOX grubuyla karşılaştırıldığında.

: $p<0,05$ İÇY3 grubuyla karşılaştırıldığında.

4.1.2. Doku MPO Düzeyleri

MPO düzeyleri grafiğinde de görüldüğü gibi en yüksek MPO aktivitesi DOX grubunda kaydedildi. MPO seviyesi değerlendirildiğinde, DOX grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdi ($p<0,05$). Diğer yandan hem İÇY3 hem de İÇY6 grupları DOX grubuyla mukayese edildiğinde anlamlı azalma bulundu ($p<0,05$). İÇY6 grubundaki düşüşün İÇY3 grubundaki düşüşten anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi.



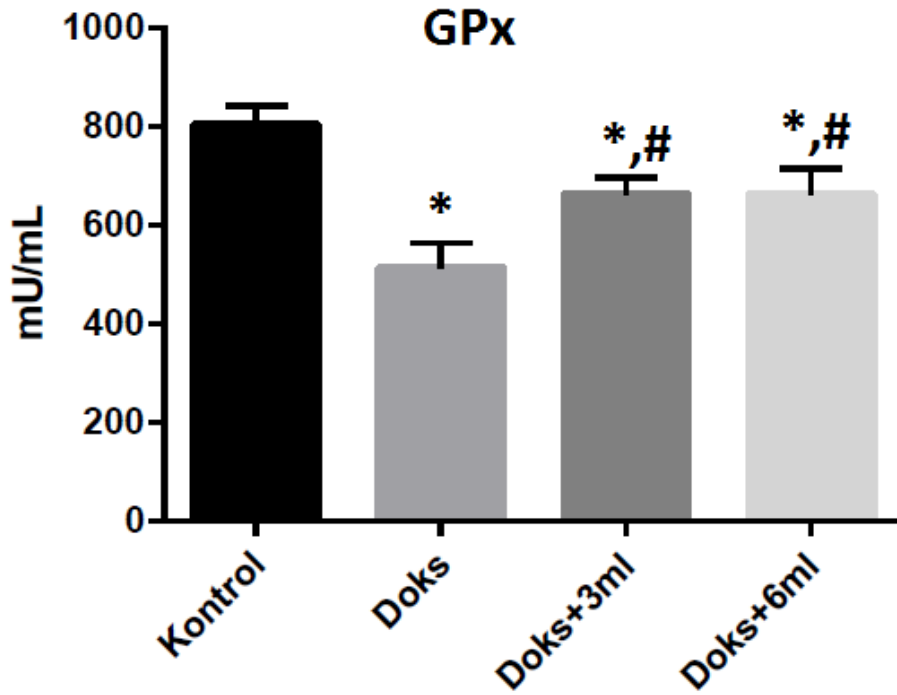
Şekil 8. Tüm grupların doku MPO düzeyleri.

* : $p<0,05$ Doku örnekleri DOX grubuyla karşılaştırıldığında.

: $p<0,05$ İÇY3 grubuyla karşılaştırıldığında.

4.1.3. Doku GPx Düzeyleri

GPx düzeyi, kontrol grubuna kıyasla DOX grubunda anlamlı bir düşüş gösterdi ($p<0,05$). İÇY3 ve İÇY6 gruplarının her ikisinde de GPx seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş gözlemlendi; fakat bu düşüş DOX grubunun gösterdiği düşüşten azdı. Tedavi grupları olan İÇY3 ve İÇY6 gruplarında DOX grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış söz konusuydu ($p<0,05$). Düşük doz incir çekirdeği yağı uygulanan İÇY3 grubu ve yüksek doz incir çekirdeği yağı uygulanan İÇY6 grubu kendi aralarında mukayese edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.



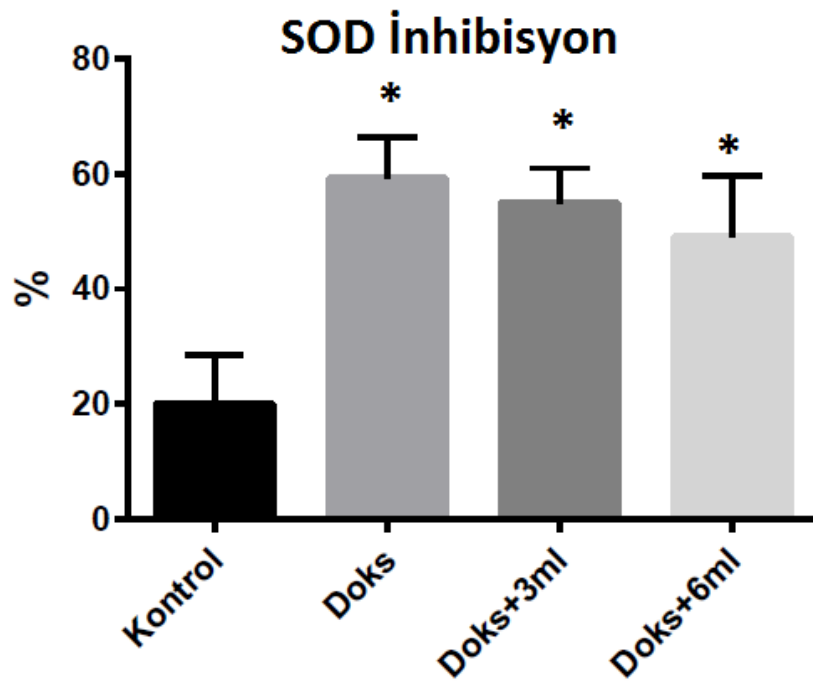
Şekil 9. Tüm grupların doku GPx düzeyleri.

* : $p<0,05$ Doku örnekleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

: $p<0,05$ DOX grubuyla karşılaştırıldığında.

4.1.4. Doku SOD İnhibisyon Düzeyleri

SOD inhibisyon düzeyi, kontrol grubuna kıyasla DOX, İÇY3 ve İÇY6 gruplarının tümünde anlamlı bir artış gösterdi ($p<0,05$). DOX grubuna göre, tedavi grupları olan İÇY3 ve İÇY6 gruplarında düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi. İÇY3 grubuyla İÇY6 grubu kıyaslandığında ise anlamlı olmayan bir düşüş gözlemlendi.



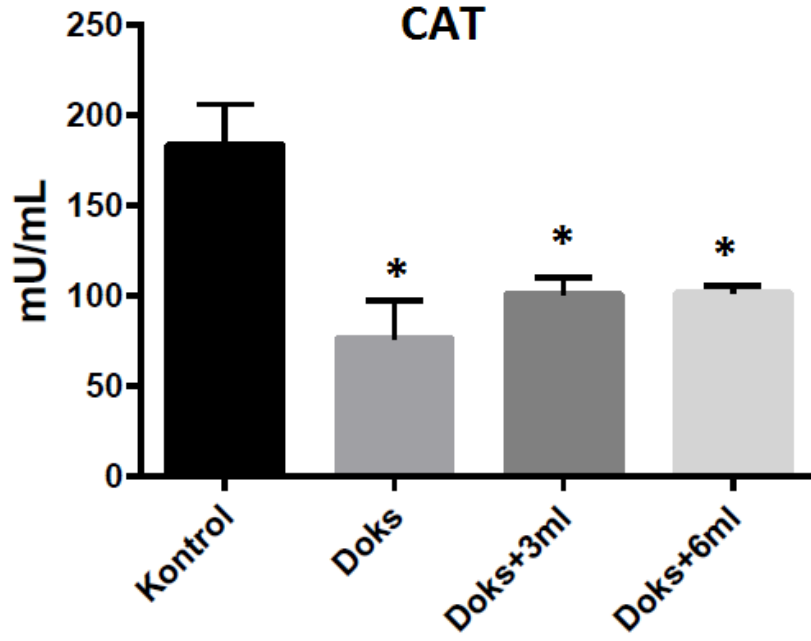
Şekil 10. Tüm dokuların SOD inhibisyon düzeyleri.

* : $p<0,05$ Doku örnekleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

4.1.5. Doku CAT Düzeyleri

CAT seviyeleri açısından değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre DOX, İÇY3 ve İÇY6 gruplarının üçünde de istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ($p<0,05$). DOX grubuna kıyasla İÇY3 ve İÇY6 gruplarında artış meydana gelmesine karşın bu fark istatistiksel anlamlı

bulunmadı. Tedavi grupları olan İÇY3 ve İÇY6 gruplarında meydana gelen düşüşler arasında anlamlı fark gözlenmedi.

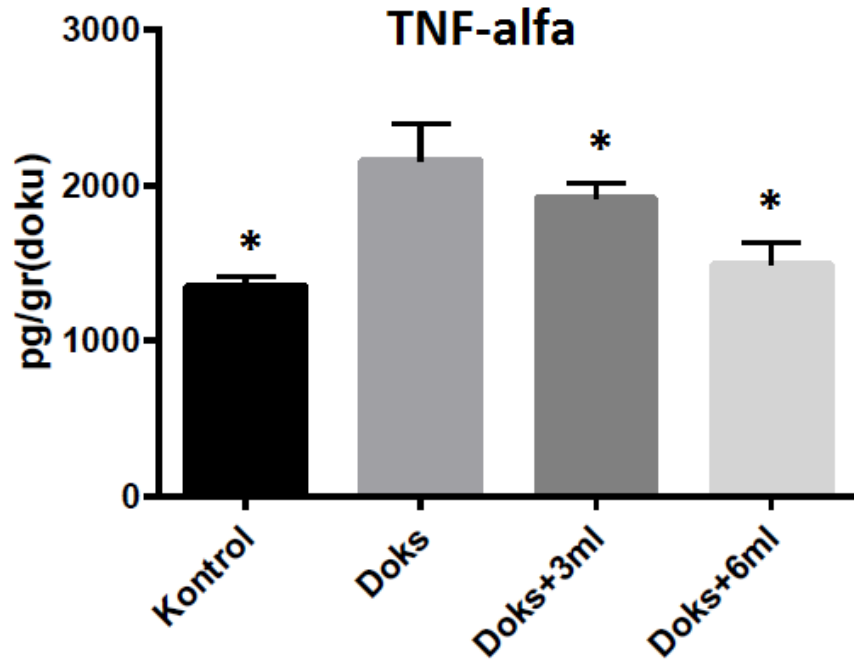


Şekil 11. Tüm dokuların CAT düzeyleri.

* : $p < 0,05$ Doku örnekleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

4.1.6. Doku TNF- α Düzeyleri

DOX grubunda TNF- α düzeyinin kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($p < 0,05$). İÇY3 ve İÇY6 gruplarında DOX grubuna göre anlamlı bir düşüş kaydedilmiş olmasıyla beraber İÇY6 grubundaki düşüş daha belirgindi.

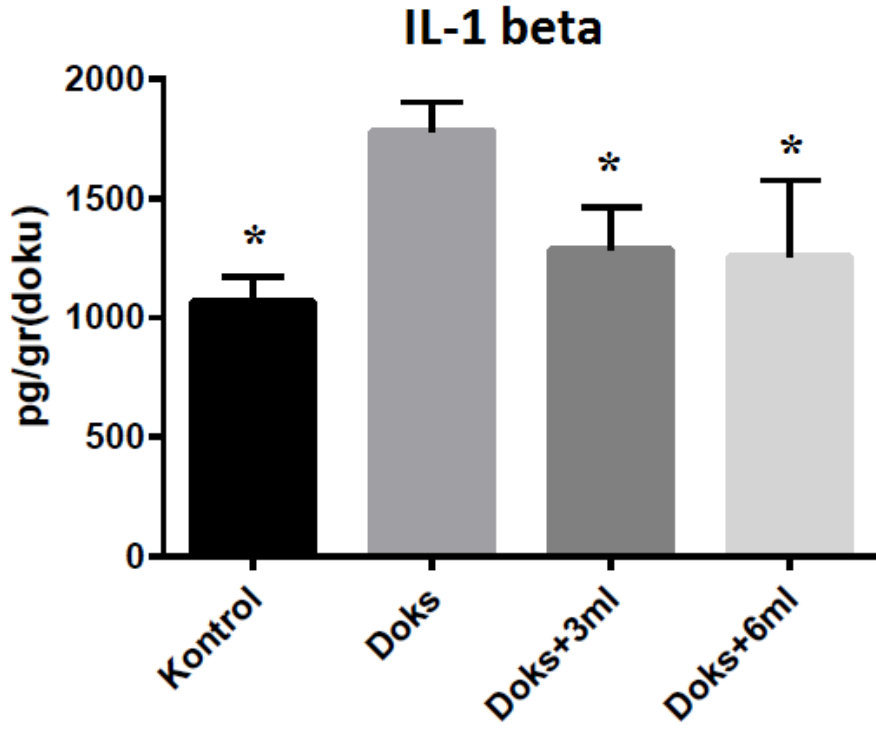


Şekil 12. Tüm dokuların TNF- α düzeyleri.

* : $p < 0,05$ Doku örnekleri DOX grubuyla karşılaştırıldığında.

4.1.7. Doku İnterlökin-1 Beta Düzeyleri

Grafikte de görüldüğü gibi en yüksek IL-1 β seviyesi DOX grubunda kaydedildi. Kontrol grubuna kıyasla DOX grubunda önemli ölçüde artış görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bir artış idi ($p < 0,05$). İÇY3 ve İÇY6 grupları DOX grubuyla mukayese edildiğinde anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0,05$). İÇY3 ve İÇY6 gruplarının DOX grubuna göre azalma düzeyleri kendi aralarında değerlendirildiğinde İÇY6 grubundaki düşüşün anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu.

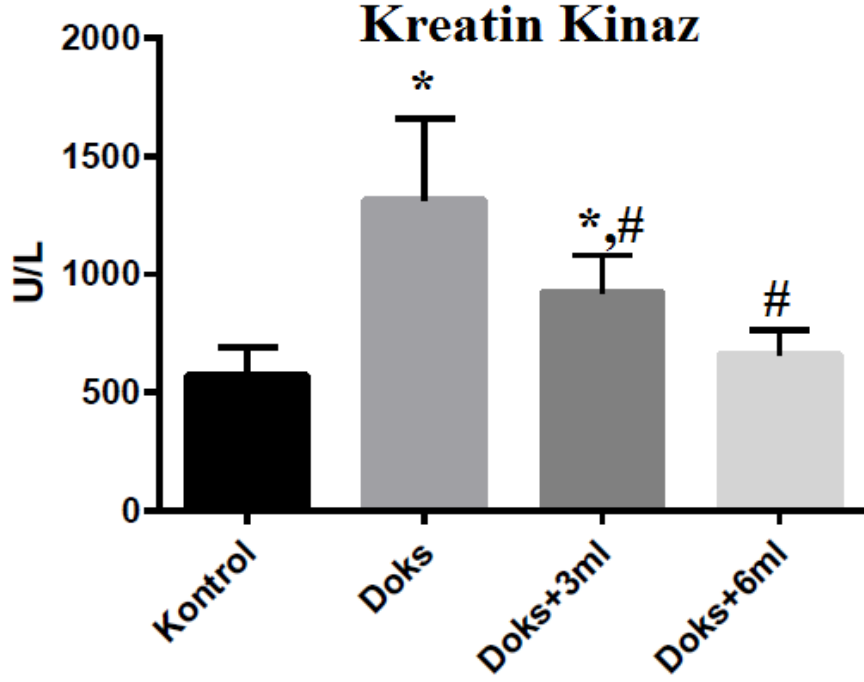


Şekil 13. Tüm dokuların IL-1 β düzeyleri.

* : $p < 0,05$ Doku örnekleri DOX grubuyla karşılaştırıldığında.

4.1.8. Doku Kreatin Kinaz (CK) Düzeyleri

CK seviyeleri bakımından incelendiğinde, kontrol grubuna göre DOX ve İÇY3 gruplarında, DOX grubunda daha fazla olmak üzere, istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p < 0,05$). Kontrol ve İÇY6 grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. DOX grubuna kıyasla İÇY3 ve İÇY6 gruplarında CK seviyesinde anlamlı düşüş gözlemlendi ($p < 0,05$). İÇY3 ve İÇY6 gruplarındaki düşüşler arasında İÇY6 grubununki daha belirgindi. İÇY3 ve İÇY6 grupları kendi aralarında mukayese edildiğinde ise istatistiksel anlamlı fark görülmedi.



Şekil 14. Tüm dokuların CK düzeyleri.

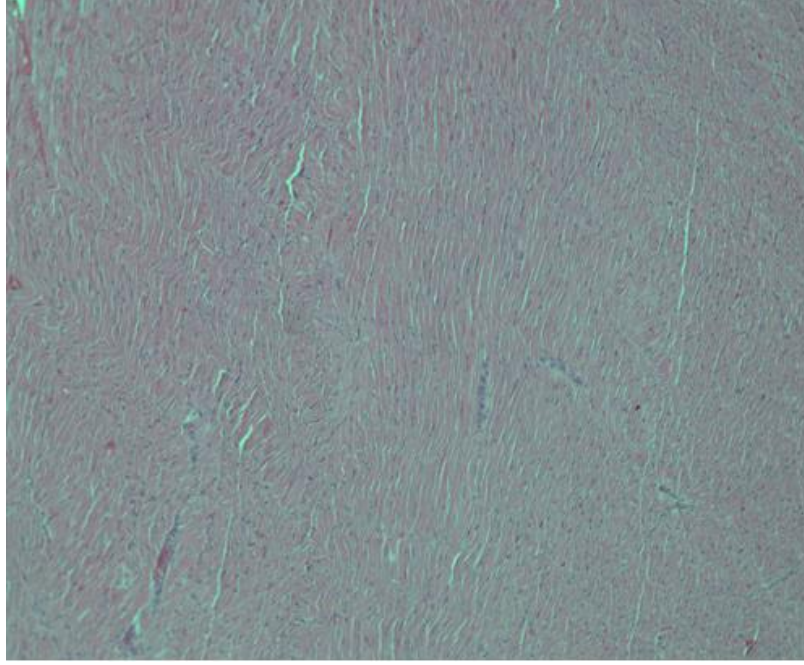
* : $p < 0,05$ Doku örnekleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

: $p < 0,05$ Doku örnekleri DOX grubuyla karşılaştırıldığında.

