



**T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İYONİZE RADYASYON VE
ELEKTROKEMOTERAPİNİN KOMBİNE
UYGULANMASININ İNSAN MEME KANSERİ
HÜCRELERİNDEKİ ANTİKANSER ETKİSİ**

Burcu BÜTE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Nükleer Enerji ve Enerji Sistemleri Anabilim
Dalı**

**Ocak-2022
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır**



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İYONİZE RADYASYON VE
ELEKTROKEMOTERAPİNİN KOMBİNE
UYGULANMASININ İNSAN MEME KANSERİ
HÜCRELERİNDEKİ ANTİKANSER ETKİSİ

Burcu BÜTE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nükleer Enerji ve Enerji Sistemleri Anabilim
Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Eşref ALKIŞ

Ocak-2022
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL ve ONAYI

Burcu BÜTE tarafından hazırlanan “İyonize Radyasyon ve Elektrokemoterapinin Kombine Uygulanmasının İnsan Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etkisi” adlı tez çalışması 14/01/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nükleer Enerji ve Enerji Sistemleri Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Mehmet Zülküf AKDAĞ
Dicle Üniversitesi, Biyofizik

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Eşref ALKIŞ
Muş Alparslan Üniversitesi, İş Sağlığı ve Güvenliği

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fuat YETİŞSİN
Muş Alparslan Üniversitesi, Bitkisel ve Hayvansal Üretim

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulu/...../..... Tarih ve/..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Sedat BOZARI
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından BAP-20-SYO-4901-01 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Burcu BÜTE

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İYONİZE RADYASYON VE ELEKTROKEMOTERAPİNİN KOMBİNE UYGULANMASININ İNSAN MEME KANSERİ HÜCRELERİNDEKİ ANTİKANSER ETKİSİ

Burcu BÜTE

**Muş Alparslan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü**

Nükleer Enerji ve Enerji Sistemleri Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Eşref ALKİŞ

Karmaşık bir hastalık olan kanser, ölüm nedenleri arasında dünya genelinde ilk sıralarda yer almaktadır. Kemoterapi, kanser için sistemik tedavi yöntemi olup ilaçların plazma membranından kolayca geçip hücre içi hedeflerine ulaşmaları durumunda etkili olabilmektedir. Kemoterapi ilaçlarına karşı hücre zarının gösterdiği direnç kanser terapisinin başarısını engelleyen en önemli faktörlerden biridir. Son yıllarda kemoterapi ilaçlarının kullanılmasıyla birlikte elektrik alan darbeleri de uygulanmaktadır (elektrokemoterapi). Elektrokemoterapi (ECT) tedavisinde kısa süreli ve yüksek şiddete elektrik pulslarının hücre veya dokulara uygulanması, hücre zarında nanometre boyutunda geçici porlar oluşturarak hücre membranlarının DNA, RNA, ilaç, boya ve antikor gibi moleküllere geçirgen hale gelmesine neden olmaktadır. Böylece daha düşük dozda kemoterapötik ajanlarla etkin tedavi sağlanarak, ilaçların yan etkileri minimize edilir. Farklı kemoterapötik ilaçlarla ECT'nin etkinliği birçok in vivo ve in vitro çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte, birçok çalışmada iyonize radyasyonun (IR) ECT'nin verimliliğini değiştirebileceği iddia edilmektedir. Yapılan literatür taramasında ECT ve ECT+IR'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde metotreksatın antikanser aktivitesi üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız, MCF-7 meme kanseri tedavisinde hem ECT'nin metotreksatın aktivitesi üzerindeki etkinliğini araştırmak hem de IR'nin ECT verimliliğine etkisini incelemektir. Çalışmada, MCF-7 (meme kanseri) hücre hattı kullanıldı. Kanser hücrelerine elektroporasyon (EP), Metotreksat (MTX), MTX+EP (ECT), sadece 140 kV X-ışını (IR_140kV), sadece 500 kV X-ışını (IR_500kV), ECT +IR_140kV (ECT'den 10 dk sonra 140 kV X-ışını) ve ECT+IR_500kV (ECT'den 10 dk sonra 500 kV X-ışını) gibi farklı tedaviler uygulandı. ECT'de ise 100 µs uzunluğunda, 800 V/cm şiddetinde 1 Hz tekrarlama frekansına sahip kare dalgalı 8 puls treni kullanıldı. Uygulanan tedavilerin etkinliğini belirlemek için MTT analiz yöntemi kullanıldı. Tedaviden 24 saat sonraki kanser hücre canlılığı bakımından MTX, EP, IR_140kV, IR_500kV ve ECT tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MCF-7 kanser hücre canlılığında (%) önemli bir azalma meydana gelmiştir ($p<0.05$). ECT kanser hücre canlılığını %58.78'e düşürerek bu tedaviler içerisinde en etkili tedavi olmuştur. Radyasyonun ECT tedavisi üzerindeki etkisini incelemek için ise ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV grupları ECT grubu ile karşılaştırılmıştır. ECT grubuna kıyasla ECT'den sonra X-ışını uygulanan her iki gruptaki hücrelerin canlılığında önemli bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca ECT'den sonra 140 kV X-ışını uygulanan grupta MCF-7 hücre canlılığı %46.38'e düşerken, 500 kV X-ışını uygulanan grupta hücre canlılığı % 35.89'a düşmüştür. Bu da ECT'den sonra uygulanan yüksek voltajdaki X-ışının daha fazla hücre inhibisyonuna neden olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, verilerimiz MCF-7 meme kanseri hücrelerinde standart kemoterapiye göre ECT tedavisi çok daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca ECT'den sonra uygulanan iyonize radyasyon, ECT tedavisinin etkinliğini önemli ölçüde artırmıştır.

2022, 40 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Elektrokemoterapi, İyonize Radyasyon, Meme Kanseri, Metotreksat, Radyoterapi

ABSTRACT

MS THESIS

ANTICANCER EFFECT OF COMBINED APPLICATION OF IONIZING RADIATION AND ELECTROCHEMOTHERAPY ON HUMAN BREAST CANCER CELLS

Burcu BÜTE

**Muş Alparslan University
Natural and Applied Science
Department of Nuclear Energy and Energy Systems**

Advisor: Assist. Prof. Dr. Mehmet Eşref ALKİŞ

Cancer, a complex disease, ranks first among the causes of death worldwide. Chemotherapy is a systemic treatment method for cancer, and it can be effective if the drugs easily pass through the plasma membrane and reach their intracellular targets. Cell membrane resistance to chemotherapy drugs is one of the most important factors preventing the success of cancer therapy. In recent years, electric field pulses are also applied with the use of chemotherapy drugs (electrochemotherapy). In electrochemotherapy (ECT) treatment, the application of short-term and high-intensity electrical pulses to cells or tissues creates nanometer-sized temporary pores in the cell membrane, causing the cell membranes to become permeable to molecules such as DNA, RNA, drugs, dyes and antibodies. Thus, by providing effective treatment with lower doses of chemotherapeutic agents, the side effects of the drugs are minimized. The efficacy of ECT with different chemotherapeutic drugs has been demonstrated in many in vivo and in vitro studies. However, many studies claim that ionizing radiation (IR) can alter the efficiency of ECT. In the literature review, no study was found on the effect of ECT and ECT+IR on the anticancer activity of methotrexate in MCF-7 breast cancer cells. Our aim in this study is to investigate the effectiveness of ECT on the activity of methotrexate and to examine the effect of IR on ECT efficiency in the treatment of MCF-7 breast cancer. MCF-7 (breast cancer) cell line was used in the study. Cancer cells were treated with different treatments method such as electroporation (EP), Methotrexate (MTX), MTX+EP (ECT), 140 kV X-ray (IR_140kV), 500 kV X-ray (IR_500kV), ECT +IR_140kV (140 kV X-ray 10 min after ECT) and ECT+IR_500kV (500 kV X-ray 10 min after ECT). In ECT, 8 square wave pulse trains of 100 μ s length, 800 V/cm intensity and 1 Hz repetition frequency were used. MTT analysis method was used to determine the effectiveness of the treatments applied. There was a significant decrease in MCF-7 cancer cell viability (%) ($p<0.05$) when the MTX, EP, IR_140kV, IR_500kV and ECT treatment groups were compared with the control group in terms of cancer cell viability 24 hours after treatment. ECT has been the most effective treatment among these treatments, reducing cancer cell viability to 58.78%. In order to examine the effect of radiation on ECT treatment, the ECT+IR_140kV and ECT+IR_500kV groups were compared with the ECT group. A significant decrease in cell viability was observed in both groups that underwent X-ray after ECT compared to the ECT group ($p<0.05$). In addition, while MCF-7 cell viability decreased to 46.38% in the 140 kV X-ray group after ECT, the cell viability decreased to 35.89% in the 500 kV X-ray group. This shows that high voltage X-ray applied after ECT can cause further cell inhibition. In conclusion, our data show that ECT therapy is much more effective than standard chemotherapy in MCF-7 breast cancer cells. In addition, ionizing radiation applied after ECT significantly increased the effectiveness of ECT treatment.

2022, 40 Pages

Keywords: Electrochemotherapy, Ionizing Radiation, Breast Cancer, Methotrexate, Radiotherapy

TEŞEKKÜR

“İyonize Radyasyon ve Elektrokemoterapinin Kombine Uygulanmasının İnsan Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etkisi“ adlı bu çalışma Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nükleer Enerji ve Enerji Sistemleri Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır. Öncelikle tez çalışmalarım süresince danışmanlığımı üstlenerek, her aşamada bana rehberlik eden, hocam Dr. Mehmet Eşref ALKIŞ’a bizlerin yetişmesine katkıda bulunan hocalarıma, bürokratik işlemlerde yardımcı olan Fen Bilimleri Enstitüsü personellerine, sınıf arkadaşlarıma ve bütün hayatım boyunca büyük bir sabır ve alaka ile beni destekledikleri için aileme en içten dileklerimle şükranlarımı arz ederim. Çalışmalarına maddi olarak destek veren Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne (BAP-20-SYO-4901-01) teşekkür ederim.

Burcu BÜTE
MUŞ-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SEMBOLLER ve KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1. Kanser.....	3
2.2 Kanser Çeşitleri	4
2.3 Meme kanseri	5
2.3.1 MCF-7 hücre hattı	6
2.4 Kemoterapi	7
2.5 Antikanser ajanlar ve etki mekanizmaları	7
2.6 Metotreksat (MTX)	9
2.7 Radyasyon	9
2.7.1 İyonlaştırıcı olmayan radyasyon.....	10
2.7.2 İyonlaştırıcı radyasyon	11
2.7.2.1 X ışınları	11
2.8 Radyoterapi	12
2.9 Elektroporasyon.....	13
2.9.1 Geri dönüşümsüz elektroporasyon	14
2.9.2 Geri dönüşümlü elektroporasyon	15
2.10 Elektrokemoterapi	15
2.11 İyonize Radyasyon ve Elektrokemoterapinin Meme Kanseri Hücrelerine Kombine Uygulanması	16
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	18
3.1 Materyal.....	18
3.1.1 Kullanılan cihazlar	18
3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler ve sarflar	18
3.2 Yöntem	19
3.2.1 Araştırma yeri ve zamanı.....	19

3.2.2 Araştırmanın tipi.....	19
3.2.3 Çalışmada kullanılan çözeltiler	19
3.2.3.1 Besiyeri çözeltisi.....	19
3.2.3.2 MTT solüsyonu	19
3.2.3.3 PBS çözeltisi (Fosfat Tampon Çözeltisi)	19
3.2.4 Hücre kültürü çalışmaları	20
3.2.4.1 Hücrelerin temin edilmesi	20
3.2.4.2 Dondurulmuş hücre hattının kültüre edilmesi	20
3.2.4.3 Hücrelerin pasajlanması	20
3.2.4.4 Yedek stok oluşturmak için hücrelerin dondurulması	21
3.2.4.5 Hücre sayımı.....	21
3.2.4.6 Deney çalışma grupları ve uygulamaları	22
3.2.4.7 Metotreksat dozu belirleme	22
3.2.4.8 Elektrokemoterapi (ECT) tedavisi.....	23
3.2.4.9 İyonize radyasyon (X -Işını) uygulaması	23
3.2.4.10 MTT (sitotoksosite) testi	23
3.2.4.11 İstatistiksel analizler	24
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI ve TARTIŞMA	25
4.1 Araştırma Sonuçları.....	25
4.2 Tartışma.....	26
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	30
5.1 Sonuçlar.....	30
5.2 Öneriler.....	30
KAYNAKLAR.....	31
ÖZGEÇMİŞ	40

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

γ	:	Gama
β	:	Beta
α	:	Alfa
+	:	Pozitif

Kısaltmalar

AM/FM	:	Genlik Modülasyonu / Frekans Modülasyonu
Ark.	:	Arkadaşları
CRT	:	Kemoterapi
DNA	:	Deoksirübo Nükleik Asit
Cl	:	Klor
E	:	Elektron
ECT	:	Elektrokemoterapi
EP	:	Elektroporasyon
GHz	:	Gigahertz
He	:	Helyum
Hz	:	Hertz
IARC	:	Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı
IR	:	İyonize Radyasyon
KETEM	:	Kanseri Erken Teşhis-Tanı ve Eğitim Merkezi
KKMM	:	Kendi Kendine Meme Muayenesi
M.Ö.	:	Milattan Önce
MR	:	Manyetik Rezonans
MTX	:	Metotreksat
RF	:	Radyo Frekansı
RNA	:	Ribo Nükleik Asit
TRKD	:	Türkiye Radyasyon Korunma Derneği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Kanser risk faktörlerinin kanser insidansına etkisi (%)	82
Şekil 2.2	Meme kanseri ve heterojen yapısı.....	94
Şekil 2.3	Yaygın olarak kullanılan antikanser ajanlar ve hedef bölgeleri.....	106
Şekil 2.4	Metotreksat ajanın kimyasal yapısı.....	17
Şekil 2.5	Elektromanyetik radyasyon spektrumu	18
Şekil 2.6	Elektroporasyon uygulanmış hücre zarı şematik görünümü.....	22
Şekil 2.7	Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz elektroporasyon.....	23
Şekil 2.8.	Elektroporasyonda (+) ve (-) kutuplaşma.....	24
Şekil 3.1	Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan, inkübatör, mikroskop ve santrifüj.....	29
Şekil 3.2	Bio-Rad TC20 hücre sayım cihazı.....	30
Şekil 4.1	Elektroporasyon, metotreksat ilacı, radyasyon ve elektrokemoterapi gibi farklı tedavi uygulama grupları.....	33
Şekil 4.2	Yalnız ECT, ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV tedavi grupları.....	34

TABLÖLAR DİZİN

Tablo 2.1 2019 yılında görülen en yaygın kanser çeşitleri.....	13
---	----



1. GİRİŞ

Tüm dünya ülkelerinde en önemli sağlık problemlerinden biri olan kanser, ölüm oranı açısından kalp ve damar hastalıklardan sonra ikinci sırada gelen ve en çok korkulan bir hastalıktır (Pekmezci ve Başaran, 2021). Canlı dokulardaki hücreler normalde vücudun otonom kontrol mekanizması içerisinde bölünüp, çoğalırlar. Kanser hücrelerinde ise bu mekanizma devre dışı kalarak, hücreler kontrolsüz ve durdurulamaz bir şekilde bölünürler (Martínez-Reyes ve Chandel, 2021). 2020 yılına ait dünya kanser istatistiklerine bakıldığında, her 5 insandan biri ömürleri boyunca kansere yakalanmaktadır. Dünya çapında ortaya çıkan yeni kanser vakalarının %11.7'lik kısmını yüksek mortaliteye sahip kadın meme kanseri oluşturmaktadır (Sung ve ark., 2021).