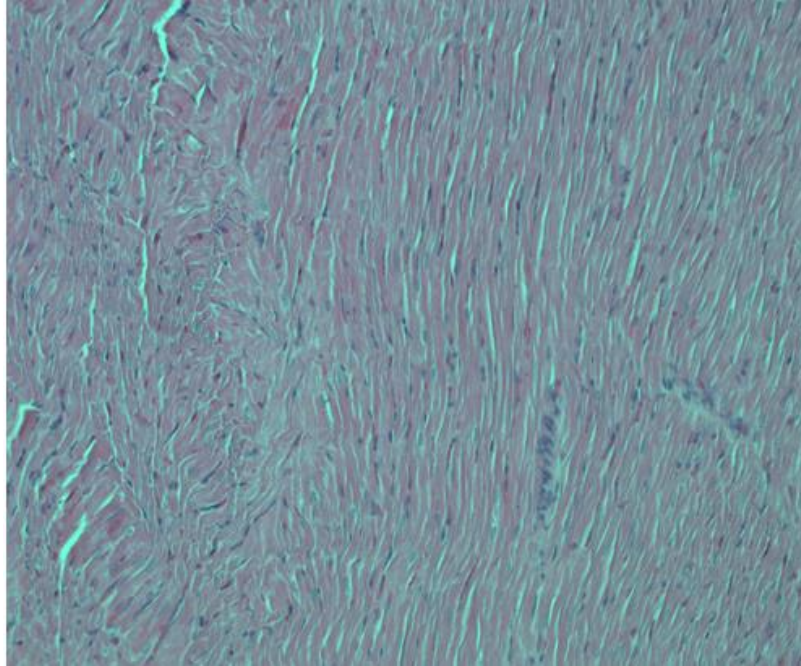
4.2. Histolojik Bulgular

Kontrol ve deney gruplarına ait dokuların histolojik incelenmesi sonucu, kontrol grubunda kalp dokularının normal sınırlar içerisinde histolojik bulgular gösterdiği (Resim 10-14) tespit edildi. DOX ile indüklenen sıçanlarda (Resim 15-19) miyokardiyal kan damarlarında konjesyon, intermiyokardiyal ödem ve vakuolizasyon, parçalanmış miyofibriller, yoğun eozinofilik sitoplazma ile karakterize Zenker's kardiyomiyosit nekrozu ve yaygın olmayan inflamasyon olarak özetlenecek çok sayıda histopatolojik değişiklikler izlendi. İncir çekirdeği yağı ile tedavi edilen grupta DOX'un neden olduğu tespit edilen kardiyak değişikliklerin önemli ölçüde iyileştiği tespit edildi (Resim 20-24 ve 25-29). İÇY3 ve İÇY6 gruplarında normal kardiyomiyosit histolojisinin belirgin şekilde arttığı (Resim 22, 23 ve 27, 28); ödem, vakuolizasyon ve konjesyonun azaldığı tespit edildi.

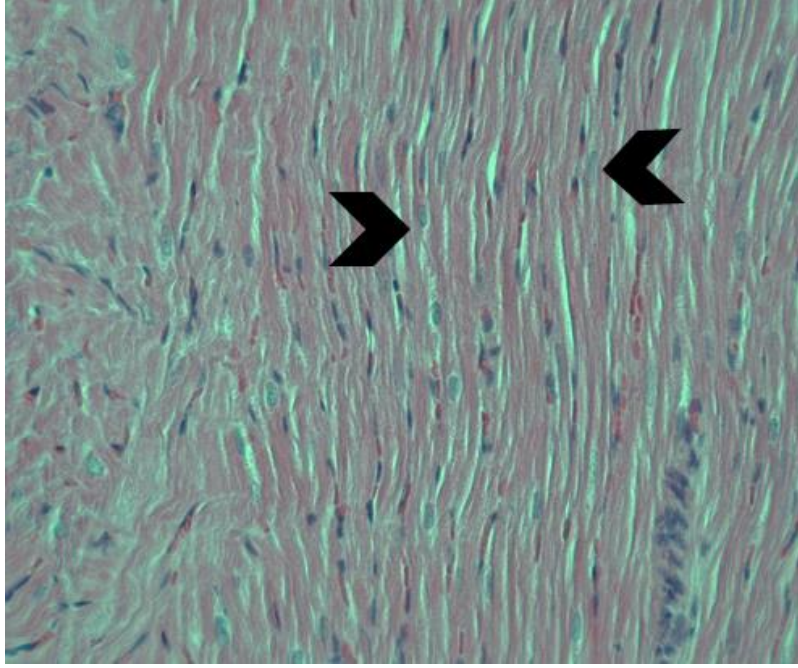
İncir çekirdeği yağının sıçanlarda DOX ile indüklenen kardiyotoksisitede kardiyak histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkisi aşağıda Resim 10'dan Resim 29'a kadar ayrıntılı bir şekilde gösterildi.



Resim 10. Kontrol grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

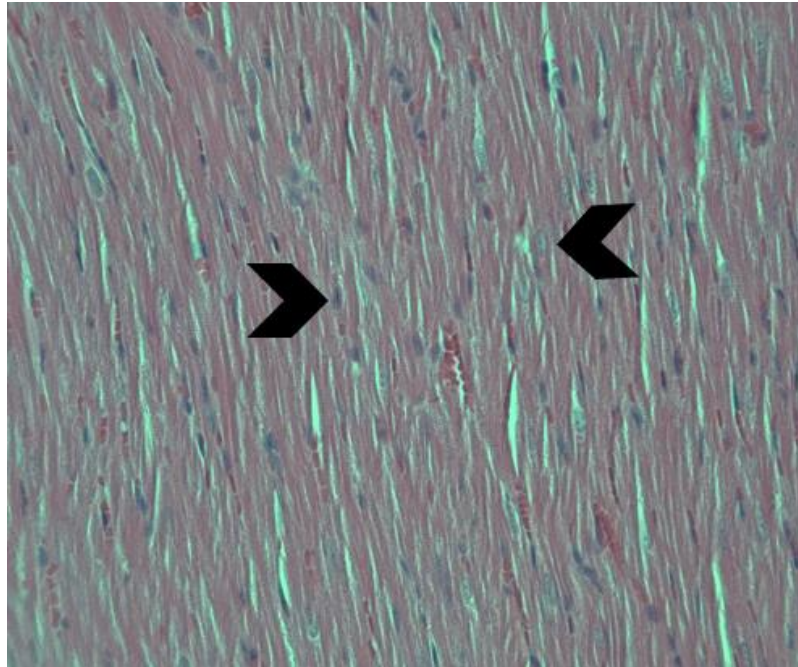


Resim 11. Kontrol grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.



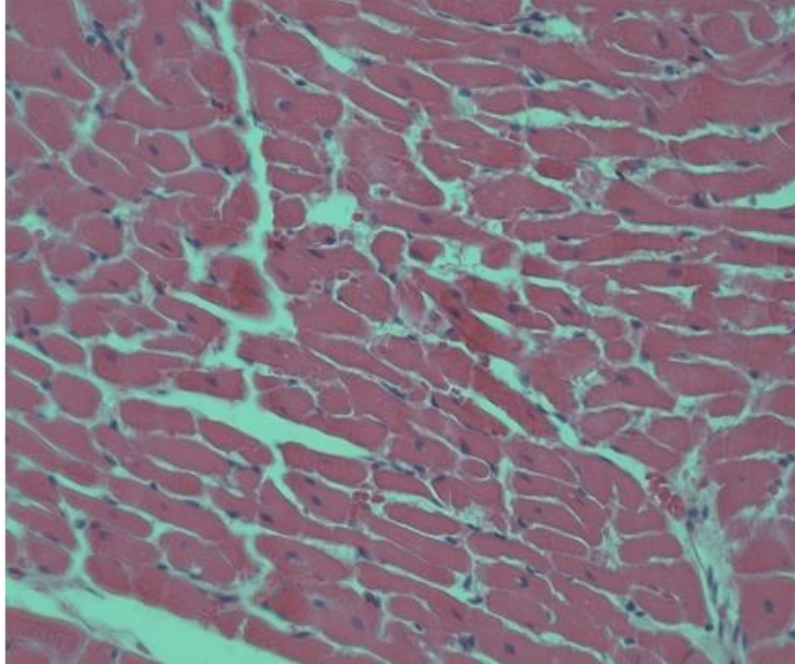
Resim 12. Kontrol grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Normal organizasyon gösteren miyofibriller

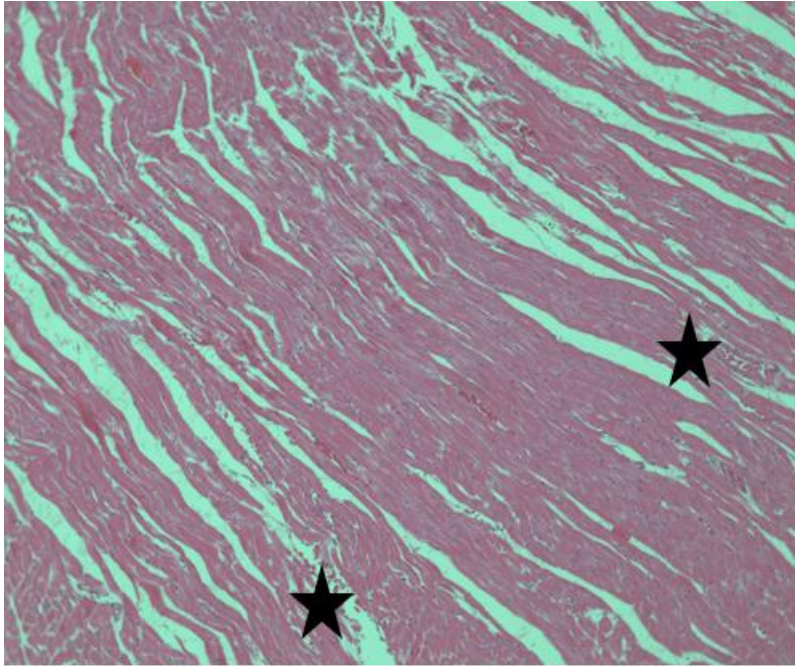


Resim 13. Kontrol grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Normal organizasyon gösteren miyofibriller

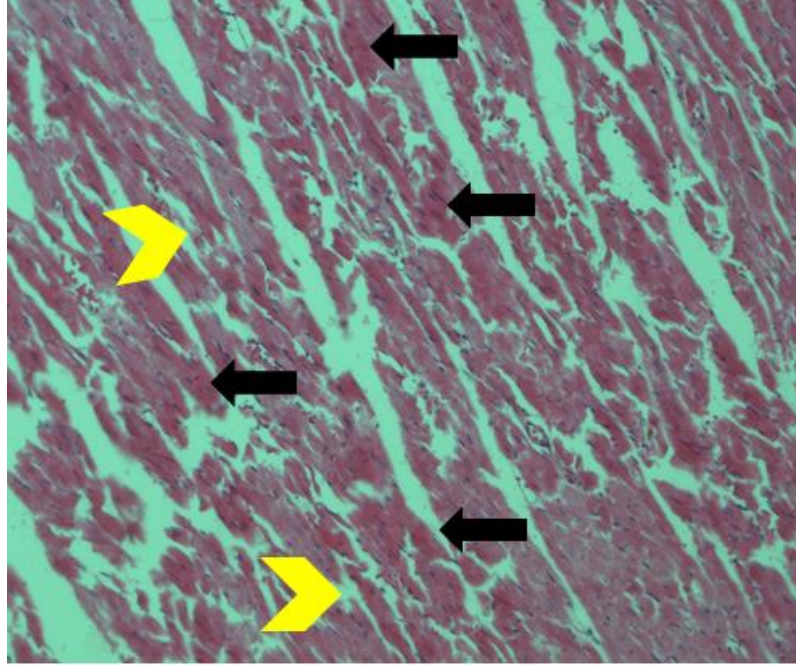


Resim 14. Kontrol grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.



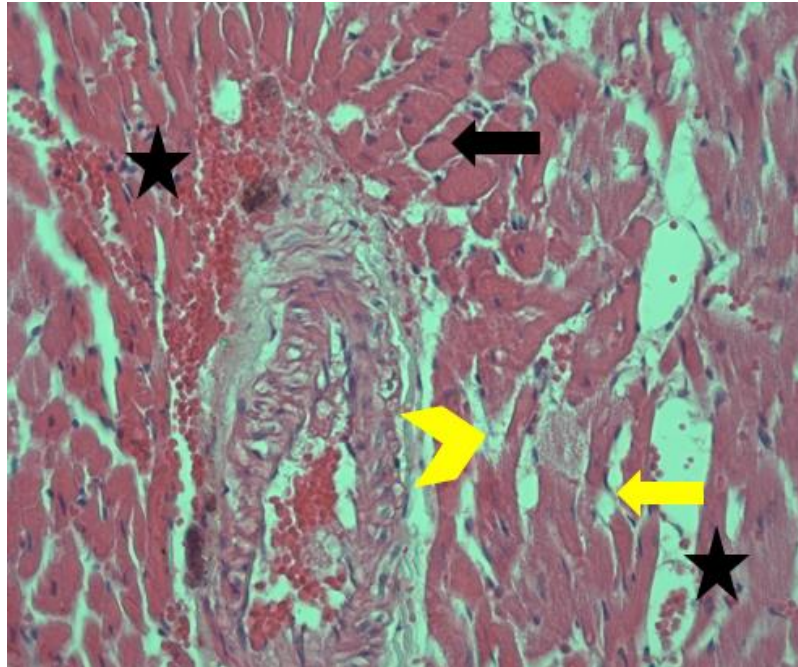
Resim 15. DOX grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

★ Konjesyon ve hemoraji



Resim 16. DOX grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

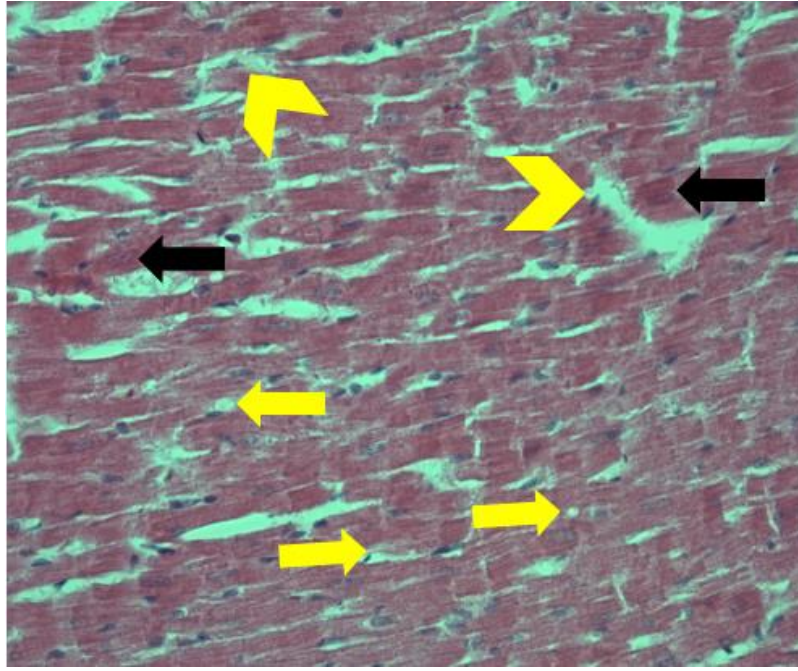
➤ Parçalanmış miyofibriller ; ➡ Dejenere kardiyomiyositler



Resim 17. DOX grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

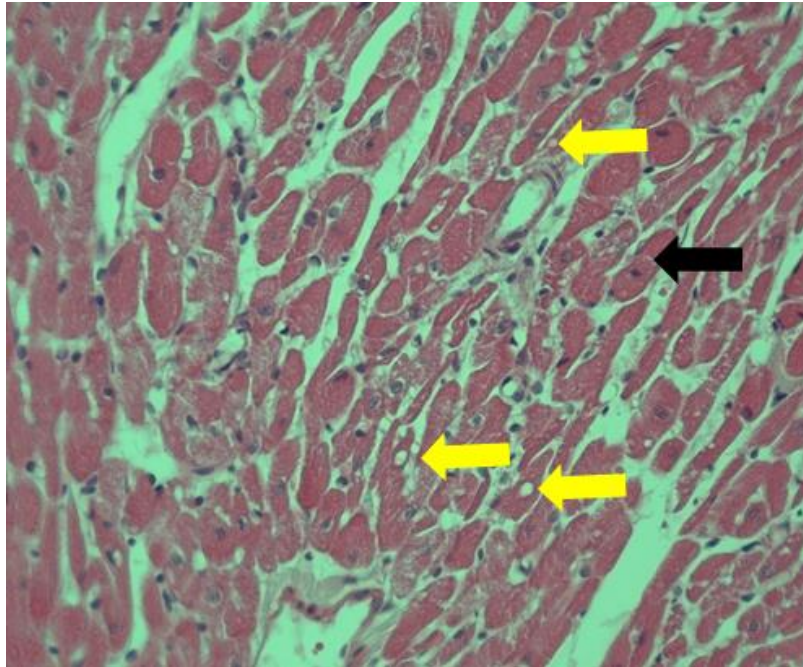
➤ Parçalanmış miyofibriller ; ★ Konjesyon ve hemoraji ; ➤ Vakuolizasyon ve ödem ;

➡ Dejenere kardiyomiyositler



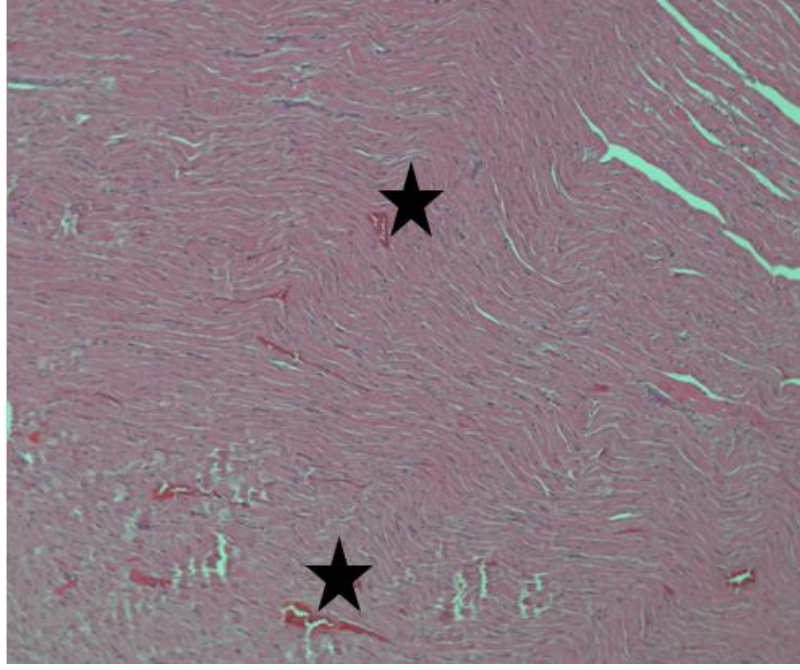
Resim 18. DOX grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Parçalanmış miyofibriller ; ➤ Dejenere kardiyomiyositler ; ➤ Vakuolizasyon ve ödem



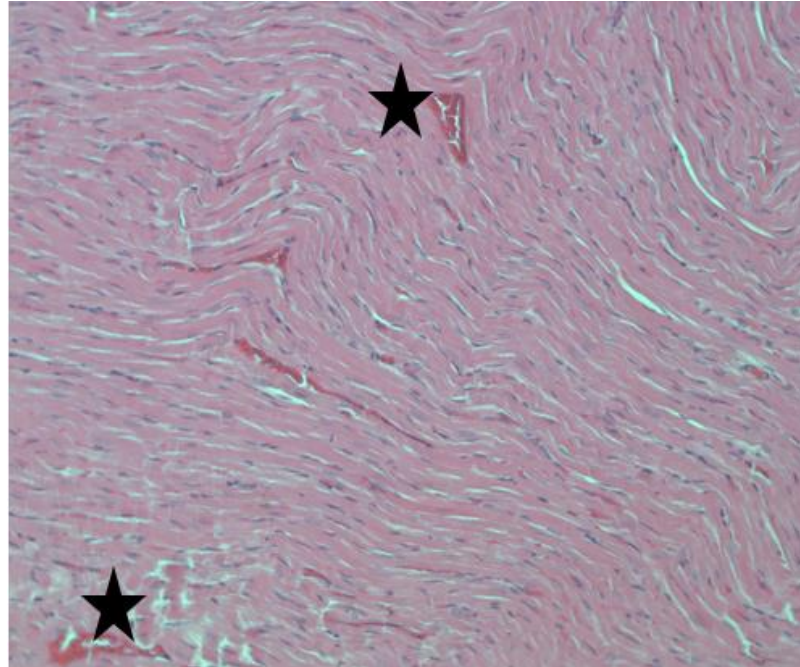
Resim 19. DOX grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Vakuolizasyon ve ödem ; ➤ Dejenere kardiyomiyositler



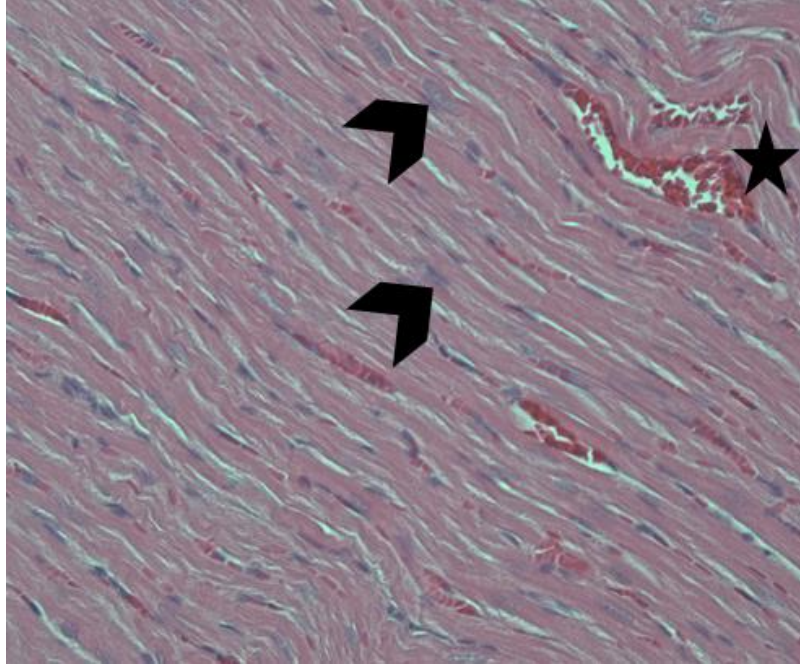
Resim 20. İÇY3 grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

★ Konjesyon ve hemoraji



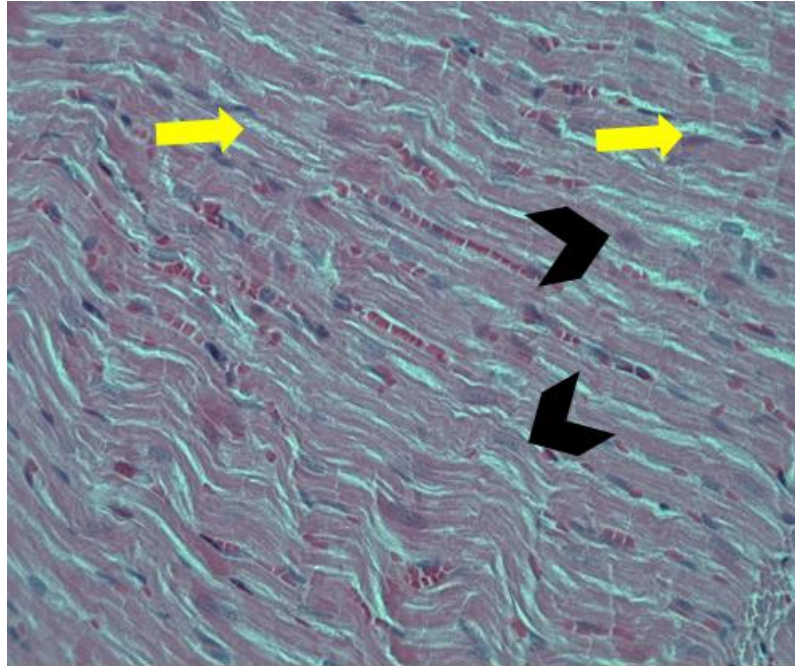
Resim 21. İÇY3 grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

★ Konjesyon ve hemoraji



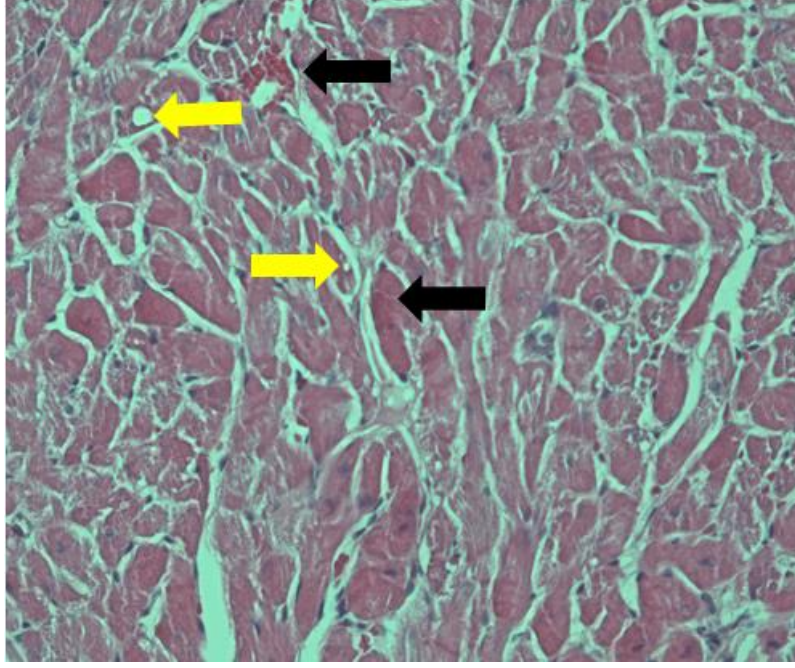
Resim 22. İÇY3 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Normal organizasyon gösteren miyofibriller ; ★ Konjesyon ve hemoraji



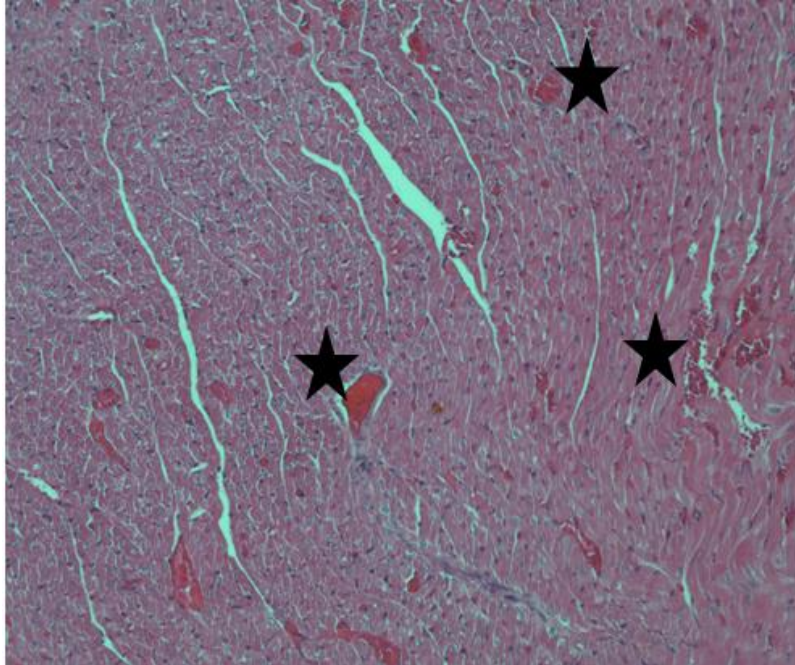
Resim 23. İÇY3 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Normal organizasyon gösteren miyofibriller ; ➡ Vakuolizasyon ve ödem



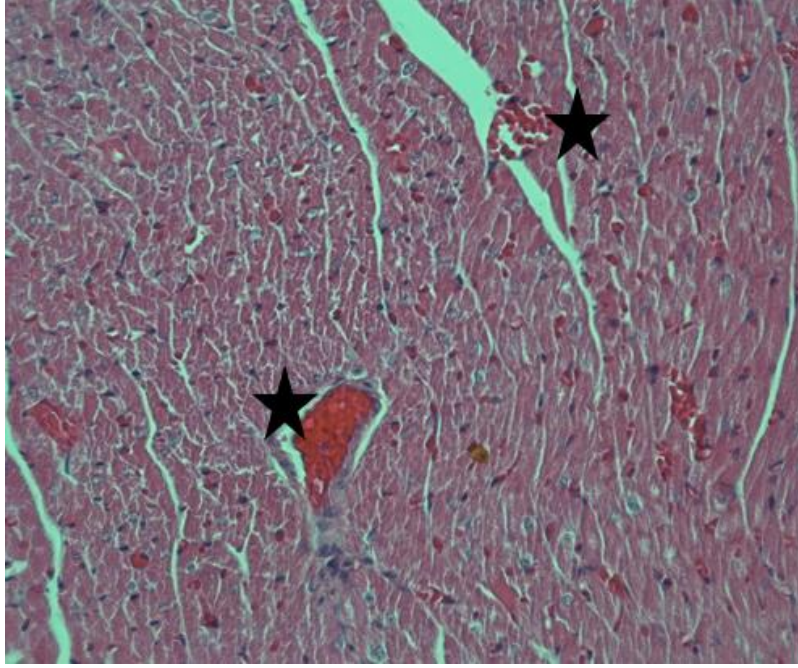
Resim 24. İÇY3 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➡ Vakuolizasyon ve ödem : ➡ Dejenere kardiyomiyositler



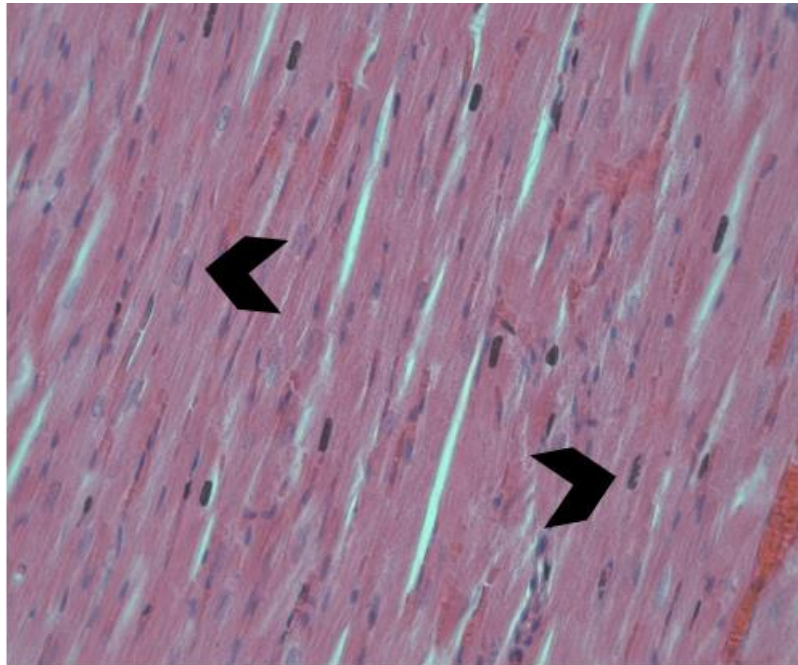
Resim 25. İÇY6 grubu 10X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

★ Konjesyon ve hemoraji



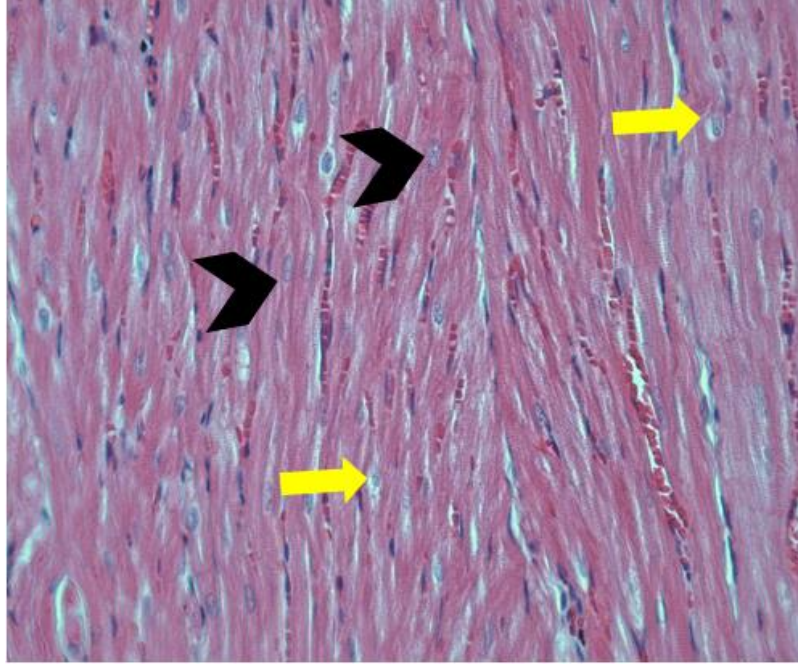
Resim 26. İÇY6 grubu 20X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