Meme kanseri tedavisinde genellikle cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu tedavi teknikleri içerisinde kemoterapi ve radyoterapi önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte, bu tedaviler meme kanseri hastalarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen nefrotoksisite, kardiyo sitotoksisite, nörotoksisite, gastrointestinal toksisite, hepatotoksisite, miyelosupresyon, alopes ve mukozit gibi çeşitli yan etkilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Liu ve ark., 2021). Son yıllarda meme kanser tedavisi ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, tedavinin yan etkilerini azaltılmasına yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle medikal tedavi yöntemlerinden olan kemoterapi uygulaması ileri kanser türlerinde oldukça geniş yer tutmaktadır (Ertürk ve Taşcı, 2021). Ancak kanser hücreleri, yapıları gereği kemoterapi ilaçlarının çoğuna direnç göstermektedir. Bu da yüksek doz ilaç kullanımına ve tedavi süresinin uzamasına neden olup yan etkilerinin artmasına yol açmaktadır (Alkış ve ark., 2021). Bu nedenlerden dolayı kanser hastalarının yaşam süresini ve kalitesini arttırmak için farklı tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Alkan ve Rakıcıoğlu, 2021).

Elektroporasyon (EP) kısa süreli ve yüksek şiddete elektrik pulslarının hücre veya dokulara uygulanarak, hücre zarında nanometre boyutunda geçici porlar oluşturulmasıyla hücre membranlarının geçirgen hale getirilmesi sonucunda DNA, RNA, ilaç, boya ve antikor gibi moleküllerin hücre içine alınmasını kolaylaştıran bir yöntemdir (Çelik ve Bektaş, 2020). Bu metot, başlangıçta hücrelere gen aktarım işlemi için kullanılmış, ancak son zamanlarda çeşitli anti-kanser ilaçların hücre içine transferinde de uygulanmaya başlamıştır. EP tekniği kullanılarak yapılan kemoterapi tedavisine elektrokemoterapi (ECT) denilmektedir (Alkis, 2021). ECT, anti-kanser ilaçların hücre içine alınımını kolaylaştırmasıyla daha düşük doz kemoterapi ilacı ile daha kısa sürede tedaviyi sağlar ve böylece kemoterapi ilaçlarının yan

etkilerini de düşürülmüş olur. Kemoterapi ilaçlarının etkinliği, elektrokemoterapide standart bir kemoterapi tedavisine göre çok daha yüksektir (Dykstra ve ark., 2010; Esmekaya ve ark., 2016; Esmaeili ve Friebe, 2019). Bununla birlikte, birçok çalışmada iyonize radyasyonun ECT'nin verimliliğini değiştirebildiği iddia edilmektedir (Mansourian ve ark., 2013; Mansourian ve ark., 2018; Stefi ve ark., 2019).

Radyoterapide kullanılan iyonize radyasyon (IR), etkileştiği atom veya molekülleri iyonize edebilecek güçte olan radyasyondur (Erdoğan, 2017). X veya Gama ışınları, doku katmanlarını geçip derin dokulara ulaşabilirler ve özellikle genetik bilginin saklandığı DNA yapısında değişikliklere yol açabilir (Apaydın, 2006). Bu özelliği sebebiyle kanser hastalığında genetik yapı hedeflenerek hücre yok edilir veya çoğalması engellenir (Yörük, 2021). Yapılan literatür taramasında ECT ve ECT+IR'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde metotreksatın antikanser aktivitesi üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız, MCF-7 meme kanseri tedavisinde hem ECT'nin metotreksatın aktivitesi üzerindeki etkinliğini araştırmak hem de IR'nin ECT verimliliğine etkisini incelemektir.

Tez kapsamında meme kanseri tedavisi için elektroporasyon, standart kemoterapi (metotreksat), elektrokemoterapi ve iyonize radyasyon gibi farklı tedavi teknikleri tek başına veya kombine bir şekilde uygulanmıştır. Özellikle elektrokemoterapi ve iyonize radyasyonun elektrokemoterapi tedavisi üzerindeki etkisi detaylı bir şekilde incelenmiştir. Çalışma sonunda tedavi tekniklerinin meme kanserindeki etkinlikleri ortaya konulmuştur. Elektrokemoterapinin standart kemoterapi ile karşılaştırılması yapılmış ve iyonize radyasyonun elektrokemoterapi üzerindeki etkisine açıklık getirilmiştir. Çalışmanın literatürdeki boşluğu dolduracağı ve bundan sonra yapılacak olan meme kanseri tedavi araştırmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız, MCF-7 meme kanseri tedavisinde hem ECT'nin metotreksatın aktivitesi üzerindeki etkinliğini araştırmak hem de IR'nin ECT verimliliğine etkisini incelemektir.

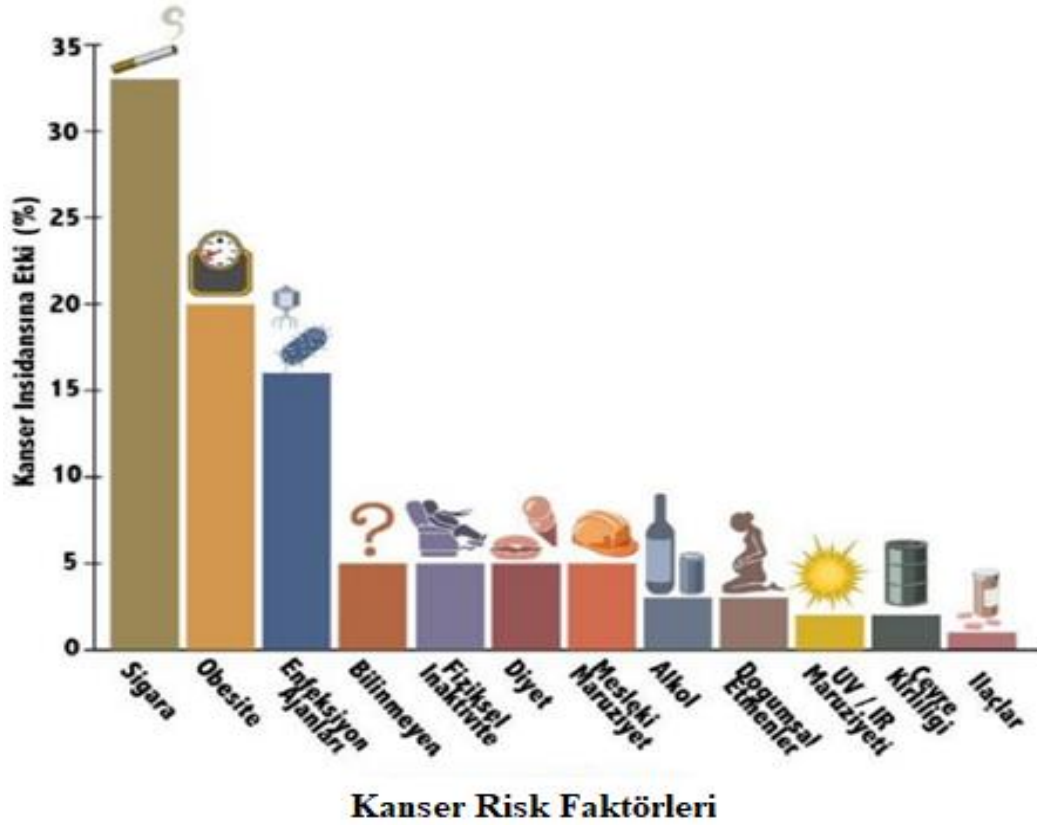
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Kanser

M.Ö. 27. yüzyılda bilinen ilk kanser hastalığı kayda geçmiştir. Mısırlı Hekim İmhopet yazmasında “ Memede kabarık kitlelerin bulunduğu bir vakayı incelerken, bu kitlelerin memenin her tarafına yayılmış olduğunu fark edersiniz; elinizi memenin üzerine koyduğunuzda serinse ve dokunduğunuzda herhangi bir ateş emaresi yoksa; şişlikler pütürsüz, kuru oldukları ve herhangi bir akıntıya yol açmadıkları halde dokununca tümsekleri hissedebiliyorsanız... “ cümlesine rastlanmaktadır ve yazmanın sonu “tedavisi yoktur” cümlesiyle tamamlanmaktadır (Mukherjee, 2010). O dönemlerde direk kanser ismiyle anılmasa da böyle bir hastalığın varlığından bahsedilmiştir ve kayda alınmıştır. Günümüzdeki tam tabiriyle kanser; canlı dokudaki hücrelerin, canlı sistemin otomatik işleyişi dışında ve durdurulamaz bir şekilde bölünmeye başlamasına denir ve bu süreç ile beraber tümör denilen olgu meydana gelir (Bayraktar, 2016; Yörük, 2021). Canlı hücrenin belirli bir kısmında bulunup yayılmayan ve vücuda herhangi bir zararı olmayan iyi huylu tümörler kanser sayılmamaktadır. Kanser, kötü huylu tümörlerin çevreye dağılarak doku ve organları harap etmesiyle kendini gösterir (Guyton, 2019).

Bilinen 100’den fazla kanser türü vardır (Bayraktar, 2016). Kanser aynı zamanda kişisel bir hastalıktır. Evren üzerindeki her insanın farklı DNA yapısı olmasından dolayı aynı tedaviye farklı sonuçlar verilebilmektedir. Evrensel olarak uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerine ek olarak gelişen teknoloji ile yeni tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır (Baykara, 2016). Tedavi edilmeme veya geç kalınması durumunda kanser hastalığı ölümle sonuçlanabilmektedir (Bayraktar, 2016) .

Sigara ve alkol kullanmak, aşırı şişmanlık (obezite), ağır enfeksiyonlar, radyasyon, sebze ve meyveyi az tercih etmek, çevre kirliliği, genetik faktörler ve ilaç kullanmak gibi etkenler kanser olma riskini artıran sebeplerdendir (Gelband ve Sloan, 2007).



Şekil 2.1 Kanser risk faktörlerinin kanser insidansına etkisi (%) (Sawyers ve ark., 2013).

2.2 Kanser Çeşitleri

Akciğer, göğüs, kolon, prostat, pankreas başlıca kanser türleridir (Çizelge 2.1) (WCRF, 2019). Lenfomalar, lenfositlerden kaynaklanan kanserlerdir. Lösemi, genellikle katı tümör oluşturmeyen kan kanseri için kullanılan bir terimdir. Melanomalar deri kanserleridir ve sarkomalar kemik, kas, yağ, kan damarları, kıkırdak veya vücudun diğer yumuşak veya bağ dokularında ortaya çıkan nispeten nadir görülen tümörlerdir (Bhattarai ve ark., 2016)

Uluslararası Kanser Araştırma Merkezinin 2018 yılı verilerine göre ülkemizde son 5 yılda erkeklerde en çok görülen kanser türü akciğer kanseri olurken; kadınlarda en çok görülen kanser türü meme kanseri olmuştur (Pekmezci ve Başaran, 2021). Dünya Sağlık Örgütü, teknolojik gelişimler ve toplumsal farkındalıklara rağmen 2030 yılında kanser sebebiyle oluşacak ölümlerin 17 milyon kişiye kadar çıkacağını tahmin ediyor (Sağlık Bakanlığı, 2021). Hal böyle olunca kanser tedavisinde yeni arayışlar ve erken teşhis büyük önem taşıyor. Ülkemizde kanserle mücadele için kurulan Kanser Erken Teşhis-Tanı ve Eğitim Merkezi (KETEM) ve Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM) erken teşhisi ile ölüm oranını en

düşük seviyeye çekmek ve toplumsal bilinçlendirmeyi sağlamak için meme, serviks, prostat ve kolorektal kanserlerinin taramaları yapılmaktadır (Erdem ve ark., 2017).

Tablo 2.1 2019 yılında görülen en yaygın kanser çeşitleri (WCRF, 2019)

Kanser çeşitleri	Beklenen vakalar	Beklenen ölümler
Mesane	80,470	17,670
Göğüs (Kadın-Erkek)	268,600-2,670	41,760-500
Kolon ve Rektal (Kombine)	145,600	51,020
Endometrial	61,880	12,160
Böbrek	73,820	14,770
Lösemi (Bütün Türleri)	61,780	22,840
Karaciğer ve İntrahepatik Safra Kanalı	42,030	31,780
Akciğer (Bronş dahil)	228,150	142,670
Melanoma	96,480	7,230
Hodgkin dışı lenfoma	74,200	19,970
Pankreas	56,770	45,750
Prostat	174,650	31,620
Tiroid	52,070	2,170

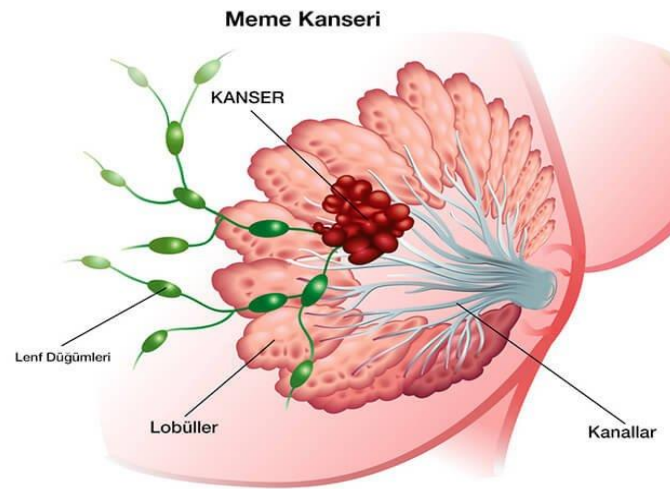
Tanısı konulmuş kanser hastalıkları için ise tüm dünyada çeşitli yöntemler geliştirilmekte ve denenmektedir. Her yıl binlerce bilim insanı tedavisi kesin olmayan kanser hastalığı için yeni yöntemler, yeni ilaçlar ve hastalığı kaldırmaya yönelik aşı çalışmaları ile gündeme gelmektedir (Çağavi ve Güzel, 2021).

2.3 Meme kanseri

Tüm dünyada meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. 2020 yılı içerisinde dünya çapında 2,3 milyon kadına meme kanseri teşhisi konulmuş ve 685.000 kadın bu kanserden dolayı hayatını kaybetmiştir (Çit, 2021). Dünya genelinde görülen tüm kanser türlerinin %30'nu oluşturmaktadır (Atmaca, 2019). Görülme sıklığının ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği meme kanserinde başı Kanada çekmektedir (Karayurt ve ark., 2021). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı İstatistiklerine göre ülkemizde ise tüm kanser türlerinin %24.1'ni meme kanserinin oluşturduğu bilinmektedir.

Son yıllarda meme kanserinin tek bir hastalığı değil, memenin epitel hücrelerinden kaynaklanan moleküler olarak farklı bir dizi tümörü temsil ettiği ortaya çıkmıştır (Comşa ve ark., 2015). Süt kanallarında sınırlı olan meme kanser hücresinin bağ dokuya geçip kan damarı ve lenf sistemiyle karşılaşana kadar metastaza başlamadığı bilinmektedir ve bu sebeple 1 gram meme kanseri hücresinin 8 yılda geliştiği tahmin edilmektedir (Aydıntuğ, 2004). Ölümünün büyük çoğunluğu organ metastazı kaynaklı gerçekleşmektedir. Kan ve lenf yoluyla vücudun diğer organlarına yayılan kanserin tedavisi oldukça zordur. Bu sebeple meme kanserinde erken teşhis oldukça önemlidir (Aktepe, 2021). Meme kanseri spesifik bir kanser türü olmayıp heterojen yapısından dolayı tek bir tedavi yöntemi ile kısıtlı kalmamıştır (Atmaca, 2019). Meme kanseri tek bir hastalık olarak değil de birden fazla hastalık kümesi olarak düşünülmelidir (Aydıntuğ, 2004). Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi klasik yöntemlere ek olarak her geçen gün gelişen teknoloji ile meme kanseri için uygulanan tedavilerin çeşitliliği de artmıştır.

Meme kanseri kadınlara oranla erkeklerde çok nadir görülmektedir. Ancak erkeklerde hastalık geliştiğinde tedavisi çok daha zorlu ve yayılımı çok daha hızlı olmaktadır (Aktepe, 2021).



Şekil 2.2 Meme kanseri ve heterojen yapısı (Günaldı, 2021)

2.3.1 MCF-7 hücre hattı

MCF-7 (Michigan Cancer Foundation), in vitro kanser araştırmalarında yaygın olarak kullanılan bir meme kanseri hücre hattıdır (Atmaca, 2019). İlk MCF-7 hücre hattı 1970 yılında meme kanserine yakalanan 69 yaşındaki bir kadının plevral efüzyonundan izole edilip çoğaltılmıştır (Soule ve ark., 1973). Farklı antikanser ilaç çalışmaları da dâhil olmak üzere, dünya genelinde meme kanseri araştırmaları için uygun bir model hücre dizisi olarak kullanımı

artarak devam etmektedir (Comşa ve ark., 2015). Aynı zamanda MCF-7 metastaz yapma yeteneği en düşük meme kanser hücre hattıdır (Li ve ark., 2013).

2.4 Kemoterapi

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapinin asıl amacı sağlıklı hücre veya dokulara zarar vermeden tümörlü hasta hücrelerin büyümesini, çoğalmasını engellemek veya yok etmektir (Aslan ve ark., 2006). Terimsel olarak ilaçla tedavi anlamına gelir. Etki alanı ne kadar hasta hücre olsa da sağlıklı hücreler üzerinde de birçok yan etkisi bulunmaktadır (Dural, 2020). Saç, cilt, bağırsak gibi diğer dokulara nispeten hızlı çoğalan hücrelere de zarar verir (Dinç, 2020). Kanser türüne göre de yan etkisi ile uygulama süresi değişkenlik gösterir (Kurulu, 2021).

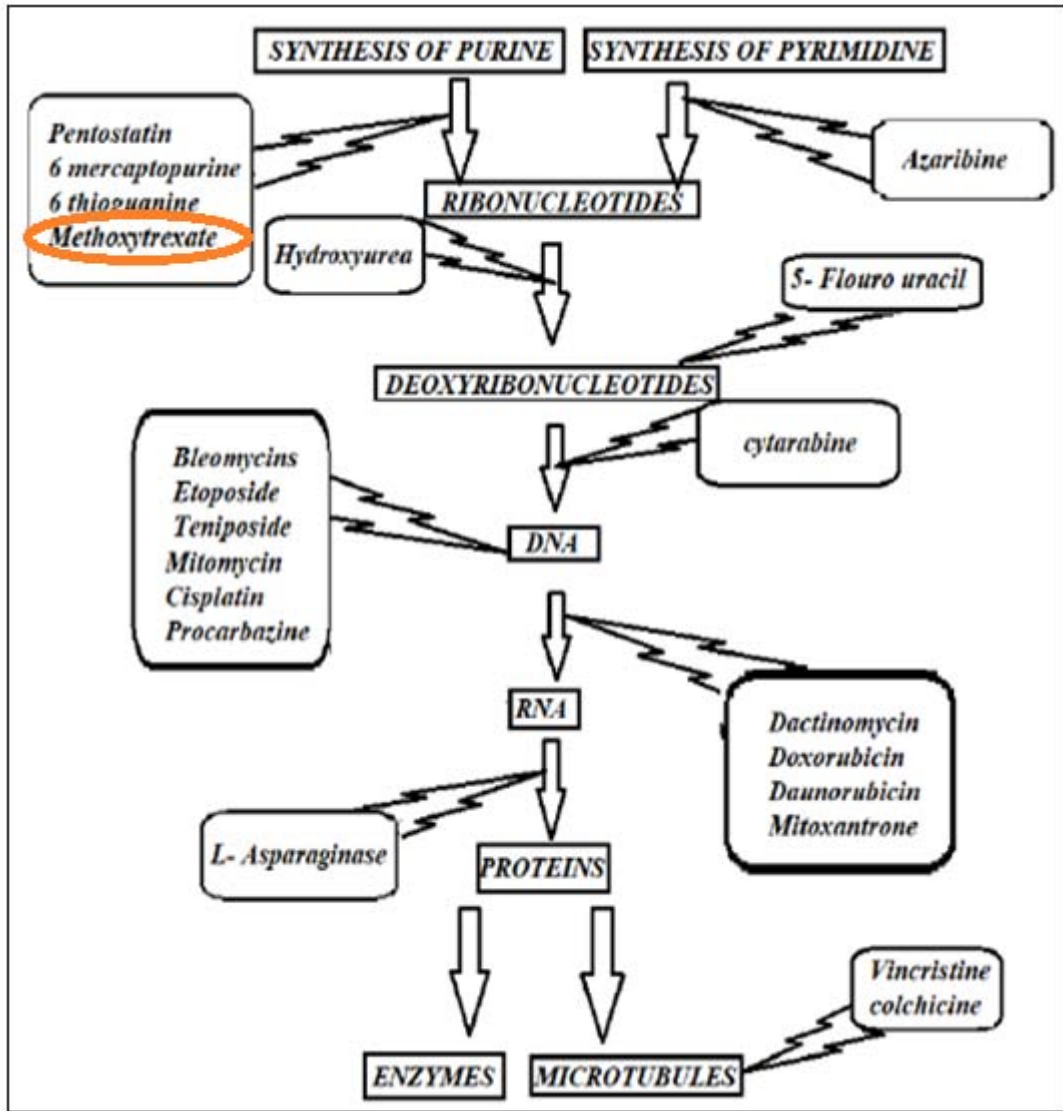
Klasik kemoterapilerde tek bir ilaç türü kullanıldığı gibi birkaç ilacın kombinasyonu da kullanılmaktadır. Kemoterapi kürleri birden fazla ilaç içerebilir. Bu tür kombinasyonlar da daha fazla yan etki anlamına gelmektedir (Kurulu, 2021). Kemoterapi ilaçları hastalığın yayıldığı bölgeye, hastanın yaşına, genel durumuna ve tümörün cinsine göre seçilir. Kemoterapinin uygulanma sıklığı da aynı olgulara göre, medikal onkologlar tarafından belirlenir. Her kemoterapi türünün farklı amacı vardır (Dinç, 2020).

Bazı kanser türlerinde ise kemoterapi tek başına yeterli olmayıp cerrahi müdahale veya radyoterapi gibi klasik yöntemlerle birlikte uygulanır (Baykara, 2016). “Damar yoluyla”, “kas içine enjekte edilerek”, “hap veya kapsül şeklindeki ilaçlarla ağız yoluyla”, “krem şeklinde sürülerek” olmak üzere kemoterapi uygulamasının birkaç farklı yöntemi vardır (HSGM, 2021). 20. YY başları kemoterapi tabirinin ilk kullanılmaya başlandığı yıllardır. Kanser ilaçlarının gelişmesinde büyük bir etkiye sahip olan ünlü Alman kimyager Paul Ehrlich kemoterapi terimini ilk kullanan bilim insanıdır ve bulaşıcı hastalıklar üzerinden kullanıma başlamıştır (Markel, 2014). Ancak kanser hücreleri, yapıları gereği kemoterapi ilaçlarının çoğuna direnç göstermektedir. Ayrıca kemoterapi ilaçlarına karşı hücre zarının gösterdiği direnç de kanser terapisinin başarısını engelleyen en önemli faktörlerden biridir (Alkis, 2021).

2.5 Antikanser ajanlar ve etki mekanizmaları

Antikanser ilaçları, kanser hastalığının tedavisinde etkili olan ajanlardır. Yaygın olarak kullanılan antikanser ilaçları ve hedefledikleri bölgeler Şekil 2.3’te gösterilmiştir. 1940’lı yıllarda DNA’ya zarar vererek kanser hücresinin büyümesini engellediği ortaya çıkan antikanser ilaçları o yıllardan sonra geliştirilmeye başlanmıştır (Markel, 2014). Antikanser

ajanlar arasında ilaçlar dışında doğal ürünler, hormonlar ve antimetabolitler de bulunmaktadır. Kemoterapi kavramı daha çok antikanser ajanların kullanımıyla ilişkilendirilmektedir, ancak genel olarak kanser hastalığının tedavisi için kimyasal molekül veya bileşiklerin kullanılmasını ifade eder (DeVita ve Chu, 2008).



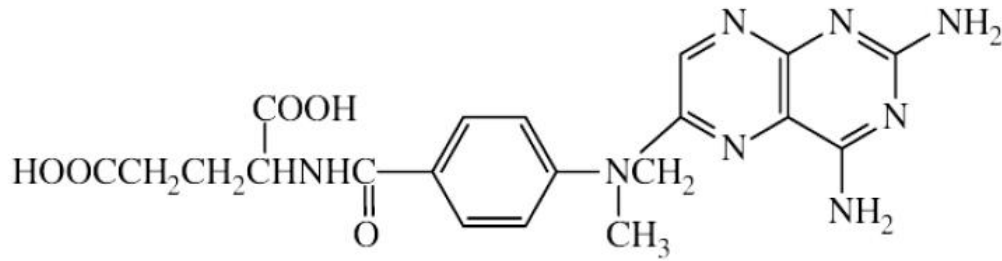
Şekil 2.3 Yaygın olarak kullanılan antikanser ajanlar ve hedef bölgeleri (Dutz ve Ho, 1998)

Kanser kemoterapisinde kanserin tipine ve evresine göre kullanılan çeşitli ilaçlar vardır. Yaygın kullanılan antikanser ajanları genellikle kanser hücrelerinin DNA'sına zarar vererek (örn. sisplatin, doksorubisin, daunorubisin, idarubisin), hücrenin replikasyonunu durdurmak için yeni DNA zincirlerinin sentezini inhibe ederek (örn. metotreksat, fluorourasil,

merkaptopurin, tamoksifen) veya mitoz bölünmeyi durdurarak hücre bölünmesini ve ilerlemesini engellemeyi (örn. vinblastin, vinkristin, paklitaksel) amaçlar (Demetçi, 2007).

2.6 Metotreksat (MTX)

Kimyasal yapısı Şekil 2.4'te gösterilen metotreksat, hücre bölünmesini durdurabilme yeteneğinden dolayı meme kanseri, mesane kanseri, akciğer kanseri ve lösemi gibi tedavilerde kullanılabilmektedir (Işık ve ark., 1997; Abolmaali ve ark., 2013). Geniş kullanım alanına sahip olan metotreksat farklı tedavilerde farklı dozlarda kullanılmaktadır (Laurence Brunton ve ark., 2005). Tedavi sürecindeki etkinliği ve yan etkileri dozajına ve hastaya göre değişkenlik gösterebilmektedir (Kocaman ve Çolakoğlu, 2013).



Şekil 2.4 Metotreksat ajanın kimyasal yapısı (Yavaş, 2013).

MTX ilacının birincil hedefi dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimidir. DHFR enzimi folik asit sentezi sırasında dihidrofolatı (DHF) tetrahidrofolata (THF) dönüştürmektedir (Dutz ve Ho, 1998). THF ise timidilatın üretimine katılıp dolaylı yoldan RNA ve DNA sentezinde büyük öneme sahip pürin ve pirimidin sentezinde rol oynamaktadır. Bu nedenle metotreksat ilacı, THF eksikliğini sağlayarak pürin, pirimidin ve DNA sentezi gibi birçok metabolik yolu etkilemektedir (Yavaş, 2013).