★ Konjesyon ve hemoraji



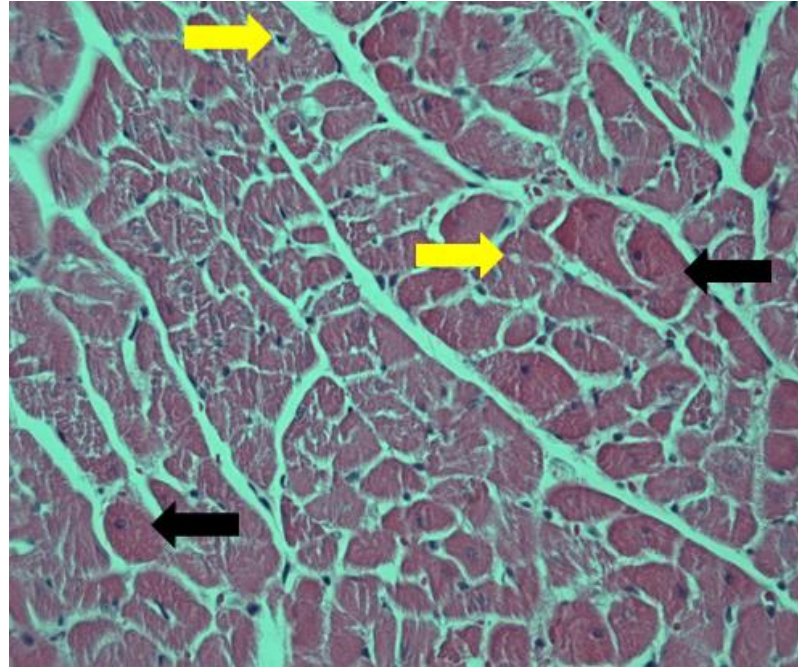
Resim 27. İÇY6 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Normal organizasyon gösteren miyofibriller



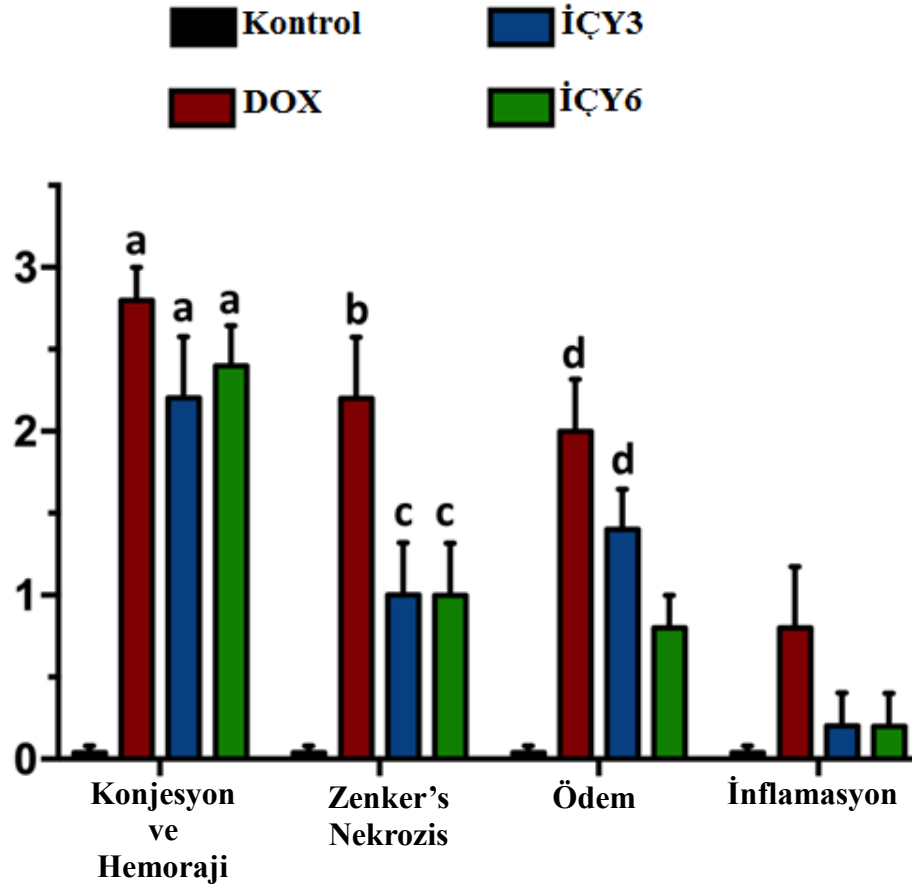
Resim 28. İÇY6 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➤ Normal organizasyon gösteren miyofibriller : ➡ Vakuolizasyon ve ödem



Resim 29. İÇY6 grubu 40X ışık mikroskobu görüntüsü, Hematoksilen Eozin boyama.

➡ Vakuolizasyon ve ödem : ➤ Dejenere kardiyomiyositler



Şekil 15. Kontrol ve çalışma gruplarına ait kalp dokularında histopatolojik lezyon skorları.

a: $p \leq 0,05$ farklı kontrol grubu;

b: $p \leq 0,05$ farklı kontrol ve İÇY3 ve İÇY6 grupları;

c: $p \leq 0,05$ farklı kontrol grubu;

d: $p \leq 0,05$ farklı kontrol ve İÇ6 grupları.

Şekil 15'te sunulan grafikte veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi. Veri analizi için varyans analizi (ANOVA) kullanıldı ($n = 5$). Çıkan sonuçlar doğrultusunda gruplar arasında anlamlı farklar gözlemlendi.

Konjesyon ve hemoraji açısından kontrol grubu; DOX, İÇY3 ve İÇY6 gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Zenker's nekrozu hasar skorlaması sonuçlarına göre DOX grubu ile kontrol, İÇY3 ve İÇY6 grupları arasında istatistiksel

anlamlılık saptandı ayrıca İÇY3 ve İÇY6 grupları, kontrol grubuyla mukayese edildiğinde anlamlı fark tespit edildi. Ödem skorları incelendiğinde ise DOX ve İÇY3 grupları ile kontrol ve İÇY6 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

5. TARTIŞMA

Antrasiklin antikanser ilacı doksorubisin (DOX), hem yetişkinlerde hem de çocuklarda meme, yumurtalık, lösemi, lenfoma ve diğer malign tümörleri tedavi etmek için yaygın olarak reçete edilir. Bununla birlikte, DOX uygulaması kardiyak toksisiteye yol açarak mortalite risklerinin artmasına neden olur ve böylece kanser hastaları arasındaki geniş klinik uygulamalarını sınırlandırır (Zhou ve diğerleri, 2001). Bu çalışma incir çekirdeği yağının farklı dozlarının doksorubisin ile oluşturulmuş kardiyotoksiste modeli üzerine olası koruyucu etkilerinin incelenmesi amacı ile planlandı.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar DOX'un neden olduğu kardiyotoksistede, ana neden olarak apoptoz aracılı kardiyomiyosit kaybı ve oksidatif strese dikkat çekmektedir (Rawat ve diğerleri, 2021; Tatlıdede ve diğerleri, 2009). Ayrıca DOX ile indüklenen kardiyotoksistede bozulmuş mitokondriyal fonksiyon, demir düzenleyici proteindeki değişiklikler, Ca^{+2} homeostazının deregülasyonu, nitrik oksit salınımı, inflamatuvar araçlar, otofaji dahil olmak üzere birçok mekanizma rol oynar (Karabulut ve diğerleri, 2021; Zhao ve diğerleri, 2020). Diğer yandan DOX, DNA topoizomeraz 2 enziminin bir inhibitörüdür ve DNA'ya zarar verir (Renu ve diğerleri, 2018). Mitokondriyal biyogenezin inhibisyonunun, esas olarak topoizomeraz 2β'yi inhibe ederek hücre ölüm yollarını aktive ettiği ve bunun DOX aracılı kardiyotoksistenin arkasındaki mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir (Henriksen, 2018).

İncir olarak adlandırılan *Ficus carica*, dut ailesinin (Moraceae) bir üyesidir (Badgujar ve diğerleri, 2014). İncir, çok geniş bir aileye sahip olup 750'den fazla bilinen türe sahiptir (Güvenç ve diğerleri, 2009). Bunlar arasında *Ficus carica* L. yenilebilir bir meyve türüdür. Bitkinin kabuk, yaprak, meyve, tohum, lateks gibi çeşitli kısımları tıbbi öneme sahiptir (Joseph ve Raj, 2011).

İncirdeki baskın biyoaktif bileşikler arasında fenolik bileşikler, fitosteroller, antosiyaninler ve antioksidan aktiviteye katkıda bulunan organik asitler bulunur. İncir ayrıca anti-inflamatuvar, anti-ödem ve sitotoksik aktiviteler sergileyen çok sayıda uçucu bileşik içerir (Mawa ve diğerleri, 2013). İncir potasyum, kalsiyum, demir, K vitamini kaynağıdır. İncir çekirdeği yağı, yüksek bir linolenik asit (%32-50) ve linoleik asit (%20-35) içeriği ile karakterize edilmiştir. Linoleik ve linolenik yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asidi türleri, insan için iki temel yağ asididir. Memeliler tarafından sentezlenmez ve diyet yoluyla alınması

gerekir (Field, 2003). Ayrıca incir çekirdeği yağının E vitamini içerdiği bulunmuştur. E vitamini tüm hücre zarlarını serbest radikal hasarından korur ve endotel fonksiyonu C-reaktif protein (CRP) seviyelerini azaltır (Richer ve diğerleri, 2016).

Literatür tarandığında DOX ile indüklenmiş kardiyotoksisitenin etkilerini önlemek için bugüne kadar birçok antioksidan madde üzerine çalışılmıştır. Doğan ve diğerleri (2014), yaptıkları çalışmada antioksidan ve antiinflamatuvar olduğu bilinen klaritromisin, 15 mg/kg DOX ile oluşturdukları kardiyotoksisite modelinde koruyucu etkisini araştırmıştır. Glutasyon (GSH) miktarı, tedavi grubunda DOX grubuyla karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek; oysa MDA miktarı önemli derecede düşük saptanmıştır. Histopatolojik değerlendirmede DOX grubunda ciddi kardiyotoksisite saptanırken tedavi grubunda kardiyotoksisite de ciddi azalma belirlenmiştir. Bilginoğlu ve diğerleri (2014)'nin yapmış olduğu çalışmada 18 mg/kg (kümülatif doz) DOX ile tetiklenmiş kardiyotoksisitede antioksidan olduğu bilinen melatoninin etkinliğine bakmıştır. Serumdaki kalp hasarı belirleyicileri olan CK, CK-MB, aspartat transaminaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artma, antioksidan enzimleri olan SOD, GPx aktivitesinde azalma, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'da artma ve serum lipid profilinde değişiklikler gözlenmiştir.

Pehlivan (2016), Tatlıdede ve diğerleri (2009) ile Mohammed ve diğerleri (2020) yaptıkları çalışmalarda DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteyi önlemek için timokinon, resveratrol, kurkumin gibi doğal antioksidan olan fitokimyasallar kullanarak olumlu sonuçlar elde etmiştir. Buna karşın literatürde incir çekirdeği yağı ile ilgili çalışmaların son derece kısıtlı olduğu saptanmıştır ve hatta DOX kardiyotoksisitesinde literatüre girmiş bir çalışma olmadığı için yaptığımız çalışma alanında ilk olmuştur. Gerçekleştirilen bu çalışma sonucunda elde edilen bilgiler ileride düzenlenecek çalışmalar için referans niteliği taşımaktadır.

Shivakumar ve diğerleri (2012)'nin yaptıkları çalışmanın bulguları, 4 hafta boyunca haftalık aralıklarla uygulanan DOX'un kalp, böbrek, karaciğer ve testiste histolojik değişikliklere neden olduğunu ortaya koymaktadır. Kalp kesitleri, toksisite grubunda interfibriller kanamalar, tıkanıklık ve bozulmuş miyofibrillerin odak alanlarını göstermiştir. Bu organların yaralanması, DOX'tan oluşan reaktif ara ürün olan DOX'un semikinon formu tarafından indüklenen oksidatif strese bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Antrasiklinlerin semikinon radikal ara ürünleri oluşturduğu rapor edilmiştir, moleküler oksijen ile reaksiyona giren reaktif oksijen türleri hücrelerin makromolekülleri ile etkileşime girerek sitolojik hasar meydana getirir (De Beer ve diğerleri, 2001). Naiyara ve diğerleri (2010) simavastatinin DOX

kaynaklı kardiyotoksistide koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmalarında benzer kardiyomiyopati bulguları bildirmişlerdir. Chen ve diğerleri (2007) deneysel bir sıçan modelinde kümülatif 15 mg/kg DOX tedavisinin sonuçlarını araştırmış ve DOX tedavisinden iki hafta sonra, miyokard dokusunun histopatolojik incelemesinde miyosit dejenerasyonu, miyosit kaybı, miyosit atrofisi, kalıntı miyositlerde hipertrofi ve interstisyel fibrozda artış gözlemlenmiştir. Barçın ve diğerleri (2005) deneysel bir tavşan modelinde kümülatif 20 mg/kg DOX tedavisi uygulayarak miyokardın histopatolojik incelemesinde sitoplazmik vakuolizasyon ve miyofibriler kayıp bildirmiştir.

Bu alışmada DOX ile indüklenen sıçanların kalp dokusunda miyokardiyal kan damarlarında konjesyon, intermiyokardiyal ödem ve vakuolizasyon, parçalanmış miyofibriller, yoğun eozinofilik sitoplazma ile karakterize Zenker's kardiyomiyosit nekrozu ve yaygın olmayan inflamasyon saptanmış olup DOX'un neden olduğu histopatolojik bulgular literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik gösterdi. Konjesyon ve hemoraji hasar skorlaması sonuçları kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Zenker's nekrozu hasar skorlaması sonuçlarına göre DOX grubu diğer tüm gruplardan anlamlı olarak büyük çıktı ve ayrıca İY3 ve İY6 grupları sonuçları kontrol grubu sonuçlarıyla anlamlı olarak farklılık gösterdi. Ödem skor incelemesindeyse DOX ve İY3 grupları ile kontrol ve İY6 grupları arasındaki fark istatistiksel anlamlılık saptandı. 6 ml/kg incir çekirdeği yağı uygulamasının 3 ml/kg incir çekirdeği yağı uygulamasından daha fazla ödemi azalttığı görüldü.

Mevcut kanıtlar, DOX'un neden olduğu kardiyak disfonksiyonda yer alan çok sayıda moleküler mekanizmaya işaret etmektedir. DOX'un, özellikle mitokondride toksik etkisine aracılık edebilen önemli bir faktör, DOX'un ökaryotik enerji metabolizması için gerekli olan, iç mitokondriyal membrandaki bir anyonik fosfolipid olan kardiyolipine yüksek afiniteli bağlanmasıdır (Schlame ve diğerleri, 2000). Kardiyolipine bağlı DOX, iç mitokondriyal zardan sitokrom c ve mitokondriyal kreatin kinaz (MtCK) gibi kardiyolipin ile ilişkili periferel proteinlerin ayrışmasını indükler ve bu elektron taşıma zincirini ve enerji kanallamasını etkileyebilir ve programlanmış hücre ölümünün başlamasını destekleyebilir (Tokarska-Schlattner ve diğerleri, 2005). Mitokondriyal, çoğunlukla kardiyolipine bağlı DOX'un toksisitesine, miyokarddaki hücrenel enerji metabolizmasına yönelik belirli tehditleri temsil eden ve DOX kardiyotoksik etkisinin ana aracısı olarak kabul edilen oksidatif stres aracılık eder. DOX ile serbest radikal oluşumunun iki farklı mekanizması tarif edilmiştir. İlki, DOX'un NADPH'ye bağlı redüktazın etkisiyle bir elektron indirgenmesiyle semikinon serbest

radikalinin oluşumunu içerir. Oksijen varlığında, DOX'tan türetilen kinin-semikinonun redoks döngüsü, süperoksit radikalleri (O_2^-) verir. İkincisinde, DOX serbest radikalleri, demir ile reaksiyonu içeren enzimatik olmayan bir mekanizma tarafından üretilir. Demir-DOX kompleksi oksijeni H_2O_2 'ye ve diğer aktif oksijen formlarına indirgeyebilir. DOX tarafından üretilen süperoksit anyonu (O_2^-), SOD tarafından H_2O_2 'ye dönüştürülür ve ayrıca CAT veya GPx tarafından detoksifiye edilir. Süperoksit ayrıca O_2^- 'nin nitrik oksit ile reaksiyonu yoluyla peroksinitrite ($ONOO^-$) dönüştürülebilir. Hidrojen peroksit daha sonra, en zararlı olduğu düşünülen hidroksil radikallerinin (OH^-) oluşumuna yol açar, NADH'ye bağlı mikrozomal lipid peroksidasyonunu büyük ölçüde artırır ve böylece hücre zarlarında oksidatif hasara neden olan bir lipid radikal zincir reaksiyonunu başlatır (Chattopadhyay ve Bandyopadhyay, 2006). Lipidlerin parçalanma ürünleri olan lipid peroksitler, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak dokularda ölçülür.

Iqbal ve diğerleri (2008)'nin yaptığı bu deneyde, tek doz DOX'tan sonra lipid peroksidasyonunun belirteci olan MDA seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir ve DOX kardiyotoksisitesinde serbest radikallerin önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemiştir (Minotti, 1990). Telmisartan ile önceden tedavi edilen sıçanların kalp dokusundaki MDA seviyelerindeki azalmalar, telmisartan'ın miyokardı DOX'un neden olduğu lipid peroksidasyonuna karşı koruduğunu göstermektedir. Karabulut ve diğerleri (2021) özellikle miyokarda lipid peroksidasyon ürünlerinin MDA düzeyini artırdığını, timokinonun ise bu artışı düşürdüğünü bildirmiştir. Bizim çalışmamızın sonucunda kontrol grubuna göre kıyaslandığında DOX grubunda MDA seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Kardiyotoksik ajan olan DOX yanında incir çekirdeği yağının uygulamasının MDA'daki yükselmeyi önlediği görüldü. Tedavi grupları olan İÇY3 ve İÇY6 gruplarının MDA düzeyleri DOX grubuna göre anlamlı ölçüde azaldı, ayrıca bu azalmanın yüksek doz incir çekirdeği yağı verilen İÇY6 grubunda daha büyük olduğu gözlemlendi.