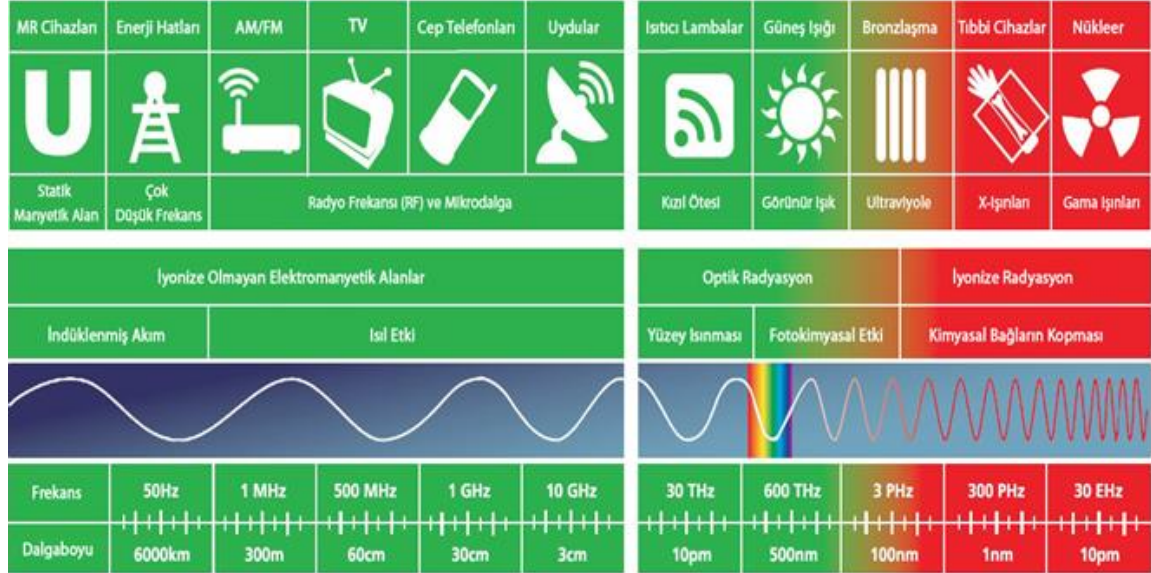
2.7 Radyasyon

Belirli bir kaynaktan parçacık veya elektromanyetik dalga şeklindeki salınım radyasyon denir (Sürücü ve Subaşı, 2021). Elektromanyetik dalga ışık hızında hareket eden foton diye isimlendirilen enerji paketçigidir. Atomun temel yapısını oluşturan maddeler ise parçacıkları oluşturur. Bu tanımlamalardan da anlaşıldığı üzere radyasyon temel olarak elektromanyetik dalga ve parçacık tipi olarak iki şekildedir (Müjde, 2012). Elektromanyetik dalga tipi radyasyon; kütlesi olmayıp ancak belirli bir enerjisi olan radyasyon çeşididir. Bu radyasyon tipi elektrik ve manyetik enerji dalgası gibi titreşim yaparak ilerlerler. Elektromanyetik dalgalar, enerji, frekans ve dalga boyuna göre sınıflandırılırlar (Yıldız, 2018).

Parçacık tipi radyasyonlar ise hem kütlesi hem de enerjisi olan çok hızlı hareket eden parçacıklardır (Gökharman ve ark., 2016). Gözle görülemeyecek derece küçük olan bu parçacıklar ateşlenmiş mermiye benzerler (Aykaç, 2015).

Evrendeki tüm canlı veya cansız maddeler atomlardan meydana gelir. Proton, nötron ve elektrondan oluşan atom; bir elementte bulunması gereken tüm kimyasal özellikleri kapsarlar (Yüce, 2016). İyonizasyon, elektronun atomdan koparılması veya atoma bağlanması sonucu bozulan yük dengesine denir. Bu olay sonucu ortaya çıkan atoma da iyon denir. Böylelikle radyasyonları da “iyonlaştırıcı” ve “iyonlaştırıcı olmayan” radyasyonlar şeklinde iki gruba ayırmak mümkündür (Çetinkaya, 2018).

İyonlaştırıcı radyasyonlar iyonlaştırıcı olmayan radyasyonlara göre çok daha yüksek enerjilidir, renksiz, kokusuz olup insan duyu organları tarafından algılanması mümkün değildir. Radyasyonun şiddeti, enerjisi ve türü ancak özel tasarlanıp üretilmiş detektörlerle algılanıp ölçülebilir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonlar etkileştikleri atom veya molekülerden elektron koparacak kadar yeterli enerjileri olmadıkları için iyon oluşturmamaktadırlar (Kızılkaya, 2019). Elektromanyetik dalgalarını frekans veya dalga boylarına göre sıralamasına elektromanyetik spektrum denilmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Elektromanyetik radyasyon spektrumu (Sürücü ve Subaşı, 2021)

2.7.1 İyonlaştırıcı olmayan radyasyon

İyonlaştırıcı radyasyonlara göre çok daha küçük enerjilere sahip olan iyonlaştırıcı olmayan radyasyonlar atom veya molekülerin içinden geçerken iyon oluşturmazlar. Radyo dalgaları, mikrodalgalar, TV dalgaları, düşük frekanslı elektrik ve manyetik dalgalar gibi

dalgaların enerjileri 1.6×10^{-19} J'den (bir elektron volt) daha küçük oldukları için iyonizan özellik göstermemektedirler (Challis, 2005). Biyolojik dokuların non-iyonize radyasyonlara maruz kalması sonucunda biyolojik dokularda ısıl etki ve kimyasal etki olmak üzere iki tür etki gözlemlenmektedir. Yüksek dozlardaki non-iyonize radyasyon termal etkiyi oluştururken, düşük değerlerdeki non-iyonize radyasyonlar kimyasal etkiye neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda iyonlaştırıcı olmayan radyasyon grubuna giren radyo frekans radyasyonuna uzun süreli maruz kalma beyin, testis ve karaciğer gibi organlarda DNA kırıklıkları, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Alkis ve ark., 2019a; Alkis ve ark., 2019b; Alkis ve ark., 2021).

2.7.2 İyonlaştırıcı radyasyon

İyonlaştırıcı radyasyon, etkileştiği atom ya da molekülerden elektron uzaklaştırarak iyonize edebilecek kadar enerjisi olan radyasyon türüdür (Seyrek, 2007). Atom, yörüngesinde dolaşan elektronlardan bir veya birkaç tanesini kaybetmesi durumunda pozitif yüklü bir iyon olarak kalır. Atomun yörüngesine bir veya birkaç tane elektron eklenmesi sonucunda da negatif yüklü iyon olarak adlandırılır (TRKD, 2021). X ışınları, alfa ve beta parçacıkları ile gama ışınlar atomları iyonize edebilecek enerjiye sahip radyasyon çeşitleridir. Ayrıca, serbest nötronlar, parçacık hızlandırıcılar, yapay radyoaktif maddeler ve doğada var olan çok uzun ömürlü radyoizotoplar iyonlaştırıcı radyasyon kaynaklarıdır. Bu tür radyasyonlar insan duyu organlarıyla kesinlikle algılanamayan radyasyonlardır. Geiger sayıcılar gibi özel cihazlar bu tür radyasyonların tespiti için kullanılır (Seyrek, 2007).

İyonlaştırıcı radyasyonlar inşaat sektöründe, endüstri ve sanayi çalışmalarında, tıp ve laboratuvar araştırmalarında ve diğer bir çok alanda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Erdoğan, 2020). Profesyonel ellerde şartlarına uygun kullanıldığı takdirde hiçbir sağlık problemine sebebiyet vermezken yanlış kullanım durumunda bir çok sağlık sorununa yol açabilirler. Canlı vücudunun yüksek dozlarda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucunda cilt yanıkları, radyasyonel hastalıklar ve ölümler meydana gelebilir (Lök, 2015; Ardıç, 2021). Sadece yüksek dozda maruz kalmak tehlike oluşturmamaktadır. Daha düşük dozlardaki iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalınması da kansere, tümörlere ve hatta genetik yapılarda geri dönüşü olmayan hasarlara sebebiyet verebilmektedir (Lök, 2015).

2.7.2.1 X ışınları

X ışınları, ışık dalgalarına benzer dalga şeklindedir ve “Röntgen Işınları” olarak da bilinirler (Köklü, 2006). Büyük çoğunlukla tıp alanında yetkin kişilerce özel alanlarda

kullanılır. Tıp alanı dışında sanayi, astronomi ve bilimsel araştırmalarda da sık sık X ışınlarından faydalanılır (Arslan ve Yadigaroglu, 2017). Oluşum şekillerine göre doğal ve yapay olmak üzere ikiye ayrılır.

Atomun çekirdek etrafındaki halkalarda bulunan elektronlar, iç dönüşüm veya alfa/beta bozunması sırasında çekirdek merkezi tarafından tutulur. Tutulan elektron halkada boşluğa sebep olur. Bu boşluğa başka bir halkadaki elektronun atlamasıyla doğal X ışını meydana gelir (Ekinci ve İlem-Özdemir, 2021). Aynı zamanda, atoma dışarıdan yüksek enerjili bir müdahale olması durumunda da atoma en yakın halkadaki elektron kopabilir. Aynı şekilde daha uzak halkalardan elektronlar ilk sıradaki halkada oluşan boşluğa geçiş yapmasıyla enerji fazlalığı meydana gelip X ışınımı oluşturabilir ve X ışını dışarıya doğru salınım yapar (Apaydın, 2006). Bir başka oluşumu ise çekirdeğin merkezinde yer alan protonlardan bir tanesinin hareketi esnasında atoma en yakın olan halkadaki elektronu yakalayıp nötrleşmesi sırasında boşalan ilk halkaya diğer halkalardaki elektronun atlamasıyla meydana gelmesidir (Aykaç, 2015). Bu şekillerde yayılan X ışınlarına karakteristik X ışınları da denir.

Yapay X ışınları atomun iyon, proton veya elektron gibi hızlandırılmış yapı taşlarıyla etkileşmesinden ya da X-ışını tüpünden veya başka bir uygun radyoaktif kaynağından çıkan fotonlarla etkileşmesinden meydana gelir. Maddenin, fotonlarla etkileşmesinden karakteristik (çizgi) X-ışınları, yüklü parçacıklarla etkileşmesinden hem karakteristik hem de sürekli X-ışınları elde edilir (Arslan, 2010). X ışınları içinden geçtiği dokunun DNA'sında iyonlar oluşturarak büyük bir enerji birikimine sebep olurlar. Bu enerji o dokuyu öldürebilir veya genetiğinde değişikliğe sebep de olabilir (Ekinci ve İlem-Özdemir, 2021). Genetik değişiklik bölünmeyi ve çoğalmayı engeller. Böylelikle kanser hücrelerinin ölümüne veya çoğalmasını engellemeye neden olur (Jackson ve Bartek, 2009). Ayrıca X ışınları DNA'da tek veya çift zincir kırıklıklarına da neden olabilmektedir. X ışınları kanser hücrelerin yanında normal hücrelere de zarar verir, ancak normal hücrelerin kendilerini toparlama süresi kanser hücrelerine göre daha kısa sürelidir (Ekinci ve İlem-Özdemir, 2021). Sağlıklı hücrelere minimum zarar vermek adına kanser hücrelerinde X ışınları belirli süre ile belirli dozda verilir (Ekinci ve İlem-Özdemir, 2021). Tek başına tedavi yöntemi olarak kullanıldığı gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombine bir şekilde de kullanılabilir (Yörük, 2021).

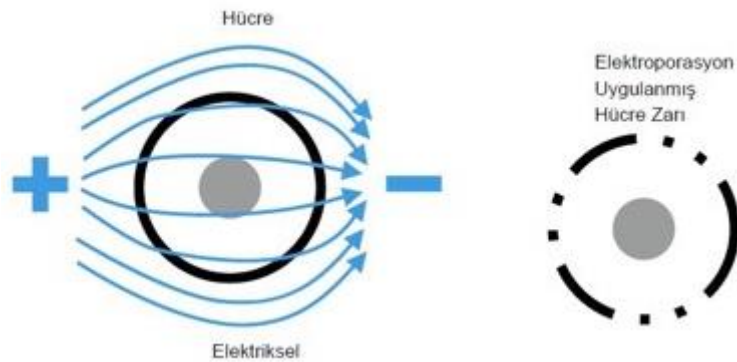
2.8 Radyoterapi

Radyoterapi; yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyon kullanarak kanserli hücreleri öldürme veya çoğalmalarını engellemeyi amaçlayan bir tedavi tekniğidir (Alço, 2020). Bu

tedavi tekniğinde kanserli hücreleri yok etmeyi hedeflerken; tümörü çevreleyen sağlıklı dokuları veya hücreleri de maksimum düzeyde korumayı hedeflemek gerekir. Ağrısı olmayan ve kısa süreli bir işlem olan radyoterapinin temelini X ışınları oluşturur. Kemoterapi ve cerrahi yöntemler dışında radyoterapi de kanser tedavisinde oldukça fazla kullanılmaktadır. Ağrısız ve güvenilir bir yöntem olmasına karşın bulantı, kusma, saçlarda ve deride dökülme, his kaybı, güçsüzlük ve kan değerlerinde düşme gibi yan etkileri bulunmaktadır (Ertem ve ark., 2009). Radyoterapi lokal bir yöntemdir ve tedavi edici etkisi de yan etkisi de sadece tedavinin uygulandığı bölge ile bağlantılıdır (Alço, 2020). Radyoterapi dokuya direkt ve dolaylı olarak iki şekilde etki etmektedir. Direkt olarak DNA'yı etkileyerek bozulma meydana getirir ve tümör hücresi ortadan kalkmış olur. Dolaylı olarak ise vücutta bolca bulunan su molekülleri ile dozu ayarlanmış radyasyon etkileşime geçerek molekül yapısını bozup DNA hasarına yol açıp tümörlü hücre ölümü sağlamış olur (Elmalı, 2021). Meme kanserinin radyoterapi tedavisinde genellikle eksternal radyoterapi kullanılmaktadır.