DOX ile indüklenen miyokard hasarına katkıda bulunabilecek oksidan kaynakları arasında mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve süperoksit radikali sızdıran nötrofiller yer alır (Zhou ve diğerleri, 2001). Nötrofiller doku hasarı sırasında dokuya göç eder ve NADPH oksidaz veya MPO sisteminin etkisi gibi oksidan yaralanma mekanizmalarında bir rolü vardır. Uyarılmış nötrofiller, büyük miktarlarda hipokloröz asit (HOCl) üretimine neden olan MPO'yu serbest bırakır. HOCl, proteinler, aminoasitler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve lipitler dahil olmak üzere diğer molekülleri oksitler (Arnhold ve diğerleri, 2001). Çalışmamızda en yüksek MPO aktivitesi DOX grubunda görülmüştür. DOX grubunda

anlamli bir artiş göstermesi literatürü desteklemektedir. İÇY3 ve İÇY6 gruplarının MPO düzeyleri değerlendirildiğinde, DOX grubuna göre anlamli bir düşüş bulundu. Ek olarak tedavi gruplarından 6 ml/kg incir çekirdeği yağı verilen İÇY6 grubunda görülen düşüşün, 3 ml/kg incir çekirdeği yağı verilen İÇY3 grubundan anlamli bir fazlalık göstermesi incir çekirdeği yağının doz artışı ile tedavi aktivitesini MPO üzerinde nasıl artırdığını ortaya çıkardı. Yagmurca ve diğerleri (2003), sıçanlara 20 mg/kg dozunda DOX uygulamasının literatürdeki raporlara benzer şekilde oksidan hasar ile karakterize kardiyak toksisiteye yol açtığını, yüksek MPO aktivitesine ve bu sayede yüksek HOCl üretimine neden olduğunu, erdosteinin ise bu artışı önlediğini göstermişlerdir. Elberry ve diğerleri (2010) çalışmamızı destekleyen yayınlarında, DOX grubunda bulunan sıçanların kardiyak MPO aktivitesinin artmış olduğunu bulmuştur. Bu bulgu kalp dokusunda lökosit birikimini gösterdiği için önemlidir ve DOX kardiyotoksitesinde inflamasyonu gösteren önceki raporlarla uyumludur (Riad ve diğerleri, 2009). Ortaya çıkan verilerine dayanarak, CAT ve GPx aktivitelerinin inhibisyonunun, üretilen H₂O₂'yi MPO yoluna kanaliz ederek ortaya çıkan kardiyak hasarla sonuçlanacağı öne sürmüşler ve turna yemişinin vasküler endotelde oksidatif ve inflamatuvar hasarı önlediğini bildirmişlerdir.

Oksidasyon reaksiyonları aerobik yaşam için çok önemlidir, ancak kontrolsüz ROS üretimi zararlıdır. Serbest radikaller sürekli olarak üretilse de, vücut, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalardan oluşan, topluca antioksidan savunma sistemi olarak adlandırılan antioksidanların yardımıyla ROS'un zararlı etkilerine karşı savunmak için donatılmıştır. Antioksidanlar serbest radikalleri sistemden uzaklaştırır ve kendileri oksitlenerek oksidasyonu engellerler. Başlıca enzimatik antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (CAT) ve süperoksit redüktazlardır. SOD ve katalaz, ROS'a karşı ana antioksidan savunma sağlar. Antioksidan enzimler, esas olarak süperoksit (O₂⁻) ve yan ürünlerinin hücre içi konsantrasyonlarını kontrol eder. SOD, süperoksitin hidrojen peroksit (H₂O₂) dismutasyonunu katalize ederken, GPx ve CAT hidrojen peroksiti detoksifiye eder.

Khan ve diğerleri (2005) DOX grubu farelerde antioksidan enzimler SOD ve GPx'in doku seviyelerinin azaldığını ancak spirulina ile tedavi edilen farelerde SOD ve GPx seviyelerinin normale döndürüldüğünü ve spirulinanın kardiyoprotektif bir ajan olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Bilginoğlu ve diğerleri (2014) sıçan DOX kardiyotoksitesite modelinde düşen GPx aktivitesini melatonin tedavisi ile artırdıklarını bildirmişlerdir. Özdoğan ve diğerleri (2011) DOX'un sıçanlarda GPx aktivasyonunu baskılayıcı etkileri ile

oluşan kalp fonksiyon bozukluklarının karnozin ile engellendiğini kayda geçirmiştir. Literatürle paralel olarak bu çalışmada GPx düzeyi, kontrol grubuyla kıyaslandığında DOX grubunda anlamlı bir düşüş gösterdi ve bu düşüş incir çekirdeği yağının etkisiyle tedavi gruplarında daha az oldu. İncir çekirdeği yağı uygulanan gruplarda DOX uygulanan gruba göre GPx düzeyinde düzelme görüldü. Fakat İÇY3 ve İÇY6 grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Miyokard dokusundaki nispeten düşük SOD aktivitesi, DOX kaynaklı toksisiteye duyarlılığı artırabilir (Konorev ve diğerleri, 1999). Sheibani ve diğerleri (2020) dapson ile tedavi uygulanan DOX ile indüklenmiş sıçan kardiyotoksisite modelinde hücre içi serbest radikal oluşumunun azaldığını ve dapson uygulamasından sonra SOD'da önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Dong ve diğerleri (2014) kersetinin antioksidan mekanizmalar üzerindeki etkisini incelemiş, SOD aktivitesinin kontrole kıyasla DOX grubunda önemli ölçüde aşağı regüle edildiğini buna karşılık, kersetin + DOX grubunda DOX grubu farelere kıyasla önemli ölçüde arttığını bildirmiştir. Khan ve diğerleri (2014), çalışmalarında yeşil çay ekstraktını DOX kardiyotoksisite modeli uygulanmış sıçanlara uygulamışlardır. Sonucunda ise yeşil çay ekstraktı uygulamasının SOD aktivitesini önemli ölçüde artırdığını paylaşmışlardır. Bizim çalışmamızda ise SOD inhibisyon düzeyi incelendiğinde, kontrol grubuna göre diğer gruplarda SOD inhibisyonu anlamlı derecede arttığı gözlemlendi. İncir çekirdeği yağı uygulanmasının DOX grubunda, SOD inhibisyonunda azaltıcı bir etkisi olsada istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Yüksek doz incir çekirdeği yağı verilen grup İÇY6'da düşük doz incir çekirdeği uygulanan İÇY3 grubuna göre anlamlı olmayan bir düşüş saptandı.

Katalaz (CAT), hemen hemen tüm canlı organizmalarda bulunan önemli bir antioksidan enzimdir. Hidrojen peroksitin (H_2O_2), su ve oksijene ayrışmasını katalize etme işlevi görür. Tatlıdede ve diğerleri (2009)'nin resveratrolün koruyucu etkisine baktıkları deneysel DOX kardiyotoksisite modelinde, DOX grubunda düşen CAT aktivitesini resveratrol uygulayarak tekrar kontrol grubunun seviyesine yaklaştırdıkları görülmüştür. Yu ve diğerleri (2013), sıçanlarda DOX ile indükledikleri kardiyotoksisite modelinde kardiyoprotektif bir ajan olduğu bilinen alfa-linolenik asitin etkilerine bakmışlardır. Alfa-linolenik asit, çalışmamızda kullandığımız incir çekirdeği yağının içerdiği yağ asitlerinden olduğu için bu çalışma bizim için anlamlı bir referans olmuştur. Sonuç olarak doksorubisinin SOD, GPx ve CAT aktivitesinde önemli bir düşüşe neden olduğu ortaya çıkmıştır. Oysa alfa-linolenik asit ve DOX ile birlikte tedavinin DOX'un neden olduğu değişiklikleri etkili bir şekilde önleyebilmiştir. Chularojmontri ve diğerleri (2005) *Phyllanthus urinaria L.* bitkisinin DOX

ile oluşturulan kardiyotoksisite sonucu düşen CAT seviyesini artırdığını bildirmiştir. Yaptığımız bu çalışmada literatürü destekler şekilde kontrol grubuna göre DOX, İÇY3 ve İÇY6 gruplarında CAT seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu. İncir çekirdeği yağı verilen gruplarla DOX grubunu mukayese ettiğimizde, katalaz seviyesinde İÇY3 ve İÇY6 gruplarında artış meydana geldi fakat bu anlamlı bulunmadı. İÇY3 ve İÇY6 grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp, yüksek doz incir çekirdeği yağı uygulanması düşük doz uygulanmasına göre CAT seviyesinde belirgin değişiklikler yapmadı.

TNF- α , önemli bir proinflamatuvar sitokin ve apoptoz indükleyicisidir. Çalışmamız sonucunda TNF- α düzey ölçümleri, doksorubisinin TNF- α seviyesini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artırdığını gösterdi. İÇY3 ve İÇY6 gruplarında DOX'a ilaveten incir çekirdeği yağı verilmesi durumunda TNF- α düzeyinde DOX grubuna göre anlamlı düşüş tespit edildi ve bu azalma İÇY6 grubunda daha belirgindi. Mukherjee ve diğerleri (2003) çalışmalarında verilemizi destekleyen sonuçlar bulmuşlardır. DOX kardiyotoksisitesi oluşturdukları modelde, subendokardiyal bölgede, miyokardiyal hücrelerde ve intramiyokardiyal damar duvarında belirgin TNF- α ekspresyonuna neden olmuştur. Probukol ve sarımsak tedavisi, oksidatif streste azalmaya atfedilebilecek bir etki olan, miyosit hasarının azalmasıyla ilişkili olan DOX uygulamasını takiben TNF- α 'nın miyokardiyal ekspresyonunu azaltmıştır. Xu ve diğerleri (2008) DOX'a bağlı kardiyotoksisitede ghrelinin koruyucu rolünü incelemişler ve ghrelinin TNF- α 'yı zamana ve doza bağlı bir şekilde azalttığını bildirmiştir. Benzer ve diğerleri (2018) sıçanlarda DOX ile indüklenen kardiyotoksisite modelinde kurkumin ön tedavisinin, TNF- α seviyelerini önemli ölçüde düzenleyip azalttığını ortaya koymuştur. Shaker ve diğerleri (2018) ise sıçanlarda oluşturdukları DOX kaynaklı kardiyotoksisitede enoksaparinin oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyona etkisini incelemiş, enoksaparin ile tedavinin kardiyak TNF- α seviyelerinde önemli düşümlere neden olduğunu göstermiştir. Bu da kalp dokusunda DOX aracılı inflamatuvar mediatörlerin salınımına karşı enoksaparin için güvenilir bir sitoprotektif etki ortaya koymaktadır.

Li ve diğerleri (2020)'nin yaptıkları deneyin bulguları, 14 gün boyunca DOX uyguladıkları sıçanlarda DOX'un indüklediği inflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 β ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Tedavi edici ajan olarak nimbolid kullanılan sıçanlarda, nimbolidin anti-inflamatuvar etkisinden ileri gelen IL-1 β ekspresyonunun inhibe olduğu görülmüştür. Zhang ve diğerleri (2017) DOX'un IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde bir artışa neden olarak inflamatuvar yanıtları tetiklediğini ortaya koymuştur. Tannik asit ön tedavisinin ise IL-1 β artışını önemli ölçüde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Kuzu

ve diğeri (2018), DOX uygulanan ratlarda morinin kalp ve beyin dokularındaki antiinflatuar özelliklerini incelemiştir. Elde edilen sonuçlara göre morin uygulanan grupta DOX grubuna göre IL-1 β seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Literatürle paralellik gösteren çalışmamızda ise en yüksek IL-1 β seviyesi DOX grubunda kaydedildi. İncir çekirdeği yağı verilen gruplar DOX grubu ile kıyaslandığında IL-1 β seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. Yüksek doz incir çekirdeği yağı uygulanan İÇY6 grubundaki düşüşün anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu.

Abdel-Daim ve diğeri (2017) allisin ile ön tedavinin, DOX tarafından indüklenen kardiyotoksisite modelinde yükselen kardiyak yaralanma belirteci CK düzeyini önemli ölçüde düşürdüğünü saptamıştır. Hu ve diğeri (2020) bu minvaldeki çalışmalarında asiatik asitin CK seviyelerinde azalma sağladığını ve DOX kaynaklı kardiyak hasarı açıkça önlediğini bulmuşlardır. Abd-Allah ve diğeri (2002) yaptıkları çalışmada, farelerde DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteye karşı güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu öne sürülen doğal olarak oluşan akasya sakızının koruyucu etkilerini araştırmış; tek doz 15 mg/kg DOX uygulamasının 72 saat içinde kardiyotoksisiteye neden olduğunu, biyokimyasal olarak serum CK seviyesinde önemli bir yükseliş gösterdiğini bulmuştur. Akasya sakızının DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteye karşı koruma sağladığı serum CK seviyelerinde önemli azalmalarla kanıtlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DOX, çoklu kanser türleri için etkili bir antineoplastik ajan olarak kullanılır. Bununla birlikte, çoklu sistemik yan etkiler, kanser kemoterapisinde yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Klinik yararlılığı, kalp dokularına özgü toksisiteyle sınırlıdır.

Doksorubisinin kardiyotoksik etkilerini azaltmak için önceki çalışmalarda antioksidan olduğu bilinen birçok bitkisel ajan kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre incir çekirdeği yağının antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri DOX kullanımı ile oluşturulan kardiyotoksisite üzerine olumlu etkilerde bulunmuştur. DOX'un antioksidan savunma sistemini zayıflattığı, proinflamatuvar sitokin seviyelerini arttırdığı görülmüş; incir çekirdeği yağı antioksidan düzeylerini yükseltmiş ve inflamasyonu baskılamıştır. İncir çekirdeği yağı ile tedavi edilen grupta DOX'un neden olduğu tespit edilen kardiyak değişikliklerin önemli ölçüde iyileştiği; normal kardiyomyosit histolojisinin belirgin şekilde arttığı; ödem, vakuolizasyon ve konjesyonun azaldığı tespit edilmiştir.

Sonuçlar, incir çekirdeği yağının DOX kardiyotoksitesinin önlenmesi için alternatif bir antioksidan kaynağı olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. Literatür incelendiğinde sıçanlarda incir çekirdeği yağının DOX kardiyotoksitesini modelinde tedavi edici olarak kullanıldığı ilk ve alanında öncü bir çalışmadır.

Bu bağlamda incir çekirdeği yağının kardiyoprotektif bir ajan olarak güvenle kullanılması için değişik süre ve dozlarda çalışmalar artırılmalı, elektrokardiyografi bulgularıyla desteklenmelidir. Ayrıca gelecekteki hayvan çalışmaları, incir çekirdeği yağının diğer kemoterapötik ajanlara karşı sitoprotektif etkisini test etmelidir.

KAYNAKLAR

- Abd-Allah, A. R., Al-Majed, A. A., Mostafa, A. M., Al-Shabanah, O. A., Din, A. G. E., & Nagi, M. N. (2002). Protective effect of arabic gum against cardiotoxicity induced by doxorubicin in mice: a possible mechanism of protection. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 16(5), 254-259.
- Abdel-Daim, M. M., Khalifa, H. A., & Ahmed, A. A. (2017). Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 80(4), 745-753.
- Allen, A. (1992). The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. In *Seminars in oncology* (Vol. 19, No. 5, pp. 529-542).
- Arena, E., D'Alessandro, N., Dusonchet, L., Geraci, M., Rausa, L., & Sanguedolce, R. (1979). Repair kinetics of DNA, RNA and proteins in the tissues of mice treated with doxorubicin. *Arzneimittel-forschung*, 29(6), 901-902.
- Arnhold, J., Osipov, A. N., Spalteholz, H., Panasenko, O. M., & Schiller, J. (2001). Effects of hypochlorous acid on unsaturated phosphatidylcholines. *Free radical biology and medicine*, 31(9), 1111-1119.
- Arola, O. J., Saraste, A., Pulkki, K., Kallajoki, M., Parvinen, M., & Voipio-Pulkki, L. M. (2000). Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer research*, 60(7), 1789-1792.
- Aryal, B., Jeong, J., & Rao, V. A. (2014). Doxorubicin-induced carbonylation and degradation of cardiac myosin binding protein C promote cardiotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(5), 2011-2016.
- Aubel-Sadron, G., & Londos-Gagliardi, D. (1984). Daunorubicin and doxorubicin, anthracycline antibiotics, a physicochemical and biological review. *Biochimie*, 66(5), 333-352.
- Ayla, Ş., Oktar, H., Tanrıverdi, G., Cengiz, M., Özkılıç, A. Ç., Can, G., ... & Batur, Ş. (2009). Doksorubisin nedenli sıçan hepatotoksitesine nikotinaidin (koruyucu) etkisi. *Anadolu University Journal of Sciences & Technology*, 10(1).