2.9 Elektroporasyon

Elektroporasyon (EP) kısa süreli ve yüksek şiddete elektrik pulslarının hücre veya dokulara uygulanarak, hücre zarında nanometre boyutunda geçici porlar oluşturulmasıyla hücre membranlarının geçirgen hale getirilmesi sonucunda DNA, RNA, ilaç, boya ve antikor gibi moleküllerin hücre içine alınmasını kolaylaştıran bir yöntemdir (Yarmush ve ark., 2014). Elektroporasyon yöntemi ise başlangıçta hücrelere gen aktarım işlemi için kullanılmış, ancak son zamanlarda çeşitli anti-kanser ilaçların hücre içine transferinde de uygulanmaya başlamıştır (Kranjc ve ark., 2017).



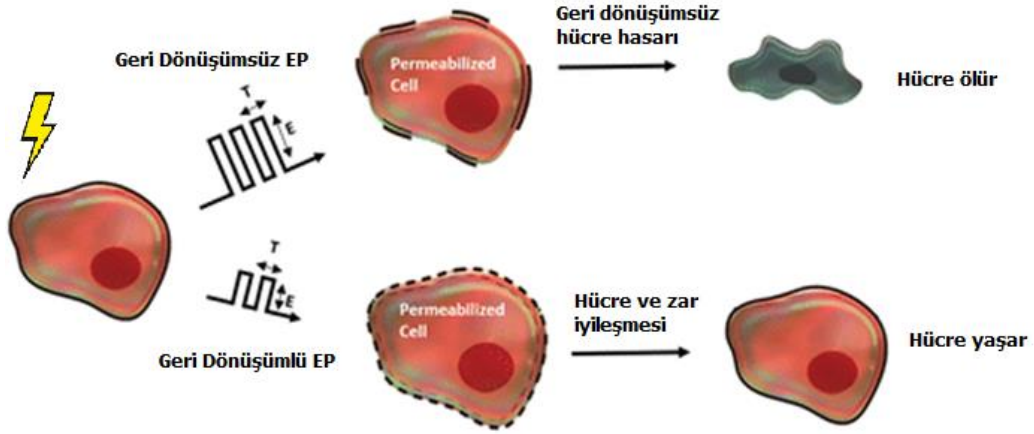
Şekil 2.6 Elektroporasyon uygulanmış hücre zarı şematik görünümü (NanoKnife, 2021).

Elektroporasyonun geçirgenlik sağlaması, alıcı hücre için toksik etki göstermemesi gibi avantajları gen aktarımı ve kanser tedavisinde kullanımında etkin rol oynamıştır (Özcan, 2007). Kanser tedavisinde kullanılacak elektroporasyon parametreleri tümörün cinsine, vücutta hangi dokuya uygulanacağına göre değişiklik göstermektedir (Mali ve ark., 2015). Elektroporasyonda kullanılan elektrotlar iğne elektrot ve levha (plaka) elektrot olarak iki ayrı takım halindedir (Çelik ve Bektaş, 2020). Sivrililiğin kazandırdığı ekstra yüksek akımdan dolayı iğne elektrotlar tümör içine batırılır ve daha derin olan tümörlerde kullanılır (Plaschke ve ark., 2017; Gasljevic ve ark., 2017). Levha olanlar ise tümörün üst veya alt kısmına yerleştirilip daha az akıma ihtiyaç duyulan ve düzensiz dokudaki tümörlerde kullanılır (Suzuki ve ark., 2016).

2.9.1 Geri dönüşümsüz elektroporasyon

Hücreye uygulanan yüksek elektrik alanda hücre geçirgenlik kazanmışken normal haline dönüş sağlayabilir. Ancak daha güçlü bir dış elektrik alan uygulanırsa hücre zarı kalıcı yıkıma uğrayarak hücrenin ölmesine sebep olabilir (Coşkun, 2017). Bu duruma geri dönüşümsüz elektroporasyon denir. Normal şartlar altında yalıtkan olan hücre elektrik alan uygulamasıyla kutuplara ayrılır, + ve – kutupların zıt yönlerde birikmesi gerçekleşir. Aynı iyonların birbirini itmesiyle hücre zarında açılmalar meydana gelip porlar oluşur (Eller ve ark., 2015; Chen ve ark., 2015). Ancak daha güçlü elektrik alan (>1500 V/cm) uygulanması durumunda ise hücre zarı tamamen yıkıma uğrar (Santra ve ark., 2013; Coşkun, 2017).

Geri dönüşümsüz EP, belirsiz anatomik konumları nedeniyle cerrahi veya termal ablasyon için uygun olmayan belirli katı tümörler için kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte, hedef dokudaki tüm hücrelerin zarları geri dönüşümsüz olarak zarar görse de, hücre dışı makromoleküllerin ve kurucu bağ dokusu bileşenlerinin korunması, dokunun yapısal bütünlüğünü korur. Bu özellik teorik olarak geri dönüşümsüz EP'yi büyük kan damarları, bağırsaklar, safra veya idrar yolları gibi hayati yapıların yakınındaki tümörler için çekici hale getirir.



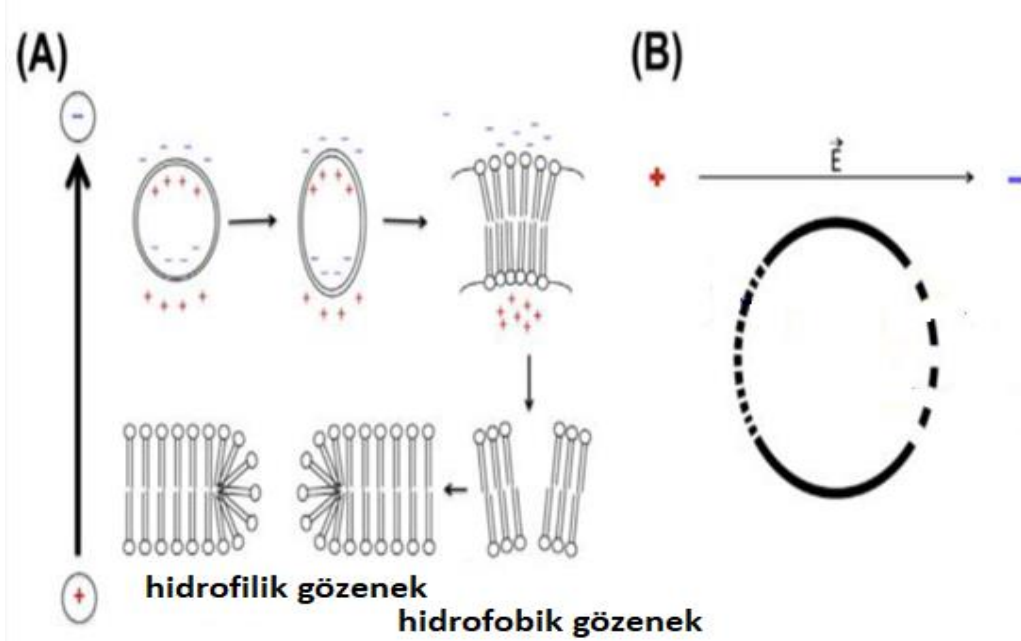
Şekil 2.7 Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz elektroporasyon (Geboers ve ark., 2020).

2.9.2 Geri dönüşümlü elektroporasyon

Elektrik darbeleri (>1500 V/cm) ile hücre zarının geçici geçirgenleştirilmesi, geri dönüşümlü elektroporasyon (EP) olarak adlandırılır. Geçirgenlik artışı, gözenek oluşumu ve indüklenen biyolojik etkiler, darbelerin genliği, sayısı ve uzunluğu gibi uygulanan parametrelere bağlıdır. Hücrenin canlılığını koruması gereken durumlarda kullanılan bir yöntemdir (Nakamura ve Funahashi, 2013). Hücre, bir dielektrik fosfolipid çift tabakası (zar) ile çevrili iletken bir gövde (sitoplazma) olarak düşünülebilir. Elektrik darbeleri uygulandığında, dış elektrik alanı hücre zarı boyunca dinlenme potansiyelini değiştirir. Biriken transmembran potansiyeli kritik bir değeri aşarsa, membran kararsız hale gelir ve nano ölçekli membranda gözenekler oluşur. Geri dönüşümlü elektroporasyonda hücre zarındaki hasar onarılır ve hücrenin metabolizmasını yeniden kurması ve hayatta kalması sağlanır (Neal ve Davalos, 2009).

2.10 Elektrokemoterapi

Elektrokemoterapi, anti-kanser ilaçların hücre içine alınımını kolaylaştırmasıyla daha düşük doz kemoterapik ilaç ile daha kısa sürede tedaviyi sağlar ve böylece kemoterapi ilaçların yan etkilerini de düşürmüş olur (Denzi ve ark., 2015). Kanser tedavisi için gözenekler yoluyla hedef hücrelere kemoterapötik ilaçların sokulması için elektrik alan darbeleri (EP) kullanılmaktadır (Ramos ve ark., 2004). Kemoterapötik ilaçların etkinliği, elektrokemoterapide standart bir kemoterapi tedavisine göre çok daha yüksektir. EP tekniği kullanılarak yapılan kemoterapi tedavisine Elektrokemoterapi (ECT) denilmektedir (Probst ve ark., 2018).



Şekil 2.8 Elektroporasyonda (+) ve (-) kutuplaşma (Coşkun, 2017).

Elektrokemoterapiden en yüksek verimi alabilmek için uygulama yapılacak olan hücrenin en uygun dozda elektrik akımına maruz kalması gerekmektedir (Probst ve ark., 2018). Aynı zamanda elektrotun tipi, uygulamanın süresi, uygulama yapılacak hücreye doğru yerleştirilmesi gibi faktörlerde verimi etkilemektedir (Savic ve ark., 2016). ECT etkinliği farklı tümör tiplerinde onaylanmıştır. İlk klinik çalışma 1991 yılında baş boyun tümör nodülleri üzerine yayınlanmıştır. ECT, subkutan ve kutanöz lezyonların ve tümörlerden metastazların tedavisinde %75 ila %99 arasında değişen objektif yanıtla kullanılmıştır. Melanom, sarkom ve diğer cilt kanseri türleri ve meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

2.11 İyonize Radyasyon ve Elektrokemoterapinin Meme Kanseri Hücrelerine Kombine Uygulanması

Birçok kanser türünde olduğu gibi meme kanseri tedavisinde de multidisipliner bir yaklaşım söz konusudur. Kanser tedavisi alanında büyük başarılar elde edilmiş olsa da, kemoterapi ve radyoterapi, kanserin temel tedavi yöntemleri olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, kanser hastalarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen kardiyositotoksisite, nefrotoksisite, mielosupresyon, nörotoksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal toksisite, mukozit ve alopesi gibi çeşitli yan etkilerle ilişkilidirler. Son yıllarda, yeni kanser tedavi stratejilerinin geliştirilmesine büyük önem verilmiştir (Yörük, 2021). Bununla birlikte, kanser tedavisinin yan etkilerinin azaltılmasına sınırlı ilgi gösterilmiştir. ECT,

çeşitli kanser hastalıklarında lokal tümör kontrolü için tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır. Işınlama, hedeflemede yaşanan sıkıntılar nedeniyle onkolojik hastalar için yaygın olarak kemoterapi ile kombine edilen bir tedavi seçeneğidir. Tümörler için radyoterapinin etkinliği, farklı radyosensitizörler ile arttırılabilir. ECT, metotreksat gibi kemoterapötik ajanların radyosensitize edici etkisini güçlendirebilir. Buradaki amaç, sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hastasını en etkili bir biçimde tedavi etmektir (Baykara, 2016). Farklı ECT parametreleri ve farklı iyonize radyasyon kaynakları veya dozlarıyla in-vitro ve in-vivo birçok çalışmalar yapılmıştır (Raeisi ve ark., 2012; Edhemovic ve ark., 2014; Mali ve ark., 2015; Cencelj-Arnež ve ark., 2021). Yapılan çalışmaların sonuçları genellikle bu kombine tedavinin kanser terapisinin başarısını artırdığı yönündedir. Yapılan literatür taramasında ECT ve ECT+IR'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde metotreksatın antikanser aktivitesi üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız, MCF-7 meme kanseri tedavisinde hem ECT'nin metotreksatın aktivitesi üzerindeki etkinliğini araştırmak hem de IR'nin ECT verimliliğine etkisini incelemektir.

Tez kapsamında meme kanseri tedavisi için elektroporasyon, standart kemoterapi (metotreksat), elektrokemoterapi ve iyonize radyasyon gibi farklı tedavi teknikleri tek başına veya kombine bir şekilde uygulandı. Özellikle elektrokemoterapi ve iyonize radyasyonun elektrokemoterapi tedavisi üzerindeki etkisi detaylı bir şekilde incelendi. Çalışma sonunda tedavi tekniklerinin meme kanserindeki etkinlikleri ortaya konulmuştur. Elektrokemoterapinin standart kemoterapi ile karşılaştırılması yapılmış ve iyonize radyasyonun elektrokemoterapi üzerindeki etkisine açıklık getirilmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan cihazlar

- İnverted Floresan Mikroskop (Olympus, Japonya)
- Laminar Flow Kabini (Teknomar, Türkiye)
- Mikroplaka Okuyucu (Eon Biotek, ABD)
- Elektronik Terazı (Shimadzu, Japonya)
- İnkübatör (Esco, Singapur)
- Buzdolabı (Uğur, Türkiye)
- -85 °C Dondurucu (Nüve NF, Türkiye)
- Saf Su Cihazı (Millipore, Almanya)
- Otoklav (Astell Scientific, İngiltere)
- pH Metre (Hanna, İtalya),
- Soğutmalı santrifüj (Nüve, Türkiye)
- Su Banyosu (WiseBath, Almanya)
- Vorteks (Dragon Lab, Çin)
- Gemini X2 (BTX, USA)
- 4 mm elektroporasyon küvetleri (BTX)
- BMX-AR 30 (BMI-Italy)

3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler ve sarflar

- Fetal Bovine Serum, 500 ml (Sigma, ABD)
- Dimetilsülfoksit, 100 ml (Carlo Erba, Fransa)
- Etanol (Merck, Almanya)
- 3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT)
(AppliChem, Almanya)
- Penicillin-Streptomycin, 20 ml (Sigma, ABD)
- DMEM High Glucose (Sigma. ABD)
- Trypan blue, 100 ml (Sigma, ABD)
- Tyrpsin-EDTA (%0.25) (Biological Industries, İsrail)
- Metotreksat, 25mg (Sigma)

- 96 çukurlu mikrolaka (steril) (Lp Italiana Spa)
- 5, 10 ve 25 ml'lik steril serolojik pipet (Sorfa)
- T75 ve T25 steril hücre kültürü flaskları (Sarstedt)
- 15 ve 25 ml'lik falkon tüpleri (steril) (Orangescientiic)

3.2 Yöntem

3.2.1 Araştırma yeri ve zamanı

Bu araştırma Muş Alparslan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarları bünyesinde bulunan hücre kültürü laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma 18.02.2021 – 22.07.2021 tarihleri arasında sürdürüldü.