- Bachur, N. R., Gordon, S. L., & Gee, M. V. (1978). A general mechanism for microsomal activation of quinone anticancer agents to free radicals. *Cancer Research*, 38(6), 1745-1750.
- Badgajar, S. B., Patel, V. V., Bandivdekar, A. H., & Mahajan, R. T. (2014). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: A review. *Pharmaceutical biology*, 52(11), 1487-1503.
- Barçın C, Kuşaklıoğlu H, Safalı M, İyisoy A, Köse S, Barındık N, Işık E (2005). Effect of octreotide in the prevention of doxorubicin cardiotoxicity. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 5(1), 18 - 23.
- Barolo, M. I., Mostacero, N. R., & López, S. N. (2014). *Ficus carica* L.(Moraceae): an ancient source of food and health. *Food chemistry*, 164, 119-127.
- Barry, E., Alvarez, J. A., Scully, R. E., Miller, T. L., & Lipshultz, S. E. (2007). Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 8(8), 1039-1058.
- Benzer, F., Kandemir, F. M., Ozkaraca, M., Kucukler, S., & Caglayan, C. (2018). Curcumin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of inflammation, apoptosis, oxidative DNA damage, and protein oxidation in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(2), e22030.
- Berlin, V., & Haseltine, W. A. (1981). Reduction of adriamycin to a semiquinone-free radical by NADPH cytochrome P-450 reductase produces DNA cleavage in a reaction mediated by molecular oxygen. *Journal of Biological Chemistry*, 256(10), 4747-4756.
- Berthiaume, J. M., & Wallace, K. B. (2007). Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity. *Cell biology and toxicology*, 23(1), 15-25.
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), 329-354.
- Bilginoğlu, A., Aydın, D., Özsoy, S., & Aygün, H. (2014). Protective effect of melatonin on adriamycin-induced cardiotoxicity in rats. *Arch Turk Soc Cardiol*, 42(3), 265-273.
- Billingham, M. E., Mason, J. W., Bristow, M. R., & Daniels, J. R. (1978). Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep*, 62(6), 865-872.

- Bristow, M. R., Sageman, W. S., Scott, R. H., Billingham, M. E., Bowden, R. E., Kernoff, R. S., ... & Daniels, J. R. (1980). Acute and chronic cardiovascular effects of doxorubicin in the dog: the cardiovascular pharmacology of drug-induced histamine release. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2(5), 487-515.
- Buja, L. M., Ferrans, V. J., Mayer, R. J., Roberts, W. C., & Henderson, E. S. (1973). Cardiac ultrastructural changes induced by daunorubicin therapy. *Cancer*, 32(4), 771-788.
- Canal, J. R., Torres, M. D., Romero, A., & Pérez, C. (2000). A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemic status of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*, 87(1), 71-76.
- Cao, G., Alessio, H. M., & Cutler, R. G. (1993). Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free radical biology and medicine*, 14(3), 303-311.
- Capranico, G., Tinelli, S., Austin, C. A., Fisher, M. L., & Zunino, F. (1992). Different patterns of gene expression of topoisomerase II isoforms in differentiated tissues during murine development. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1132(1), 43-48.
- Carson, D. A., & Ribeiro, J. M. (1993). Apoptosis and disease. *The Lancet*, 341(8855), 1251-1254.
- Chatterjee, K., Zhang, J., Honbo, N., & Karliner, J. S. (2010). Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology*, 115(2), 155-162.
- Chattopadhyay, A., & Bandyopadhyay, D. (2006). Vitamin E in the prevention of ischemic heart. *Pharmacological reports*, 58(179), 179-187.
- Chen, X., Chen, Y., Bi, Y., Fu, N., Shan, C., Wang, S., ... & Xu, J. (2007). Preventive cardioprotection of erythropoietin against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cardiovascular drugs and therapy*, 21(5), 367-374.
- Chen, Y., Jungsuwadee, P., Vore, M., Butterfield, D. A., & St Clair, D. K. (2007). Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Molecular interventions*, 7(3), 147.
- Chularojmontri, L., Wattanapitayakul, S. K., Herunsalee, A., Charuchongkolwongse, S., Niumsukul, S., & Srichairat, S. (2005). Antioxidative and cardioprotective effects of *Phyllanthus urinaria* L. on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(7), 1165-1171.

- Cohen, J. J. (1991). Programmed cell death in the immune system. *Advances in immunology*, 50, 55-85.
- Crompton, M. (2000). Bax, Bid and the permeabilization of the mitochondrial outer membrane in apoptosis. *Current opinion in cell biology*, 12(4), 414-419.
- Çalışkan, O., & Polat, A. A. (2011). Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. *Scientia Horticulturae*, 128(4), 473-478.
- Dağtekin, E. (2013). Erişkin ratlarda doksorubisin ile oluşturulan kardiyotoksitenin karvedilol ve/veya ivabradin ile önlenmesi/azaltılması.
- Davies, K. J., & Doroshov, J. H. (1986). Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *Journal of Biological Chemistry*, 261(7), 3060-3067.
- De Beer, E. L., Bottone, A. E., & Voest, E. E. (2001). Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review. *European journal of pharmacology*, 415(1), 1-11.
- Demir, F., Narin, F., Akgün, H., Üzüm, K., Saraymen, R., Baykan, A., & Köklü, E. (2004). Doksorubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksosite üzerine melatoninin etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 47(4), 260-268.
- de Vitta, V. (1997). *Cancer. Principles & Practice of Oncology*; JB Lippincott Co.
- Didenko, V. V., & Hornsby, P. J. (1996). Presence of double-strand breaks with single-base 3'overhangs in cells undergoing apoptosis but not necrosis. *The Journal of cell biology*, 135(5), 1369-1376.
- Dirks-Naylor, A. J. (2013). The role of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life sciences*, 93(24), 913-916.
- Doğan, M., Fıncı, F., Balci, Y. I., Gürses, D., Polat, A., Ma Ozdemir, O., ... & Sahin, B. (2014). Cardioprotective effect of clarithromycin on doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats.
- Dong, Q., Chen, L., Lu, Q., Sharma, S., Li, L., Morimoto, S., & Wang, G. (2014). Quercetin attenuates doxorubicin cardiotoxicity by modulating B mi-1 expression. *British journal of pharmacology*, 171(19), 4440-4454.

- Doroshov, J. H. (1983). Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer research*, 43(2), 460-472.
- Drake, F. H., Zimmerman, J. P., McCabe, F. L., Bartus, H. F., Per, S. R., Sullivan, D. M., ... & Crooke, S. T. (1987). Purification of topoisomerase II from amsacrine-resistant P388 leukemia cells. Evidence for two forms of the enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 262(34), 16739-16747.
- du Toit, R., Volstedt, Y., & Apostolides, Z. (2001). Comparison of the antioxidant content of fruits, vegetables and teas measured as vitamin C equivalents. *Toxicology*, 166(1-2), 63-69.
- Dueñas, M., Pérez-Alonso, J. J., Santos-Buelga, C., & Escribano-Bailón, T. (2008). Anthocyanin composition in fig (*Ficus carica* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 21(2), 107-115.
- Duke, J. A. (2002). *Handbook of medicinal herbs*. CRC press.
- Duman E., Yazıcı A.S.. Yaş İncir (Mor Güz-Sarı Lop) Çekirdek ve Çekirdek Yağlarının Fiziko-Kimyasal Özellikleri. *ANADOLU Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2018, 28.1, 69-76.
- Durdağı, G. (2017). Sıçanlarda doksorubisin ile oluşturulmuş kardiyotoksisite üzerine melatonin ve adrenomedullinin etkileri. Yüksek Lisans Tezi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Durmaz, T., Özdemir, Ö., & Bozkurt, E. (2009). Antrasiklin kardiyotoksisitesi. *TGKD*, 13(1), 25-34.
- Eberhardt, M. V., Lee, C. Y., & Liu, R. H. (2000). Antioxidant activity of fresh apples. *Nature*, 405(6789), 903-904.
- Elberry, A. A., Abdel-Naim, A. B., Abdel-Sattar, E. A., Nagy, A. A., Mosli, H. A., Mohamadin, A. M., & Ashour, O. M. (2010). Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Food and chemical toxicology*, 48(5), 1178-1184.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516.

- Elsässer, A., Suzuki, K., & Schaper, J. (2000). Unresolved issues regarding the role of apoptosis in the pathogenesis of ischemic injury and heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 32(5), 711-724.
- Ferreira, A. L. D. A., Matsubara, L. S., & Matsubara, B. B. (2008). Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*, 6(4), 278-281.
- Field, C. J. (2003). *Fatty Acids| Dietary Importance*.
- Friess, G. G., Boyd, J. F., Geer, M. R., & Garcia, J. C. (1985). Effects of first-dose doxorubicin on cardiac rhythm as evaluated by continuous 24-hour monitoring. *Cancer*, 56(12), 2762-2764.
- Fukai, T., & Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 15(6), 1583-1606.
- Gavrieli, Y., Sherman, Y., & Ben-Sasson, S. A. (1992). Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *Journal of cell Biology*, 119(3), 493-501.
- Gewirtz, D. (1999). A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical pharmacology*, 57(7), 727-741.
- Gill, C., Mestril, R., & Samali, A. (2002). Losing heart: the role of apoptosis in heart disease—a novel therapeutic target?. *The FASEB Journal*, 16(2), 135-146.
- Gokcimen, A., Cim, A., Tola, H. T., Bayram, D., Kocak, A., Özgüner, F., & Ayata, A. (2007). Protective effect of N-acetylcysteine, caffeic acid and vitamin E on doxorubicin hepatotoxicity. *Human & experimental toxicology*, 26(6), 519-525.
- Goorin, A. M., Chauvenet, A. R., Perez-Atayde, A. R., Cruz, J., McKone, R., & Lipshultz, S. E. (1990). Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *The Journal of pediatrics*, 116(1), 144-147.
- Goormaghtigh, E., & Ruyschaert, J. M. (1984). Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes*, 779(3), 271-288.

- Gosálvez, M., van Rossum, G. D., & Blanco, M. F. (1979). Inhibition of sodium-potassium-activated adenosine 5'-triphosphatase and ion transport by adriamycin. *Cancer research*, 39(1), 257-261.
- Guvenc, M., Tuzcu, M., & Yilmaz, O. (2009). Analysis of fatty acid and some lipophilic vitamins found in the fruits of the *Ficus carica* variety picked from the Adiyaman District. *Research Journal of Biological Sciences*, 4(3), 320-323.
- Güven, N., Gökyer, A., Koç, A., Temiz, N. N., Selvi, S., Koparal, B., ... & Erman, C. (2019). Physiochemical Composition of Fig Seed Oil from Turkey. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7, 541-545.
- Henriksen, P. A. (2018). Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, 104(12), 971-977.
- Hideg, K., & Kálai, T. (2007). Novel antioxidants in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovascular toxicology*, 7(2), 160-164.
- Hogg, N. (1998, December). Free radicals in disease. In *Seminars in reproductive endocrinology* (Vol. 16, No. 04, pp. 241-248). Copyright© 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc..
- Hortobagyi, G. N. (1997). Anthracyclines in the treatment of cancer. *Drugs*, 54(4), 1-7.
- Hu, X., Li, B., Li, L., Li, B., Luo, J., & Shen, B. (2020). Asiatic acid protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020.
- Huang, C., Zhang, Z., Ding, M., Li, J., Ye, J., Leonard, S. S., ... & Shi, X. (2000). Vanadate induces p53 transactivation through hydrogen peroxide and causes apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 275(42), 32516-32522.
- Ibrahim Fouad, G., & Ahmed, K. A. (2022). Curcumin Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and Hepatotoxicity Via Suppressing Oxidative Stress and Modulating iNOS, NF- κ B, and TNF- α in Rats. *Cardiovascular Toxicology*, 22(2), 152-166.
- Iqbal, M., Dubey, K., Anwer, T., Ashish, A., & Pillai, K. K. (2008). Protective effects of telmisartan against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Pharmacological reports*, 60(3), 382.

- Jeong, W. S., & Lachance, P. A. (2001). Phytosterols and fatty acids in fig (*Ficus carica*, var. Mission) fruit and tree components. *Journal of food science*, 66(2), 278-281.
- Jeong, M. R., Cha, J. D., & Lee, Y. E. (2005). Antibacterial activity of Korean Fig (*Ficus carica* L.) against food poisoning bacteria. *Korean journal of food and cookery science*, 21(1), 84-93.
- Joseph, B., & Raj, S. J. (2011). Pharmacognostic and phytochemical properties of *Ficus carica* Linn—An overview. *International journal of pharmtech research*, 3(1), 8-12.
- Kang, P. M., & Izumo, S. (2000). Apoptosis and heart failure: a critical review of the literature. *Circulation research*, 86(11), 1107-1113.
- Karabulut, D., Ozturk, E., Kaymak, E., Akin, A. T., & Yakan, B. (2021). Thymoquinone attenuates doxorubicin-cardiotoxicity in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 35(1), e22618.
- Keizer, H. G., Pinedo, H. M., Schuurhuis, G. J., & Joenje, H. (1990). Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacology & therapeutics*, 47(2), 219-231.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, 26(4), 239-257.
- Khan, G., Haque, S. E., Anwer, T., Ahsan, M. N., Safhi, M. M., & Alam, M. F. (2014). Cardioprotective effect of green tea extract on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Acta Pol Pharm*, 71(5), 861-868.
- Khan, M. S., & Holmes, J. D. (2002). Reducing the morbidity from extravasation injuries. *Annals of plastic surgery*, 48(6), 628-632.
- Khan, M., Shobha, J. C., Mohan, I. K., Naidu, M. U. R., Sundaram, C., Singh, S., ... & Kutala, V. K. (2005). Protective effect of *Spirulina* against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(12), 1030-1037.
- Konorev, E. A., Kennedy, M. C., & Kalyanaraman, B. (1999). Cell-permeable superoxide dismutase and glutathione peroxidase mimetics afford superior protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity: the role of reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Archives of biochemistry and biophysics*, 368(2), 421-428.

- Kotamraju, S., Konorev, E. A., Joseph, J., & Kalyanaraman, B. (2000). Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitron spin traps and ebselen: role of reactive oxygen and nitrogen species. *Journal of Biological Chemistry*, 275(43), 33585-33592.
- Kumar, S., Marfatia, R., Tannenbaum, S., Yang, C., & Avelar, E. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy 17 years after chemotherapy. *Texas Heart Institute Journal*, 39(3), 424.
- Kuzu, M., Kandemir, F. M., Yildirim, S., Kucukler, S., Caglayan, C., & Turk, E. (2018). Morin attenuates doxorubicin-induced heart and brain damage by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 443-453.
- Lacasse, Y., & Bolduc, P. (1992). Sudden death in leukemic patients treated with doxorubicin. *The Canadian journal of cardiology*, 8(1), 53-56.
- L'Ecuyer, T., Sanjeev, S., Thomas, R., Novak, R., Das, L., Campbell, W., & Heide, R. V. (2006). DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(3), H1273-H1280.
- Li, H., Xia, B., Chen, W., Zhang, Y., Gao, X., Chinnathambi, A., ... & Zhao, Y. (2020). Nimbolide prevents myocardial damage by regulating cardiac biomarkers, antioxidant level, and apoptosis signaling against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 34(9), e22543.
- Link, G., Tirosh, R., Pinson, A., & Hershko, C. (1996). Role of iron in the potentiation of anthracycline cardiotoxicity: identification of heart cell mitochondria as a major site of iron-anthracycline interaction. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 127(3), 272-278.
- Liu, L. F., & Wang, J. C. (1987). Supercoiling of the DNA template during transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(20), 7024-7027.
- Liu, R. H., Eberhardt, M. V., & Lee, C. Y. (2001). Antioxidant and antiproliferative activities of selected New York apple cultivars. *New York Fruit Quarterly*, 9(2), 15-17.
- Lipshultz, S. E., Colan, S. D., Gelber, R. D., Perez-Atayde, A. R., Sallan, S. E., & Sanders, S. P. (1991). Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine*, 324(12), 808-815.

- Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Mone, S. M., Goorin, A. M., Sallan, S. E., Sanders, S. P., ... & Colan, S. D. (1995). Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *New England Journal of Medicine*, 332(26), 1738-1744.
- Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Sallan, S. E., Dalton, V. M., Mone, S. M., Gelber, R. D., & Colan, S. D. (2005). Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*, 23(12), 2629-2636.
- Mawa, S., Husain, K., & Jantan, I. (2013). *Ficus carica* L.(Moraceae): phytochemistry, traditional uses and biological activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Maxwell, S. R. (1999). Antioxidant vitamin supplements. *Drug Safety*, 21(4), 253-266.
- McGovern, T. W. (2002). Botanical Briefs: The Fig-*Ficus carica* L. *Cutis*, 69(5), 339-340.
- Melgarejo, P., Hernandez, F. C. A., Martinez, J. J., Sánchez, J., & Salazar, D. M. (2001, May). Organic acids and sugars from first and second crop fig juices. In II International Symposium on Fig 605 (pp. 237-239).
- Minotti, G. (1990). NADPH-and adriamycin-dependent microsomal release of iron and lipid peroxidation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 277(2), 268-276.
- Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*, 56(2), 185-229.
- Mohammed, H. S., Hosny, E. N., Khadrawy, Y. A., Magdy, M., Attia, Y. S., Sayed, O. A., & AbdElaal, M. (2020). Protective effect of curcumin nanoparticles against cardiotoxicity induced by doxorubicin in rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(5), 165665.
- Mukherjee, S., Banerjee, S. K., Maulik, M., Dinda, A. K., Talwar, K. K., & Maulik, S. K. (2003). Protection against acute adriamycin-induced cardiotoxicity by garlic: role of endogenous antioxidants and inhibition of TNF- α expression. *BMC pharmacology*, 3(1), 1-9.
- Myers, C. (1998, August). The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. In *Seminars in oncology* (Vol. 25, No. 4 Suppl 10, pp. 10-14).

- Naiyara, A., Abdul, E., Ali, A. A., & Ahmed, R. A. (2010). Simvastatin cardioprotective effect in doxorubicin induced cardiotoxicity in rats. *J Basic Appl Sci*, 6, 29-38.
- Octavia, Y., Tocchetti, C. G., Gabrielson, K. L., Janssens, S., Crijns, H. J., & Moens, A. L. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 52(6), 1213-1225.
- Olson, H. M., Young, D. M., Prieur, D. J., LeRoy, A. F., & Reagan, R. L. (1974). Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *The American journal of pathology*, 77(3), 439.
- Olson, R. D., MacDonald, J. S., Boerth, R. C., Harbison, R. D., Slonim, A. E., Freeman, R. W., & Oates, J. A. (1980). Regulatory role of glutathione and soluble sulfhydryl groups in the toxicity of adriamycin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 215(2), 450-454.
- Orak, C. (2020). İncir (*Ficus carica*) çekirdeği yağının deneysel mezenterik arter oklüzyonuna bağlı ince barsak iskemi reperfüzyon hasarı üzerine olası etkileri.
- Özdoğan, K., Taşkın, E., & Dursun, N. (2011). Protective effect of carnosine on adriamycin-induced oxidative heart damage in rats. *Anatolian Journal Of Cardiology*, 11(1).
- Özen, M., Çobanoğlu, F., Kocataş, H., Tan, N., Ertan, B., Şahin, B., ... & Özkan, R. (2007). İncir yetiştiriciliği. TC Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, TAGEM, Erbeyli İncir Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, İncirliova/Aydın.
- Pacher, P., Liaudet, L., Bai, P., Mabley, J. G., Kaminski, P. M., Virág, L., ... & Szabó, C. (2003). Potent metalloporphyrin peroxynitrite decomposition catalyst protects against the development of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Circulation*, 107(6), 896-904.
- Parrish, A. B., Freel, C. D., & Kornbluth, S. (2013). Cellular mechanisms controlling caspase activation and function. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(6), a008672.
- Pehlivan, D. Y. (2016). Sıçanlarda doksorubisin ile oluşturulmuş kardiyotoksisite üzerine melatonin ve timokinonun etkileri (Master's thesis).
- Perez, C., Canal, J. R., & Torres, M. D. (2003). Experimental diabetes treated with *Ficus carica* extract: effect on oxidative stress parameters. *Acta Diabetologica*, 40(1), 3-8.

- Rawat, P. S., Jaiswal, A., Khurana, A., Bhatti, J. S., & Navik, U. (2021). Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111708.
- Renu, K., Abilash, V. G., PB, T. P., & Arunachalam, S. (2018). Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy—An update. *European journal of pharmacology*, 818, 241-253.
- Richer, S., Ulanski, L., Popenko, N. A., Pratt, S. G., Hitchmoth, D., Chous, P., ... & Sardi, B. (2016). Age-related Macular Degeneration Beyond the Age-related Eye Disease Study II. *Advances in Ophthalmology and Optometry*, 1(1), 335-369.
- Rubnov, S., Kashman, Y., Rabinowitz, R., Schlesinger, M., & Mechoulam, R. (2001). Suppressors of cancer cell proliferation from fig (*Ficus c arica*) resin: isolation and structure elucidation. *Journal of Natural Products*, 64(7), 993-996.
- Saelens, X., Festjens, N., Walle, L. V., Van Gorp, M., Van Loo, G., & Vandenabeele, P. (2004). Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene*, 23(16), 2861-2874.
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*, 5(13-14), 1749-1770.
- Sarvazyan, N. A. R. I. N. E. (1996). Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 271(5), H2079-H2085.
- Sawyer, D. B., Fukazawa, R., Arstall, M. A., & Kelly, R. A. (1999). Daunorubicin-induced apoptosis in rat cardiac myocytes is inhibited by dexrazoxane. *Circulation research*, 84(3), 257-265.
- Schlame, M., Rua, D., & Greenberg, M. L. (2000). The biosynthesis and functional role of cardiolipin. *Progress in lipid research*, 39(3), 257-288.
- Shabalala, S., Muller, C. J. F., Louw, J., & Johnson, R. (2017). Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life sciences*, 180, 160-170.
- Shaker, R. A., Abboud, S. H., Assad, H. C., & Hadi, N. (2018). Enoxaparin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 19(1), 1-10.

- Shakir, D. K., & Rasul, K. I. (2009). Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management. *Journal of clinical medicine research*, 1(1), 8.
- Shan, K., Lincoff, A. M., & Young, J. B. (1997). Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Annals of internal medicine*, 126(10), 827-828.
- Sharma, P., Jha, A. B., Dubey, R. S., & Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of botany*, 2012.
- Sheibani, M., Nezamoleslami, S., Faghir-Ghanesefat, H., & Dehpour, A. R. (2020). Cardioprotective effects of dapson against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 85(3), 563-571.
- Shivakumar, P., Rani, M. U., Reddy, A. G., & Anjaneyulu, Y. (2012). A study on the toxic effects of Doxorubicin on the histology of certain organs. *Toxicology International*, 19(3), 241-244.
- Singal, P. K., & Panagia, V. (1984). Direct effects of adriamycin on the rat heart sarcolemma. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*, 43(1), 67-77.
- Singal, P. K., Segstro, R. J., Singh, R. P., & Kutryk, M. J. (1985). Changes in lysosomal morphology and enzyme activities during the development of adriamycin-induced cardiomyopathy. *The Canadian journal of cardiology*, 1(2), 139-147.
- Singal, P. K., & Pierce, G. N. (1986). Adriamycin stimulates low-affinity Ca^{+2} binding and lipid peroxidation but depresses myocardial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 250(3), H419-H425.
- Singal, P. K., Deally, C. M., & Weinberg, L. E. (1987). Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 19(8), 817-828.
- Singal, P., Li, T., Kumar, D., Danelisen, I., & Iliskovic, N. (2000). Adriamycin-induced heart failure: mechanisms and modulation. *Molecular and cellular biochemistry*, 207(1), 77-86.
- Singh, D., Singh, B., & Goel, R. K. (2011). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus religiosa*: A review. *Journal of ethnopharmacology*, 134(3), 565-583.

- Slatnar, A., Klancar, U., Stampar, F., & Veberic, R. (2011). Effect of drying of figs (*Ficus carica* L.) on the contents of sugars, organic acids, and phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(21), 11696-11702.
- Solomon, A., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Grossman, S., Bergman, M., Gottlieb, H. E., ... & Flaishman, M. A. (2006). Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(20), 7717-7723.
- Spallarossa, P., Garibaldi, S., Altieri, P., Fabbi, P., Manca, V., Nasti, S., ... & Brunelli, C. (2004). Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 37(4), 837-846.
- Steinherz, L. J., Steinherz, P. G., Tan, C. T., Heller, G., & Murphy, M. L. (1991). Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *Jama*, 266(12), 1672-1677.
- Takemura, G., & Fujiwara, H. (2007). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in cardiovascular diseases*, 49(5), 330-352.
- Tatlidede, E., Şehirli, Ö., Velioglu-Öğünç, A., Çetinel, Ş., Yeğen, B. Ç., Yarat, A., ... & Şener, G. (2009). Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage. *Free radical research*, 43(3), 195-205.
- Tewey, K. M., Rowe, T. C., Yang, L., Halligan, B. D., & Liu, L. F. (1984). Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science*, 226(4673), 466-468.
- Trichopoulou, A., Vasilopoulou, E., Georga, K., Soukara, S., & Dilis, V. (2006). Traditional foods: Why and how to sustain them. *Trends in Food Science & Technology*, 17(9), 498-504.
- Tokarska-Schlattner, M., Wallimann, T., & Schlattner, U. (2002). Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Molecular pharmacology*, 61(3), 516-523.
- Tokarska-Schlattner, M., Zaugg, M., da Silva, R., Lucchinetti, E., Schaub, M. C., Wallimann, T., & Schlattner, U. (2005). Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart:

response of kinases regulating energy supply. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 289(1), H37-H47.



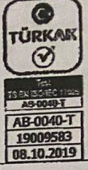
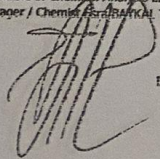

- Tola, H. T. (2008). Doksorubisin ile oluşturulan deneysel kardiyotoksisite üzerine N-asetilsisteinin biyokimyasal ve histopatolojik düzeylerdeki koruyucu etkilerinin araştırılması (Doctoral dissertation, SDÜ Tıp Fakültesi).
- Tong, J., Ganguly, P. K., & Singal, P. K. (1991). Myocardial adrenergic changes at two stages of heart failure due to adriamycin treatment in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 260(3), H909-H916.
- Tsang, W. P., Chau, S. P., Kong, S. K., Fung, K. P., & Kwok, T. T. (2003). Reactive oxygen species mediate doxorubicin induced p53-independent apoptosis. *Life sciences*, 73(16), 2047-2058.
- Tsujimoto, Y. (1998). Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria?. *Genes to cells*, 3(11), 697-707.
- Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*, 266(1), 37-56.
- Veberic, R., Jakopic, J., & Stampar, F. (2008). Internal fruit quality of figs (*Ficus carica* L.) in the Northern Mediterranean Region. *Italian Journal of Food Science*, 20(2), 255-262.
- Vejpongsa, P., & Yeh, E. T. H. (2014). Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 95(1), 45-52.
- Venkatesan, N., Punithavathi, D., & Arumugam, V. (2000). Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. *British journal of pharmacology*, 129(2), 231-234.
- Vinson, J. A., Hao, Y., Su, X., & Zubik, L. (1998). Phenol antioxidant quantity and quality in foods: vegetables. *Journal of agricultural and food chemistry*, 46(9), 3630-3634.
- Vinson, J. A., Zubik, L., Bose, P., Samman, N., & Proch, J. (2005). Dried fruits: excellent in vitro and in vivo antioxidants. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(1), 44-50.
- Von Hoff, D. D., Rozenzweig, M., & Piccart, M. (1982, March). The cardiotoxicity of anticancer agents. In *Seminars in oncology* (Vol. 9, No. 1, pp. 23-33).

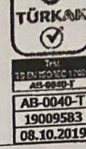
- Wallace, K. B. (2003). Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacology & toxicology*, 93(3), 105-115.
- Wang, L., Ma, W., Markovich, R., Chen, J. W., & Wang, P. H. (1998). Regulation of cardiomyocyte apoptotic signaling by insulin-like growth factor I. *Circulation research*, 83(5), 516-522.
- Wang, S., Leonard, S. S., Ye, J., Ding, M., & Shi, X. (2000). The role of hydroxyl radical as a messenger in Cr (VI)-induced p53 activation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 279(3), C868-C875.
- Wang, G., Wang, H., Song, Y., Jia, C., Wang, Z., & Xu, H. (2004). Studies on anti-HSV effect of *Ficus carica* leaves. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 27(10), 754-756.
- WEB_1.
<https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge/Belgeler/PDF%20Tar%C4%B1m%20C3%9Cr%C3%BCnleri%20Piyasalar%C4%B1/2021-Haziran%20Tar%C4%B1m%20C3%9Cr%C3%BCnleri%20Raporu/%C4%B0ncir,%20Haziran-2021,%20Tar%C4%B1m%20C3%9Cr%C3%BCnleri%20Piyasa%20Raporu,%20TEPGE.pdf>
- WEB_2.
<https://esnafkoop.ticaret.gov.tr/data/5d44168e13b876433065544f/2019%20Kuru%20C4%B0ncir%20Raporu.pdf>
- Weinstein, D. M., Mihm, M. J., & Bauer, J. A. (2000). Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294(1), 396-401.
- Weiss, R. B. (1992, December). The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?. In *Seminars in oncology* (Vol. 19, No. 6, pp. 670-686).s
- Wojtacki, J., Lewicka-Nowak, E., & Lesniewski-Kmak, K. (2000). Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention-review of the literature. *Medical Science Monitor*, 6(2), 411-420.

- Wouters, K. A., Kremer, L. C., Miller, T. L., Herman, E. H., & Lipshultz, S. E. (2005). Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British journal of haematology*, 131(5), 561-578.
- Wyllie, A. H. (1993). Apoptosis (the 1992 Frank Rose memorial lecture). *British*
- Xu, X., Persson, H. L., & Richardson, D. R. (2005). Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Molecular pharmacology*, 68(2), 261-271.
- Xu, Z., Lin, S., Wu, W., Tan, H., Wang, Z., Cheng, C., ... & Zhang, X. (2008). Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF- α /NF- κ B pathways and mitochondrial protective mechanisms. *Toxicology*, 247(2-3), 133-138.
- Yagmurca, M., Fadillioglu, E., Erdogan, H., Ucar, M., Sogut, S., & Irmak, M. K. (2003). Erdosteine prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Pharmacological research*, 48(4), 377-382.
- Yu, X., Cui, L., Zhang, Z., Zhao, Q., & Li, S. (2013). α -Linolenic acid attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats through suppression of oxidative stress and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 45(10), 817-826.
- Zhang, J., Cui, L., Han, X., Zhang, Y., Zhang, X., Chu, X., ... & Chu, L. (2017). Protective effects of tannic acid on acute doxorubicin-induced cardiotoxicity: Involvement of suppression in oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 1253-1260.
- Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalfe, T., Lu, L. S., Lyu, Y. L., Liu, L. F., & Yeh, E. T. (2012). Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*, 18(11), 1639-1642.
- Zhang, Y. W., Shi, J., Li, Y. J., & Wei, L. (2009). Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 57(6), 435-445.
- Zhao, N., Li, Q., Sui, H., & Zhang, H. (2020). Role of oxidation-dependent CaMKII activation in the genesis of abnormal action potentials in atrial cardiomyocytes: a simulation study. *BioMed research international*, 2020.
- Zhou, S., Palmeira, C. M., & Wallace, K. B. (2001). Doxorubicin-induced persistent oxidative stress to cardiac myocytes. *Toxicology letters*, 121(3), 151-157.

EKLER

Ek 1. Egesia İncir Çekirdeği Yağı Analiz Raporu

		
T.C. TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI EGE ÜNİVERSİTESİ İLAÇ GELİŞTİRME VE FARMAKOKİNETİK ARAŞTIRMA & UYGULAMA MERKEZİ ÇEVRE & GIDA ANALİZLERİ LABORATUVARLARI ARGE FAR ÖZEL GIDA KONTROL LABORATUVARI BORNOVA/İZMİR	REPUBLIC OF TURKEY MINISTRY OF AGRICULTURE AND FORESTRY EGE UNIVERSITY CENTER FOR DRUG R & D AND PHARMACOKINETIC APPLICATIONS ENVIRONMENTAL & FOOD ANALYSIS LABORATORIES ARGE FAR PRIVATE FOOD CONTROL LABORATORY BORNOVA/İZMİR	TÜRKAK T.C. ENERJİ VE İKLİM BAKANLIĞI AB-0040-T 19009583 08.10.2019
Telefon / Phone + 90 232 339 21 60	Faks / Fax +90 232 374 23 90	E-posta / E-mail cevregida@mail.ege.edu.tr
ÖZEL İSTEK MUAYENE & ANALİZ RAPORU Private Demand Inspection & Analysis Report		
Rapor No / Report Number : 19009583	Tarih / Date : 08.10.2019	
MÜŞTERİ İSTEK BİLGİLERİ / CUSTOMER DEMAND INFORMATION		
Numuneyi Gönderen Kurum/Kuruluş/Kişi Adı / Customer Name	: HURİYE ÇETİNEL AYDIN- EGESİA DOĞAL ÜRÜNLER TİC.	
Adresi / Address	: PROF MUAMMER AKSOY MAH. DENİZLİ CAD. 308/A NAZİLLİ / AYDIN	
Üretici Kurum/Kuruluş/Kişi Adı / Producer Name	: HURİYE ÇETİNEL AYDIN- EGESİA DOĞAL ÜRÜNLER TİC.	
Adresi / Address	: PROF MUAMMER AKSOY MAH. DENİZLİ CAD. 308/A NAZİLLİ / AYDIN	
Analiz İstek Amacı / Aim of The Analysis	: MÜŞTERİ//CLIENT	
NUMUNENİN ADI & TANIMI / NAME AND IDENTITY OF THE SAMPLE		
Adı / Cinsi / Name / Type	: İNCİR ÇEKİRDEĞİ YAĞI / FIG SEED OIL	
Seri - Parti No / Serial - Part Number	: -	
Miktarı / Amount	: 250 ML	
Ambalajı / Package	: CAM ŞİŞE / GLASS BOTTLE	
Üretim & Son Kullanma Tarihi / Production & Expire Date	: -	
Laboratuvara Kabul Tarihi & Saati / Sample Receipt Date & Time	: 04.10.2019 14:11	
İlgili Yazının Tarihi & Sayısı / Date & Number of Related Document	: 04/10/2019	
ARGE FAR Kodu / ARGE FAR Code	: 19J04025	
Açıklamalar / Explanations	: -	
ARGE FAR Laboratuvarları'na kurum/kuruluş/kişi tarafından gönderilen numuneye ilişkin bilgiler yukarıda tanımlanmaktadır. "Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerlidir". Bütünü temsil etmeyebilir. [Analysis results are related to the sample that is sent to ARGE FAR laboratory by a firm/institution. Analysis results are only related to the sample that specified above in this report. It may not represent the whole product.		
Kimyasal Analizler Laboratuvarı Birim Sorumlusu / Responsible of Chemical Analysis Laboratory Kımyager / Chemist FERİHAN KAL TURKER		Numune Kabul & Raporlandırma Birim Sorumlusu / Responsible of Sample Acceptance & Reporting Unit Kımyager / Chemist ERK YAVUZ YILMAZ
Mühür Tanımı / Seal / Tasdik Üstünlüğü / Approved by Laboratuvar Sorumlusu / Manager / Laboratory Manager Dr. Kımyager / PhD. Kımyacı / Weysel Umur ÇELENK		Analiz Raporu Sayfa / Toplam Sayfa Sayısı Number / Total Number of Pages of the Analysis Report : 1 / 4 L-ÇEG-R-F-01 15/07.02.2019