3.2.2 Araştırmanın tipi

Orijinal ve deneysel türde olan yüksek lisans tez araştırmasıdır.

3.2.3 Çalışmada kullanılan çözeltiler

3.2.3.1 Besiyeri çözeltisi

%1 penisilin streptomisin ve %10 FBS ilave edilerek hazırlanan DMEM medyumunu 0,20 µm'lik filtreden geçirilerek hücre kültüründe besiyeri olarak kullanılabilecek hale getirildi. Daha sonra kullanılmaya kadar +4 °C 'de buzdolabına bırakıldı. Besiyeri kullanılmadan önce su banyosunda (yaklaşık 10 dakika) 37 °C'ye kadar ısıtıldı.

3.2.3.2 MTT solüsyonu

Mililitrede 5 mg MTT tozu olacak şekilde karanlık ortamda 100 mL MTT çözeltisi PBS ile hazırlandı. Hazırlanan çözelti 0,20 µm'lik filtreden geçirildikten sonra alüminyum folyo ile kaplanarak kullanılacağı zamana kadar +4 °C'de bekletildi (bu şekilde bir haftaya kadar kullanılabilmektedir).

3.2.3.3 PBS çözeltisi (Fosfat Tampon Çözeltisi)

PBS çözeltisi için ilk önce 1,44 g Na₂HPO₄; 0,24 g KH₂PO₄; 8 g NaCl ve 0,2 g KCl ayrı ayrı tartıldı. Tartılarak ayrı bir şişeye konulan bu kimyasallar 900 mL saf suda çözündürüldü. Daha sonra pH 7,4 olacak şekilde son hacim saf su ile 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan PBS çözeltisi 20 dakika boyunca otoklavda 121 °C sıcaklıkta ve 1 atm basınçta sterilize edildi.

3.2.4 Hücre kültürü çalışmaları

3.2.4.1 Hücrelerin temin edilmesi

Çalışmada kullanılan MCF-7 (meme kanseri hücre hattı) hücreleri Muş Alparslan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Hücre kültürü deneylerimiz de Muş Alparslan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarları bünyesinde bulunan Hücre Kültürü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deneylerde kullandığımız bu hücre hattı ticari olarak üretildiğinden dolayı herhangi bir etik kurul onayı gerekmemektedir.

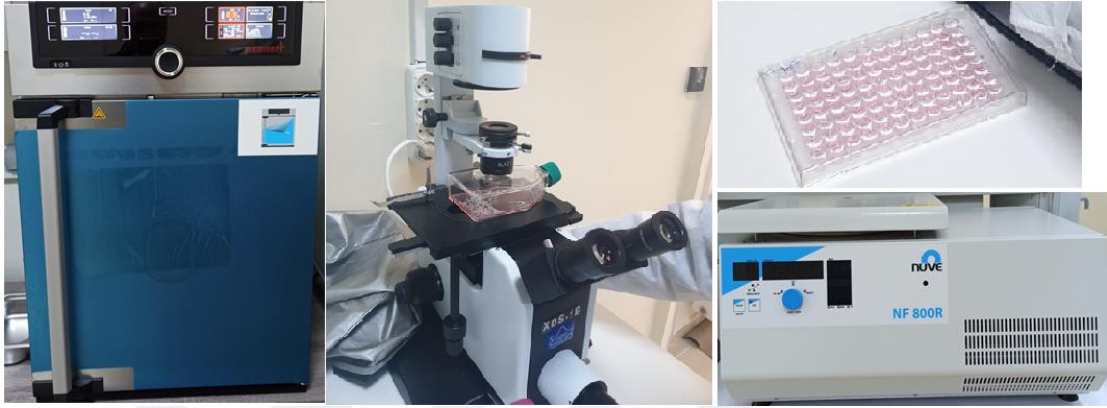
3.2.4.2 Dondurulmuş hücre hattının kültüre edilmesi

Hücreler -80 °C'deki dondurucudan alınır alınmaz 37 °C'lik su banyosunda kriyoviyalinin 3/4'ü suyun içinde kalacak şekilde hafif salanarak kısa sürede çözülmesi sağlandı. Çözülen hücre solüsyonu 15 ml'lik santrifüj tüpüne aktarıldıktan sonra üzerine 37 °C'de ısıtılmış 5 ml besiyeri eklendi ve 1300 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek hücreler çöktürüldü. Santrifüj tüpündeki süpernatant atıldı ve 6 ml yeni besiyeri hücre pelleti üzerine yavaşça eklenerek pipetaj ile süspanse edildi. Hücre süspansiyonu 25 cm²' lik flasklara aktarıldıktan sonra çoğalmaları için %5' lik CO₂ inkübatörüne bırakıldı. Bir gün sonra hücre canlılığı invert mikroskop altında incelendi. Ölü hücreleri ortamdan uzaklaştırmak için eski besiyeri aspire edildi ve hücreler PBS ile yıkandı. Daha sonra 6 ml yeni besiyeri flaska eklendi ve flask tekrar inkübatöre bırakıldı. Hücreler uygun konfluent oranına ulaşana kadar haftada 2-3 defa eski besiyeri yenisiyle değiştirildi.

3.2.4.3 Hücrelerin pasajlanması

İnkübatöre bırakılan hücreler %80-90 konfluent oranına ulaştıklarında pasajlama işlemine başlandı. Pasajlama için ilk önce flastaki besiyeri boşaltıldı ve hücreler PBS ile yıkandı. Flask dibine yapışan hücreleri kaldırmak için 1.5 ml % 0,05'lik tripsin-EDTA solüsyonu flaska eklendi ve 5 dakika karbondioksit inkübatöründe bekletildi. Flask inkübatörden alındıktan sonra hücrelerin yüzeyden ayrılıp ayrılmadığını mikroskopla kontrol edildi. Tripsinin etkisini inhibe etmek için steril kabinde flaska 3 ml (tripsinin iki katı) besiyeri ilave edildi ve pipetaj yapıldıktan sonra hücre süspansiyonu 15 ml'lik bir falkon tüpüne aktarıldı. Hücre çözeltisi 1300 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek hücreler çöktürüldü. Santrifüj tüpündeki süpernatant atıldı ve 1 ml yeni besiyeri hücre pelleti üzerine yavaşça eklenerek pipetaj ile süspanse edildi. 10 µl hücre çözeltisi ile 10 µl trypan blue karıştırıldı ve karışımdan

10µl alınarak hücre sayım cihazı (TC20 automated cell counter, Bio-rad) ile hücreler sayıldı. Hücreler, 12 ml besiyeri içerisine 2 milyon hücre olacak şekilde T75 flasklarına ekildi ve flaskların üzerine pasaj tarihi ve sayısı yazılarak çoğalmaları için 37°C 'de %5' lik CO₂ inkübatörüne bırakıldı. Hücreler uygun konfluent oranına ulaşana kadar haftada 2-3 defa eski besiyeri yenisiyle değiştirildi. Deneyler için gereken hücre sayısına ulaşana kadar da pasajlama işlemine devam edildi.



Şekil 3.1 Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan, inkübatör, mikroskop ve santrifüj

3.2.4.4 Yedek stok oluşturmak için hücrelerin dondurulması

Hücrelerin 2 veya 3. pasajlarına devam edilirken, hem sonraki çalışmalarda kullanmak için hem de kontaminasyon çıkması riskine karşı bir kısım hücre uygun bir şekilde dondurulup saklandı. Dondurulacak hücreler inkübatörden alınıp uygun şartlarda kaldırıp santrifüjlendikten (1300 rpm, 5 dk) sonra süpernatant aspire edildi. %10 DMSO ve %90 FBS'den oluşan dondurma çözeltisinden hücre yoğunluğuna göre 1-3 mL hücre pelleti üzerine aktarıldı. TC20 (Bio-rad) otomatik hücre sayım cihazıyla hücre canlılığı ve sayısı incelenerek, her bir dondurma tüpüne (kriyoviyal) 3×10^6 hücre/mL yoğunluğunda 1 mL hücre süspansiyonu bırakıldı. Kriyoviyal tüplerinin üzerine hücrenin adını, canlılık oranını, pasaj sayısı ve tarihi yazıldı. Dondurma işlemini aşamalı bir şekilde gerçekleştirmek gerekiyor. Bunun için 24 saat süresince tüpler -20 °C'de tutuldu daha sonra -80 °C'ye kaldırıldı.

3.2.4.5 Hücre sayımı

Pasajlama, dondurma veya deneylerde kullanılacak hücre miktarını ve yoğunluğunu belirlemek için hücre sayımı yapıldı. Santrifüj işleminin ardından süpernatant atılıp, yeni besiyeri ile hücre pelleti süspansiyon edildiikten sonra hücre sayımına geçildi. 10 µl hücre çözeltisi ile 10 µl trypan blue karıştırıldı ve bu karışımdan 10µl alınarak hücre sayım cihazı lamına konuldu. Lam TC20 (Bio-rad) otomatik hücre sayım cihazındaki yerine yerleştirilerek otomatik

okuma yapıldı. Bu cihaz toplam hücre sayısını, canlı hücre sayısını, cansız hücre sayısını ve yüzdeliklerini göstermektedir. Ayrıca cihazın ekranında hücreler de görüntülenebilmektedir.



Şekil 3.2 Bio-Rad TC20 hücre sayım cihazı

3.2.4.6 Deney çalışma grupları ve uygulamaları

MCF-7 meme kanser hücreleri çalışma için yeterli seviyeye ulaştıklarında aşağıdaki gibi sekiz gruba ayrılarak deneylere başlandı.

- 1. Grup: Kontrol grubu
- 2. Grup: Sadece metotreksat ilacı uygulanan grup (Kemoterapi= MTX)
- 3. Grup: Yalnızca Elektroporasyon uygulanan grup (EP)
- 4. Grup: MTX+EP (Elektrokemoterapi= ECT)
- 5. Grup: Sadece 140 kV X-Işını uygulanan grup (Radyoterapi = IR_140 kV)
- 6. Grup: Sadece 500 kV X-Işını uygulanan grup (Radyoterapi = IR_500 kV)
- 7. Grup: Elektrokemoterapi uygulamasından 10 dk sonrası 140 kV'luk X ışını uygulanan grup (ECT+IR_140kV).
- 8. Grup: Elektrokemoterapi uygulamasından 10 dk sonrası 500 kV'luk X ışını uygulanan grup (ECT+IR_500kV).

3.2.4.7 Metotreksat dozu belirleme

Ticari olarak satın alınan metotreksat ilacı (Sigma), dimetilsülfoksit içinde ana stok 1000 μM konsantrasyonunda olacak şekilde çözülerek hazırlandı. Kemoterapi, elektrokemoterapi ve iyonize radyasyonun tek başına veya kombine tedavilerinin etkinliğini belirlemek için ana stok besiyeri ile seyreltilerek son konsantrasyon 50 μM olarak ayarlandı ve tüm tedavilerde bu konsantrasyon kullanıldı.

3.2.4.8 Elektrokemoterapi (ECT) tedavisi

Tüm gruplar için elektroporasyon kuvvetleri hazırlandı ve tek tek etiketlendi. ECT'deki elektroporasyon koşulları, hücrelerin elektrik alan duyarlılığına göre seçildi. MCF-7 hücrelerinin elektroporabilizasyonu ve hücre canlılığı için en uygun parametreler daha önceki çalışmalarda 100 μ s süreli ve 1 Hz frekansında 800 V/cm elektrik alana sahip darbeler olduğu belirlenmiştir (Çemazar ve ark., 1998; Alkis, 2021). EP'den önce her bir 4 mm'lik elektroporasyon kuvvetine 400 μ L hücre süspansiyonu (1×10^6 hücre/mL) eklendi. EP uygulamasından önce MTX, ECT, ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV gruplarında MTX 'in son konsantrasyonu 50 μ M olacak şekilde ayarlandı. EP uygulanacak gruplara yukarıda bahsedilen kare dalgalı sekiz puls treni (100 μ s, 1 Hz, 800 V/cm) uygulandı. Kontrol, MTX, IR_140kV ve IR_500 kV gruplarında aynı şartlarda kuvvetlere aktarıldı fakat EP uygulanmadı. ECT uygulamasından 10 dk sonra ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV gruplarına iyonize radyasyon (X-ışını) uygulandı. Tüm tedavi uygulamalarından 15-20 dakika sonra her kuyucukta 10 bin hücre olacak şekilde hücreler 96'lık well platelere ekilerek 24 saat'lik inkübasyona bırakıldı. Tedavilerin etkinliği 24 saatlik inkübasyondan sonra MTT analiz yöntemi ile değerlendirildi.

3.2.4.9 İyonize radyasyon (X-ışını) uygulaması

IR_140kV, IR_500 kV, ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV grupları oda sıcaklığında BMX-AR 30 (BMI, Italy) cihazı ile X-ışınına maruz bırakıldı. Hücrelere 2,1 Gy/dk yoğunlukta olacak şekilde 140 kV (IR_140kV ve ECT+IR_140kV grupları) ve 500 kV (IR_500kV ve ECT+IR_500kV grupları) X-ışını radyasyonu uygulandı (Sersa ve ark., 2002). Radyasyon uygulamaları 6 kuyucuklu hücre kültür plakalarında yapıldı. Uygulama yapılırken hücre plakalarının üstüne 1,5 mm² kalınlığında, altına ise 3 mm² kalınlığında 10 cm x10 cm boyutunda pleksiglas malzeme konuldu. İyonlaştırıcı radyasyon uygulamasından yaklaşık 15 dakika sonra tüm deney hücreleri 96 kuyucuklu plakalara her kuyucukta 10.000 hücre olacak şekilde ekimleri yapıldı. Ekim yapılan plakalar 24 saatlik süre ile %5 CO₂ altında, 37 °C'e sıcaklıkta ve %95 nem oranında inkübasyona bırakıldı. Tedavilerin etkinliği ise 24 saatlik inkübasyondan sonra MTT analiz yöntemi ile değerlendirildi.