T.C. TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI
EGE ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ GELİŞTİRME VE FARMAKOKİNETİK
ARAŞTIRMA & UYGULAMA MERKEZİ
ÇEVRE & GIDA ANALİZLERİ LABORATUVARLARI
ARGEFAR ÖZEL GIDA KONTROL LABORATUVARI
BORNOVA/İZMİR

REPUBLIC OF TURKEY MINISTRY OF AGRICULTURE AND FORESTRY
EGE UNIVERSITY
CENTER FOR DRUG R & D AND PHARMACOKINETIC APPLICATIONS
ENVIRONMENTAL & FOOD ANALYSIS LABORATORIES
ARGEFAR PRIVATE FOOD CONTROL LABORATORY
BORNOVA/İZMİR

Telefon / Phone
+ 90 232 339 21 60

Faks / Fax
+90 232 374 23 90

E-posta / E-mail
cevregida@mail.ege.edu.tr

ÖZEL İSTEK MUAYENE & ANALİZ RAPORU
Private Demand Inspection & Analysis Report

Rapor No / Report Number : 19009583

Tarih / Date : 08.10.2019

AGIR METAL ANALİZİ / HEAVY METAL ANALYSIS *

ANALİZ BİLGİLERİ / TEST INFORMATION/ REMARKS

Analiz Başlangıç/Bitiş Tarihi / Date of Beginning/ End of Analysis	: 04.10.2019 - 07.10.2019
Analiz Yöntemi / Analysis Method	: İŞLETME İÇİ METOT (EPA Methods 3051; AOAC 986.15A; TS- EN 14332; NMKL No:186'dan modifiye edilmiştir.) / IN HOUSE METHOD (Modified from EPA Methods 3051; AOAC 986.15A; TS EN 14332; NMKL No:186)
Kullanılan Cihazlar / Instruments	: ICP-MS

SONUÇLAR / RESULTS

Yapılan Analiz / Analysis	Sonuç / Result	*** Sonuç / Result	** NTS / LOQ
Demir / Iron	2.249 ± 0.593 mg/kg	-	0.030 mg/kg
Kalsiyum / Calcium	94.580 ± 36.413 mg/kg	-	0.040 mg/kg
Magnezyum / Magnesium	9.178 ± 2.241 mg/kg	-	0.05 mg/kg
Potasyum / Potassium	1.170 ± 0.395 mg/kg	-	0.170 mg/kg
Çinko / Zinc	0.302 ± 0.066 mg/kg	-	0.001 mg/kg

* Bu analiz akreditasyon kapsamındadır. / This analysis is in scope of accreditation.

** Nicel Tayin Sınırı / Limit of Quantitation

*** Karar Kuralı Uygulanmamıştır. / The Decision Rule Was Not Applied.

TOKOFEROLLERİN HPLC/FLD İLE BELİRLENMESİ / DETERMINATION OF TOCOFEROLS BY HPLC/FLD *

ANALİZ BİLGİLERİ / TEST INFORMATION/ REMARKS

Analiz Başlangıç/Bitiş Tarihi / Date of Beginning/ End of Analysis	: 04.10.2019 - 08.10.2019
Analiz Yöntemi / Analysis Method	: AOAC Official Method Ce 8-89
Kullanılan Cihazlar / Instruments	: HPLC-FLD

SONUÇLAR / RESULTS

Yapılan Analiz / Analysis	Sonuç / Result	*** Sonuç / Result	** NTS / LOQ
Alfa Tokoferol / Alpha Tocopherol	55.50 ± 9.99 mg/kg	-	2 mg/kg
Beta Tokoferol / Beta Tocopherol	Tespit Edilemedi / Not Detected	mg/kg	1.0 mg/kg
Delta Tokoferol / Delta Tocopherol	87.20 ± 7.85 mg/kg	-	1.0 mg/kg
Gamma Tokoferol / Gamma Tocopherol	3515.60 ± 351.56 mg/kg	-	1.1 mg/kg

* Bu analiz akreditasyon kapsamındadır. / This analysis is in scope of accreditation.

** Nicel Tayin Sınırı / Limit of Quantitation

*** Karar Kuralı Uygulanmamıştır. / The Decision Rule Was Not Applied.

Kımyasal Analizler Laboratuvarı Birim Sorumlusu /
Responsible of Analytical Laboratory
Kımyager / Chemist AYRA BAYKAL TÜRKER

Numune Kabul ve Raporlandırma Birim Sorumlusu /
Responsible of Sample Acceptance & Reporting Unit
Kımyager / Chemist EIF YAVUZ YILMAZ

Mühür Tarihi / Seal Date




Tagidli Çıktıya Onaylı /
Laboratuvar Sorumlusu / Analytical Laboratory Manager

Dr.Kımyager / PhD.Chemist Veysel Umuk ÇELENK

Analiz Raporu Sayfa/Toplam Sayfa Sayısı
Number / Total Number of Pages of the Analysis Report

: 2 / 4

L-ÇEG-R- F-01 15/07.02.2019

		 TÜRKAK TS EN ISO 17025 AS-0049-T AB-0040-T 19009583 08.10.2019
T.C. TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI EGE ÜNİVERSİTESİ İLAÇ GELİŞTİRME VE FARMAKOKİNETİK ARAŞTIRMA & UYGULAMA MERKEZİ ÇEVRE & GIDA ANALİZLERİ LABORATUVARLARI ARGEFAR ÖZEL GIDA KONTROL LABORATUVARI BORNOVA/İZMİR	REPUBLIC OF TURKEY MINISTRY OF AGRICULTURE AND FORESTRY EGE UNIVERSITY CENTER FOR DRUG R & D AND PHARMACOKINETIC APPLICATIONS ENVIRONMENTAL & FOOD ANALYSIS LABORATORIES ARGEFAR PRIVATE FOOD CONTROL LABORATORY BORNOVA/İZMİR	
Telefon / Phone +90 232 339 21 60	Faks / Fax +90 232 374 23 90	E-posta / E-mail cevregida@mail.ege.edu.tr
ÖZEL İSTEK MUAYENE & ANALİZ RAPORU Private Demand Inspection & Analysis Report		

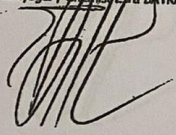
Rapor No / Report Number : 19009583 Tarih / Date : 08.10.2019

YAĞ ASİTLERİ ANALİZİ / ANALYSIS OF FATTY ACID COMPOSITION *

ANALİZ BİLGİLERİ / TEST INFORMATION/ REMARKS	
Analiz Başlangıç/Bitiş Tarihi / Date of Beginning/ End of Analysis	: 04.10.2019 - 08.10.2019
Analiz Yöntemi / Analysis Method	: TS EN ISO 12966-2 / TS EN ISO 12966-4
Kullanılan Cihazlar / Instruments	: GC-FID

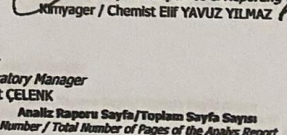
SONUÇLAR / RESULTS			
Yapılan Analiz / Analysis	Sonuç / Result	*** Sonuç / Result	** NTS / LOQ
Caproic Acid (C 6:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Caprylic Acid (C 8:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Capric Acid (C 10:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Undecanoic Acid (C 11:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Lauric Acid (C 12:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Tridecanoic Acid (C 13:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Myristic Acid (C 14:0)	0.02 %	-	-
Myristoleic Acid (C 14:1)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Pentadecanoic Acid (C 15:0)	0.02 %	-	-
cis-10-Pentadecanoic Acid (C 15:1)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Palmitic Acid (C 16:0)	7.24 %	-	-
Palmitoleic Acid (C 16:1)	0.07 %	-	-
Heptadecanoic Acid (C 17:0)	0.06 %	-	-
cis-10-Heptadecanoic Acid (C 17:1)	0.03 %	-	-
Stearic Acid (C 18:0)	2.93 %	-	-
Oleic Acid (C 18:1)	17.42 %	-	-
Linoleic Acid (C 18:2)	28.81 %	-	-
Arachidic Acid (C 20:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Gondolic acid (C 20:1)	0.25 %	-	-
Linolenic Acid (C 18:3)	43.00 %	-	-
Henicosanoic Acid (C 21:0)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
cis-11,14-Eicosadienoic Acid (C 20:2)	0.03 %	-	-
Behenic Acid (C 22:0)	0.07 %	-	-
cis-8,11,14- Eicosatrienoic acid	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Erucic Acid (C 22:1n9)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
cis-11,14-17- Eicosatrienoic (C 20:3n3)	0.01 %	-	-
Arachidonic Acid (C 20:4n6)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Tricosanoic Acid (C 23:0)	0.01 %	-	-
cis-13,16, Docosadienoic Acid (C 22:2)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-
Lignoceric Acid (C 24:0)	0.03 %	-	-
cis-5,8,11,14,17 Eicosapentaenoic Acid (C 20:5n3)	Tespit Edilemedi / Not Detected	%	-

Kimyasal Analizler Laboratuvarı Birim Sorumlusu /
Responsible of Chemical Analysis Laboratory
Kımyager / Chemist Esra BAYKAL TÜRKER








Numune Kabul & Raporlama Birim Sorumlusu /
Responsible of Sample Acceptance & Reporting Unit
Kımyager / Chemist Elif YAVUZ YILMAZ



Mühür / Seal
Tespit Edildi / Approved by
Laboratuvar Sorumlusu - Müdür / Laboratory Manager
Dr.Kımyager / Dr.Chemist Veysel Umut ÇELENK

Analiz Raporu Sayfa / Toplam Sayfa Sayısı : 3 / 4
Number / Total Number of Pages of the Analysis Report
L-ÇEG-R-F-01 15/07.02.2019

		 TÜRKAK T.C. Gıda, Tarım ve Orman Bakanlığı AB-0040-T 19009583 08.10.2019
T.C. TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI EGE ÜNİVERSİTESİ İLAÇ GELİŞTİRME VE FARMAKOKİNETİK ARASTIRMA & UYGULAMA MERKEZİ ÇEVRE & GIDA ANALİZLERİ LABORATUVARLARI ARGEFAR ÖZEL GIDA KONTROL LABORATUVARI BORNOVA/İZMİR		REPUBLIC OF TURKEY MINISTRY OF AGRICULTURE AND FORESTRY EGE UNIVERSITY CENTER FOR DRUG R & D AND PHARMACOKINETIC APPLICATIONS ENVIRONMENTAL & FOOD ANALYSIS LABORATORIES ARGEFAR PRIVATE FOOD CONTROL LABORATORY BORNOVA/İZMİR
Telefon / Phone + 90 232 339 21 60	Faks / Fax +90 232 374 23 90	E-posta / E-mail cevregida@mail.lege.edu.tr
ÖZEL İSTEK MUAYENE & ANALİZ RAPORU Private Demand Inspection & Analysis Report		

Rapor No / Report Number : **19009583** Tarih / Date : **08.10.2019**

Substance	Result	%	
Nervonic Acid (C 24:1)	Tespit Edilmedi / Not Detected	%	-
cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic Acid(C 22:6n3	Tespit Edilmedi / Not Detected	%	-
Trans Oleic acid	Tespit Edilmedi / Not Detected	%	-
Trans Linoleic Acid	Tespit Edilmedi / Not Detected	%	-
Trans Linolenic Acid	Tespit Edilmedi / Not Detected	%	-

* Bu analiz akreditasyon kapsamındadır. / This analysis is in scope of accreditation.

** Nicel Tayin Sınırı / Limit of Quantitation

*** Karar Kuralı Uygulanmamıştır. / The Decision Rule Was Not Applied.

(Ölçüm belirsizliği tanımlanan analizlerde) Ölçüm belirsizliği %95 güven aralığındadır ve hesaplamada kullanılan kapsam faktörü (k) değeri 2' dir. / (When measurement uncertainty identified in the analysis) Measurement uncertainty is the 95% confidence interval and calculate coverage factor (k) value is 2. Geri Kazanım oranı %70-%120 aralığındadır. / The rate of recovery range is %70-%120.

Bu raporun tamamının/bir kısmının kopyalanması/kopyalanarak kullanılması ancak ARGEFAR Laboratuvarları'nın yazılı onayı ile yapılabilir ve tamamı/bir kısmı "ARGEFAR"ın yazılı izni ve resmi amaç dışında kullanılamaz, ürün etiketleri üzerine yazılamaz. Aksi belirlendiğinde ARGEFAR ve Ege Üniversitesi Rektörlüğü'nün her türlü yasal başvuru ve talep hakkı saklıdır. "Adli ve idari işlemler ile reklam amacıyla kullanılamaz". İmzasız ve mühürlü raporlar geçersizdir. / This document (in full / 2 part) cannot be reproduced and used for any informal purpose or without a written permission of ARGEFAR...It cannot be written on any product label. ARGEFAR and Ege University Rectorship keep all legal rights against any violation. This report can not be used for legal & administrative operations and advertising purposes. Reports are invalid without signature and seal.

EGE ÜNİVERSİTESİ İLAÇ GELİŞTİRME VE FARMAKOKİNETİK ARASTIRMA & UYGULAMA MERKEZİ (ARGEFAR) ÇEVRE & GIDA ANALİZLERİ LABORATUVARLARI TÜRK AKREDİTASYON KURUMU (TÜRKAK) tarafından akredite bir laboratuvardır. EGE UNIVERSITY CENTER FOR DRUG R & D AND PHARMACOKINETIC APPLICATIONS (ARGEFAR) ENVIRONMENTAL & FOOD ANALYSIS LABORATORIES is a laboratory which is accredited by TURKISH ACCREDITATION AGENCY (TÜRKAK).

Rapor Sonu / End of Report


Kimyasal Analizler Laboratuvarı Birim Sorumlusu /
Responsible of Chemical Analysis Laboratory
Kimyager / Chemist BAYKAL TÜRKER

Numune Kabul ve Raporlandırma Birim Sorumlusu /
Responsible of Sample Acceptance & Reporting Unit
Kimyager / Chemist EBR YAVUZ YILMAZ


Mühür / Seal
Tasdik / Signed by
Laboratuvar Sorumlusu / Manager / Laboratory Manager
Dr. Kimyager / Ph.D. Chemist VEYSSEL UMUT CELENK

Analiz Raporu Sayfa / Toplam Sayfa Sayısı : 4 / 4
Number / Total Number of Pages of the Analysis Report
L- ÇEG- R- F- 01 15/07.02.2019

Ek 2. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 21/05/2019

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2019 Yılı V. Oturum

Sayı : 64583101/2019/058

Proje Başlığı : Doksorubisin İle Oluşturulan Kardiyotoksisite Modelinde İncir (Ficus Carica) Çekirdeği Yağının Etkisinin Araştırılması.

Proje Yürütücüsü : Gökhan CESUR

Proje Ekibi : Rauf Onur EK, Duygu GÖREN

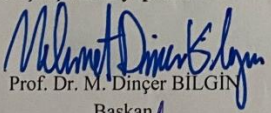
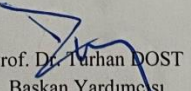
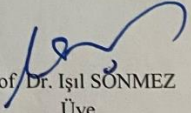
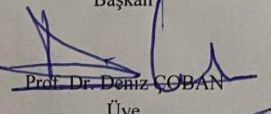
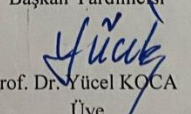
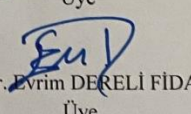
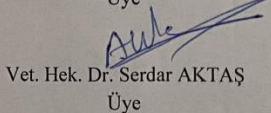
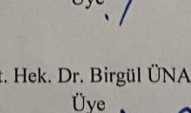
Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

- İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
- İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
- Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

- İnsanlarda araştırma
- İnsan olmayan primatların kullanılması
- Transgenik hayvanların kullanılması
- Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

 Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN Başkan	 Prof. Dr. Tarhan DOST Başkan Yardımcısı	 Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Üye
 Prof. Dr. Deniz ÇOBAN Üye	 Prof. Dr. Yücel KOCA Üye	 Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN Üye
 Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ Üye	 Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL Üye	(Toplantıya Katılmadı) Yurdağül ALTINBAŞ Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Doksorubisin İle Oluşturulan Kardiyotoksisite Modelinde İncir (*Ficus Carica*) Çekirdeği Yağının Etkisinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Duygu GÖREN
Öğrencinin Adı ve Soyadı
... / ... / ...

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : GÖREN Duygu
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Aydın / 04.09.1994
E-posta : dygrnn@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi Fizyoterapi	12.06.2017

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2018	Özel Şükrü Balcı Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	Fizyoterapist
2018	Özel Arem Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	Fizyoterapist
2017-2018 Bahar Yarıyılı	Adnan Menderes Üniversitesi Nazilli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	Öğretim Elemanı
2019-Halen	Aydın Fizyookademi	Fizyoterapist