3.2.4.10 MTT (sitotoksosite) testi

Uygulanan tedavilerin etkinliğini saptamak için MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid) analiz yöntemi kullanılmıştır. MTT yöntemi hücre

proliferasyonunda, canlılığında ve sitotoksosite belirlemede en çok tercih edilen tekniklerden biridir. MTT boyasının tetrazolyum halkası tedaviden sonra sağ kalan hücrelerdeki mitokondri tarafından parçalanabilmektedir. Bu halkanın parçalanması sonucunda MTT boyası, suda çözünmeyen koyu mavi-mor renkli formazana indirgenmektedir. Mitokondri fonksiyonu bozulmamış canlı hücre ne kadar çok olursa kuyucuklar o kadar koyu mor renkte olmakta, ölü hücreler boyanmamaktadır. Spektrofotometrik olarak elde edilen (kuyucuklardaki renge dayalı değer) değer canlılığının bir belirteci olarak yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilmektedir. Deneylere başlamadan önce mililitrede 5 mg MTT tozu olacak şekilde karanlık ortamda 100 mL MTT çözeltisi PBS ile hazırlandı. Hazırlanan çözelti oda sıcaklığında vortekslelendikten sonra 0,20 µm'lik filtreden geçirildi ve alüminyum folyo ile kaplanarak +4 °C'deki buzdolabına kaldırıldı. Değişik tedaviler uygulanıp 24 saat'lik inkübasyona bırakılan 96'lık hücre kültür plakaları inkübasyon süresi sonunda inkübatörden alınarak, kuyucukların içindeki medium boşaltıldı. Her bir kuyucuğa 10 µL MTT çözeltisi ve 90 µL DMEM olmak üzere 100 µL çözelti bırakılarak 4 saat'lik inkübasyon için plakalar tekrar %5 CO₂ içeren inkübatöre (37 °C) kaldırıldı. Süre sonunda plakalar inkübatörden alındı ve kuyucuklardaki medium boşaltıldı. MTT uygulaması formazan kristallerinin oluşumuna neden olduğu gözlemlendi. Bu kristalleri çözünür durumuna getirmek için 96'lık plakanın her bir kuyucuğuna 100 µl DMSO eklendi ve mikropilaka okuyucu ile 570 nm dalga boyunda optik yoğunlukları (OD) ölçüldü. Uygulama yapılmayan kontrol grubu (sadece taze besiyeri) hücrelerinin olduğu kuyucuklar okutularak bulunan absorbanslarının ortalaması alındı ve elde edilen bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edildi. Tedavi uygulaması yapılan hücre gruplarının absorbansları kontrol absorbans değerine oranlanarak hücre canlılığı yüzde (%) olarak aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\% \text{ Canlılık} = (\text{Tedavi grup OD} / \text{Kontrol grup OD}) \times 100$$

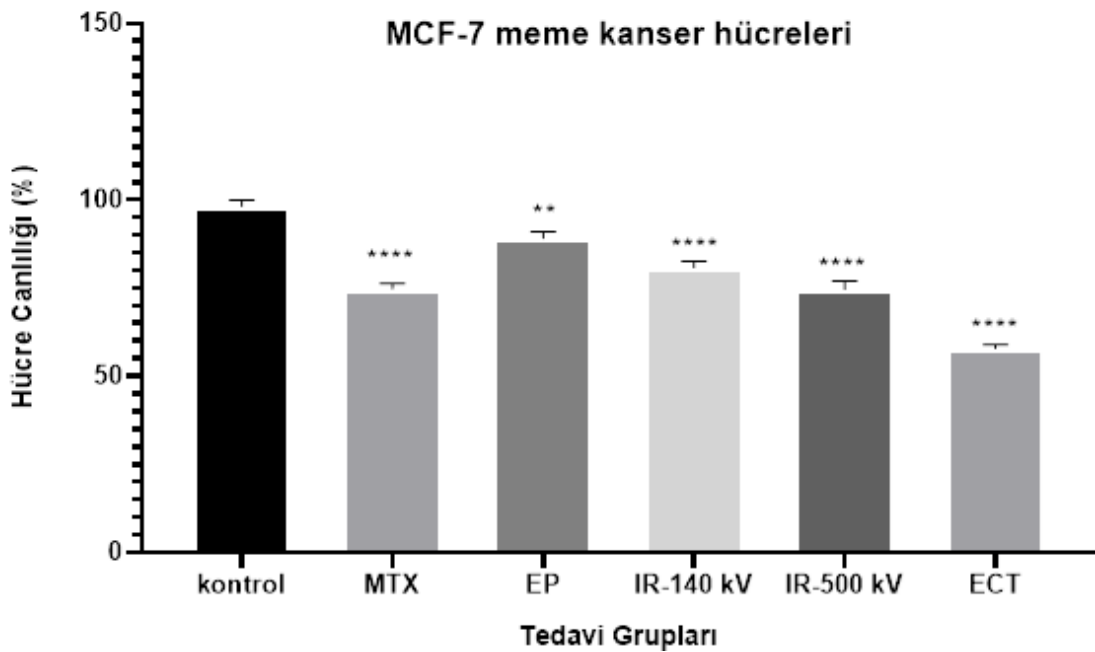
3.2.4.11 İstatistiksel analizler

Elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Graph Pad Prism yazılımı programı (Graph Pad Software Inc., San Diego, ABD) kullanıldı. Veriler, tek yönlü ANOVA (One-Way ANOVA) ve ardından yerine uygun bir şekilde Dunnett'in çoklu karşılaştırma testi veya Unpaired Parametrik two-tailed t-testi ile analiz edildi. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI ve TARTIŞMA

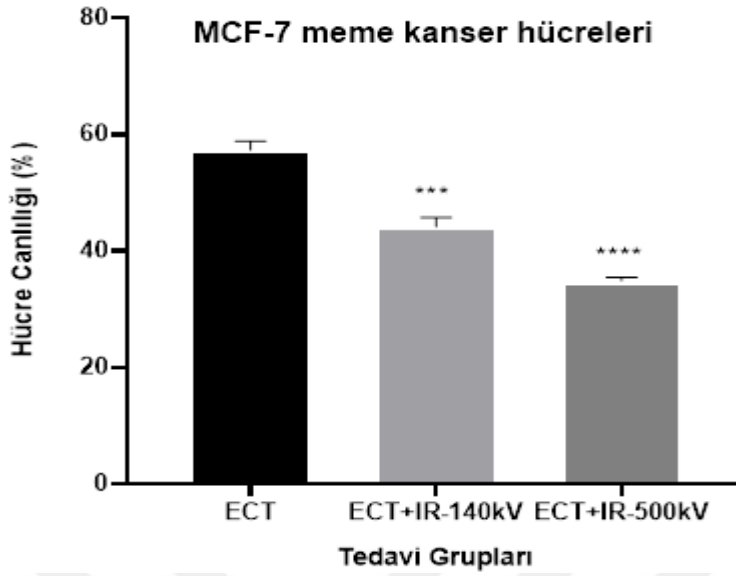
4.1 Araştırma Sonuçları

MCF-7 meme kanser hücrelerine EP, MTX, ECT, IR_140kV, IR_500kV, ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV gibi farklı tedaviler uygulanmıştır. ECT’de 100 μ s uzunluğunda, 800 V/cm şiddetinde 1 Hz tekrarlama frekansına sahip kare dalgalı 8 puls treni kullanıldı. Tedavilerin etkinliğini tespit etmek için 24 saat’lik inkübasyondan sonra MTT analizi sonucunda hücre canlılık yüzdeleri belirlendi ve veriler Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.1 Elektroporasyon (EP), metotrekrat ilacı (MTX), radyasyon (IR) ve elektrokemoterapi (ECT) gibi farklı tedavi uygulamalarından 24 saat sonraki MCF-7 meme kanser hücre canlılığında (%) meydana gelen değişim. Veriler üç bağımsız deneyden alınarak ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde sunulmuştur. *: Kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (** $P < 0,01$ ve **** $P < 0,0001$) olduğunu göstermektedir.

Şekil 4.1’de görüldüğü gibi tedaviden 24 saat sonra kanser hücre canlılığı bakımından tedavi grupları (MTX, EP, IR_140kV, IR_500kV ve ECT) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MCF-7 kanser hücre canlılığında (%) önemli bir azalma meydana gelmiştir ($p < 0.05$). ECT kanser hücre canlılığını %58.78’e düşürerek bu tedaviler içerisinde en etkili tedavi olmuştur. MTX, EP, IR_140kV ve IR_500kV tedavilerinde ise kanser hücre canlılığı sırasıyla yüzde 76.53, 90.89, 82.28 ve 76.81 ‘e düşmüştür. Farklı dozlardaki iyonize radyasyonun ECT verimliliği üzerindeki etkisi aşağıdaki grafikte görülmektedir.



Şekil 4.2 Yalnız elektrokemoterapi (ECT), ECT'den sonra 140 kV X –ışını (ECT+IR_140kV) ve ECT'den sonra 500 kV X–ışını (ECT+IR_500kV) uygulanan MCF-7 hücrelerinde 24 saat sonraki % hücre canlılığı. Veriler üç bağımsız deneyden alınarak ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde sunulmuştur. *: ECT ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (**P<0,01 ve ***P<0,001) olduğunu göstermektedir.

Radyasyonun ECT tedavisi üzerindeki etkisini incelemek için ise ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV grupları ECT grubu ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4.2'da görüldüğü gibi ECT grubuna kıyasla ECT'den sonra X-ışını uygulanan her iki gruptaki hücrelerin canlılığında önemli bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca ECT'den sonra 140 kV X-ışını uygulanan grupta MCF-7 hücre canlılığı %46.38'e düşerken, 500 kV X-ışını uygulanan grupta hücre canlılığı % 35.89'a düşmüştür. Bu da ECT'den sonra uygulanan yüksek voltaj X-ışının daha fazla hücre inhibisyonuna neden olabileceğini göstermektedir.

4.2 Tartışma

Dünya genelinde en korkulan hastalıkların başında gelen kanser hastalığı için her geçen gün yeni tedavi yolları aranmaktadır. Kanser türleri içinde en sık rastlanılan meme kanseri ise tedavi yöntemlerinin (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi) fazla olmasına rağmen erken teşhis edilememesi durumunda önüne geçilemeyen bir kanser çeşididir (Aktepe, 2021). Bu sebepten dolayı meme kanseri ve tedavisi üzerinde dünya genelinde çok fazla araştırma yapılmaktadır. Mevcut tedavi yöntemlerine ek olarak yeni tedavi yöntemleri bulunmaya çalışıldığı gibi mevcut tedavilerin de geliştirilmesi veya farklı tedavi yöntemlerinin

bir arada kullanılması çalışmaları yapılmaktadır (Çelik ve Bektaş, 2020; Dorling ve ark., 2021; Lei ve ark., 2021). Kemoterapi uygulaması genel olarak kanser hastalığı tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (Dural, 2020). Son yapılan araştırmalar gösterdi ki; kemoterapi uygulamasının elektroporasyon ile desteklenmesi tedaviye olumlu sonuçlar katmıştır (Sundararajan ve ark., 2021; Alkis, 2021). Kemoterapik ilaçların daha düşük dozda kullanımı ile daha yüksek verimin alınması, tedavi süresinin kısalması gibi birçok olumlu sonuçları ileri sürülmüştür (Probst ve ark., 2018; Çelik ve Bektaş, 2020).

Radyoterapi de kemoterapi gibi sıkça kullanılan bir tedavi şeklidir. İki yönteminde tek başına kullanıldığı tedavi alanları olduğu gibi beraber kullanılan tedavi alanları da oldukça fazladır. Radyoterapide kullanılacak iyonize radyasyon miktarı ve uygulama süresi çok önemlidir. Uygun dozlarda verilmediği zaman hiçbir yararlı etki sağlamadığı gibi sağlıklı hücrelerde de geri dönülmez hasarlar bırakabilir (Yadollahpour ve ark., 2018). Yapılan araştırmalarda kemoterapi ile X ışının beraber kullanıldığı tedavi yöntemlerinde olumlu sonuç bildiren raporlar bulunmaktadır (Ertem ve ark., 2009; Yadollahpour ve ark., 2018). Radyoterapi lokal bir yöntemdir. Direkt kanserli hücreye nüfus edip o bölgede tedavinin hızlanmasında büyük rol oynar (Alço, 2020).

Radyoterapide hedeflemede yaşanan sıkıntılar nedeniyle onkolojik hastalar için yaygın olarak kemoterapi ile kombine bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu tedaviler kanser hastalarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen kardiyositotoksisite, nefrotoksisite, miyelosupresyon, nörotoksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal toksisite, mukozit ve alopesi gibi çeşitli yan etkilerle ilişkilidirler (Liu ve ark., 2021). Son yıllarda, yeni kanser tedavi stratejilerinin geliştirilmesine büyük önem verilmiştir (Yörük, 2021). Fakat kanser tedavisinin yan etkilerinin azaltılmasına sınırlı ilgi gösterilmiştir.

Tümörler için radyoterapinin etkinliği, farklı radyosensitizörler ile arttırılabilir. ECT, metotreksat gibi kemoterapötik ajanların radyosensitize edici etkisini güçlendirebilir (Fiorentzis ve ark., 2021). Buradaki amaç, sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hastasını en etkili bir biçimde tedavi etmektir (Baykara, 2016). Farklı ECT parametreleri ve farklı iyonize radyasyon kaynakları veya dozlarıyla in-vitro ve in-vivo birçok çalışma yapılmıştır (Raeisi ve ark., 2012; Edhemovic ve ark., 2014; Mali ve ark., 2015; Cencelj-Arnež ve ark., 2021). Yapılan çalışmaların sonuçları genellikle bu kombine tedavinin kanser terapisinin başarısını artırdığı yönündedir. Yapılan literatür taramasında ECT ve ECT+IR'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde metotreksatın antikanser aktivitesi üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki amaçlarımızdan bir tanesi MCF-7 meme kanseri

hücrelerinde ECT'nin metotreksatın aktivitesi üzerindeki etkinliğini incelemek, kemoterapi (MTX) ve iyonize radyasyon (IR) tedavileri ile karşılaştırmaktır.

Bu kapsamda tedavilerden 24 saat sonra kanser hücre canlılığı bakımından tedavi grupları (MTX, EP, IR_140kV, IR_500kV ve ECT) kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tüm tedavi gruplarının MCF-7 kanser hücre canlılığında (%) önemli bir azalma meydana geldiği gözlemlendi ($p<0.05$). ECT kanser hücre canlılığını %58.78'e düşürerek bu tedaviler içerisinde en etkili tedavi olmuştur. MTX, EP, IR_140kV ve IR_500kV tedavi gruplarında ise kanser hücre canlılığı sırasıyla yüzde 76.53, 90.89, 82.28 ve 76.81 'e düşmüştür. Elektrokemoterapide hücrelerin kısa (100 μ s) ve yoğun (800 V/cm) elektrik darbelerine maruz kalması, hücre zarında kemoterapötiklerin hücrelere difüzyonuna ve antitümör etki göstermesine izin veren geçici gözeneklerin oluşmasına yol açar (Çelik ve Bektaş, 2020). ECT tedavisinin diğer tedavi tekniklerinden daha etkili olmasına yol açan birçok mekanizma vardır. Birinci ve en güçlü mekanizma, EP sonrası hücrelerde ilaç birikiminin artması ile kanser hücreleri üzerindeki doğrudan etkidir (Sersa ve ark., 2017). Başka muhtemel bir etki de ECT sonrası tümör antijenlerinin salınması ve buna bağlı olarak immünojenik hücre ölümü nedeniyle organizmanın immün yanıtı ortaya çıkmasıdır (Calvet ve ark., 2014; Di Gennaro ve ark., 2016). Ayrıca dolaylı olarak da elektrik darbelerinin tümör kan akışını düzenlemesi ve kısmi oksijen basıncında azalmaya neden olması sonucunda MTX'in etkinliğini artırması olarak düşünülebilir (Sersa ve ark., 2002).

Bu çalışmadaki diğer önemli amacımız ise iyonize radyasyonun (X ışının) MCF-7 meme kanseri hücrelerinde ECT tedavisine etkisini araştırmaktır. Radyasyonun ECT tedavisi üzerindeki etkisini incelemek için ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV grupları ECT grubu ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4.2'de görüldüğü gibi ECT grubuna kıyasla ECT'den sonra X-ışını uygulanan her iki gruptaki hücrelerin canlılığında önemli bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca ECT'den sonra 140 kV X-ışını uygulanan grupta MCF-7 hücre canlılığı %46.38'e düşerken, 500 kV X-ışını uygulanan grupta hücre canlılığı % 35.89'a düşmüştür. Bu da ECT'den sonra uygulanan yüksek voltaj X-ışının daha fazla hücre inhibisyonuna neden olabileceğini göstermektedir. İyonize radyasyonun ECT verimini artırmasının muhtemel ana nedenlerinden bir tanesi DNA hasar onarımının engellenmesidir. Çünkü her iki tedavi tekniğinin temel hedefi DNA'dır. Radyasyon DNA'da tek veya çift zincir kırılmalarına yol açabilir. Radyoterapi tedavisindeki hücre ölümü tamir edilmeyen DNA'daki çift zincir kırıklarıyla ilişkilidir. Eşzamanlı kemoterapi veya ECT'ye maruz bırakılan kanser hücrelerinde onarılamayan çift zincir kırıklarının sayısı artar (Tokatlı, 2008). Bu da farklı iki mekanizma ile

açıklanabilir: 1. Radyasyonun neden olduğu tek zincir kırıklarının metotreksat ajanıyla çift zincir kırık haline gelmesi, 2. Radyasyon sonucu oluşmuş çift zincir kırığın metotreksat ajanına bağlı olarak meydana gelmiş yandaş bir lezyon sebebiyle onarılamamasıdır. Hücre siklusunda senkronizasyon, radyasyon hasarında artış, hızlı hücre repopulasyonunun yavaşlatılması veya engellenmesi gibi faktörler de ECT+IR tedavisinin başarısını artırmış olabilir (Shil ve ark., 2006).

Çalışmamızdan çıkan bulgular daha önce yapılan benzer araştırma sonuçları ile paralellik göstermektedir. Rezaee ve ark. (2018) çin hamster over (CHO) hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada sadece radyoterapi uygulanan kanser hücreleri ile elektroporasyon ve radyoterapi birlikte uygulanan kanser hücrelerinin canlılık oranlarını karşılaştırmışlar. Bu çalışmaya göre sadece radyoterapi uygulanan grupta %76,73 canlılık tespit edilmişken, elektroporasyon ve 10 dk sonrasında radyoterapi uygulanan grupta bu canlılık oranı %65,1 olarak hesaplanmıştır. Ehrlich asit tümörleri (EAT) üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, elektroporasyon tedavisini takip eden radyasyon tedavisinin kanser hücrelerinde çeşitli reaktif oksijen türlerini (ROS) ürettiği ve oluşan oksidatif stres ile hücre toksisitesinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu artışın hücre membranında daha fazla hasara neden olduğu tespit edilmiştir. Bu hücrelere uygulanan tedavinin 7. gününde elektroporasyon, radyasyon ve her ikisinin birlikte uygulandığı tedavi gruplarının ortalama tümör hacimleri tedavi öncesi boyutlarına göre sırasıyla %85, %80 ve %51 olarak gözlemlenmiştir (Shil ve ark., 2006).

Meme kanseri tedavisinde daha etkili bir sonuç alabilmek için artırılan kemoterapik ilaç dozları veya radyoterapötik ışın seviyeleri ECT+IR tedavi tekniği ile daha makul seviyelere çekilebilecektir. Böylelikle tedavilerin yan etkileri minimum seviyelere düşürülebilir. Daha az yan etkili ve daha kısa süreli bir tedaviyi mümkün hale getirebilmektedir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Meme kanser hücrelerine EP, MTX, MTX+EP (ECT), sadece 140 kV X-ışını (IR_140kV), sadece 500 kV X-ışını (IR_500kV), ECT +IR_140kV (ECT'den 10 dk sonra 140 kV X-ışını) ve ECT+IR_500kV (ECT'den 10 dk sonra 500 kV X-ışını) gibi farklı tedaviler uygulandı. ECT'de ise 100 μ s uzunluğunda, 800 V/cm şiddetinde 1 Hz tekrarlama frekansına sahip kare dalgalı 8 puls treni kullanıldı. MTT analiz yöntemi kullanılarak uygulanan tedavilerin etkinliği belirlendi. Tedaviden 24 saat sonraki kanser hücre canlılığı bakımından MTX, EP, IR_140kV, IR_500kV ve ECT tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Tüm tedavi gruplarının MCF-7 kanser hücre canlılığında (%) önemli bir azalma meydana gelmiştir ($p<0.05$). ECT kanser hücre canlılığını %58.78'e düşürerek bu tedaviler içerisinde en etkili tedavi olmuştur. Radyasyonun ECT tedavisi üzerindeki etkisini incelemek için ise ECT+IR_140kV ve ECT+IR_500kV grupları ECT grubu ile karşılaştırılmıştır. ECT grubuna kıyasla ECT'den sonra X-ışını uygulanan her iki gruptaki hücrelerin canlılığında önemli bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca ECT'den sonra 140 kV X-ışını uygulanan grupta MCF-7 hücre canlılığı %46.38'e düşerken, 500 kV X-ışını uygulanan grupta hücre canlılığı %35.89'a düşmüştür. Bu da ECT'den sonra uygulanan yüksek voltajdaki X-ışının daha fazla hücre inhibisyonuna neden olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, verilerimiz MCF-7 meme kanseri hücrelerinde standart kemoterapiye göre ECT tedavisi çok daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca ECT'den sonra uygulanan iyonize radyasyon, ECT tedavisinin etkinliğini önemli ölçüde artırmıştır.

5.2 Öneriler

Meme kanseri tedavisinde daha etkili bir sonuç alabilmek için artırılan kemoterapik ilaç dozları veya radyoterapötik ışın seviyeleri ECT+IR tedavi tekniği ile daha makul seviyelere çekilebilecektir. Böylece kanser hastalarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı kardiyositotoksisite, nefrotoksisite, mielosupresyon, nörotoksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal toksisite, mukozit ve alopesi gibi yan etkiler minimum seviyelere düşürülebilir. Daha az yan etkili ve daha kısa süreli bir tedavi mümkün hale getirilebilmektedir. ECT+IR tedavi tekniğini klinikte kullanımını sağlamak için farklı EP parametreleri ve farklı dozlardaki iyonize radyasyonla çok sayıda in-vivo ve in-vitro çalışma yapmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abolmaali, S.S., Tamaddon, A.M., Dinarvand, R. 2013. A review of therapeutic challenges and achievements of methotrexate delivery systems for treatment of cancer and rheumatoid arthritis, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 71 (5), 1115-1130.
- Aktepe, F., 2021, Meme Kanserinde Erken Tanı ve Önemi, <https://www.memorial.com.tr/hastaliklar/meme-kanseri-belirtileri-tanisi-ve-tedavi-yontemleri>[Erişim Tarihi: 04.12.2021].
- Alço, G., 2020, Radyoterapi nedir? Nasıl Uygulanır?, <https://www.florence.com.tr/radyoterapi-nedir>[Erişim Tarihi: 04.12.2021].
- Alkan, Ş.B., Rakıcıoğlu, N. 2021. Kanserin Önlenmesi ve Tedavisinde Polifenollerin Rolü, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8 (2), 372-379.
- Alkis, M.E. 2021. Effects of electroporation on cytotoxicity of 4-aminopyrimidin-2-(1H)-one based ligand and its Cobalt (II) and Ruthenium (II) complexes in MCF-7 cancer cells, *Dicle Tıp Dergisi*, 48 (3), 498-506.
- Alkis, M.E., Akdag, M.Z., Dasdag, S. 2021. Effects of Low-Intensity Microwave Radiation on Oxidant-Antioxidant Parameters and DNA Damage in the Liver of Rats, *Bioelectromagnetics*, 42 (1), 76-85.
- Alkis, M.E., Akdag, M.Z., Dasdag, S., Yegin, K., Akpolat, V. 2019a. Single-strand DNA breaks and oxidative changes in rat testes exposed to radiofrequency radiation emitted from cellular phones, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 33 (1), 1733-1740.
- Alkis, M.E., Bilgin, H.M., Akpolat, V., Dasdag, S., Yegin, K., Yavas, M.C., Akdag, M.Z. 2019b. Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain, *Electromagnetic biology and medicine*, 38 (1), 32-47.
- Alkış, M.E., Keleştemür, Ü., Alan, Y., Turan, N., Buldurun, K. 2021. Cobalt and ruthenium complexes with pyrimidine based schiff base: Synthesis, characterization, anticancer activities and electrochemotherapy efficiency, *Journal of Molecular Structure*, 1226, 129402.
- Apaydın, G. (2006), "65 ≤ Z ≤ 92 bölgesinde bazı elementlerin K ve L X-ışını floresans parametrelerinin ölçülmesi", Yüksek Lisans, *Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı*, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 14-22.
- Ardıç, Z. (2021), "Konya'da bir üniversite hastanesi çalışanlarında mesleki olarak iyonize radyasyon maruziyetinin oksidatif stres ve inflamasyon markırları üzerine etkileri", Yüksek Lisans, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, 36-38.
- Arslan, M., Yadigaroglu, T. (2017), "Anotlu, sabit imalatı, ışını tüpü tasarımı", 2016-2017 eöy Lisans Bitirme Tezi, İstanbul Üniversitesi, 89-90.

- Arslan, T. (2010), "X-Işınları ve Kullanım Alanları", Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 43.
- Aslan, O., Vural, H., Komurcu, S., Ozet, A. 2006. Effect of education on chemotherapy symptoms in cancer patients receiving chemotherapy, *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10 (1), 15-28.
- Atmaca, S. 2019, Meme Kanseri Hücre Dizisi Üzerinde MCF-7 Bisdemethoxycurcumin ve Methotrexate'ın Antiproliferatif ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 50-52.
- Aydıntuğ, S. 2004. Meme kanserinde erken tanı, *Sted*, 13 (6), 226-8.
- Aykaç, A. 2015. Radyasyon, http://docs.neu.edu.tr/staff/asli.aykac/Radyasyon2_38.pdf [Erişim Tarihi: 03.10.2021].
- Baykara, O. 2016. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar, *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5 (3), 154-165.
- Bayraktar, U. (2016), "Derin Öğrenme Tabanlı Kanserli Hücre Tespiti", Yüksek Lisans, Uludağ Üniversitesi, Bursa, 33-34.
- Bhattarai, D., Singh, S., Jang, Y., Hyeon Han, S., Lee, K., Choi, Y. 2016. An insight into drug repositioning for the development of novel anti-cancer drugs, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16 (19), 2156-2168.
- Calvet, C.Y., Famin, D., André, F.M., Mir, L.M. 2014. Electrochemotherapy with bleomycin induces hallmarks of immunogenic cell death in murine colon cancer cells, *Oncoimmunology*, 3 (4), e28131.
- Çemazar, M., Jarm, T., Miklavcîc, D., Lebar, A.M., Ihan A., Kopitar, N.A., Serša, G. 1998. Effect of Electric-Field Intensity on Electroporation and Electrosensitivity of Various Tumor-Cell Lines In Vitro, *Electro- and Magnetobiology*, 17(2), 263–272.
- Cencelj-Arnež, R., Novak, J., Ivancic, A.K., Bosnjak, M., Cemazar, M., Snoj, M. 2021. Radiotherapy-associated angiosarcoma in the breast reconstructed by autologous free-flap and treated with electrochemotherapy, *Radiology and Oncology*, 55 (1), 77.
- Challis, L. 2005. Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue, *Bioelectromagnetics*, 26 (S7), S98-S106.
- Chen, X., Ren, Z., Zhu, T., Zhang, X., Peng, Z., Xie, H., Zhou, L., Yin, S., Sun, J., Zheng, S. 2015. Electric ablation with irreversible electroporation (IRE) in vital hepatic structures and follow-up investigation, *Scientific reports*, 5 (1), 1-9.
- Comşa, Ş., Cimpean, A.M., Raica, M. 2015. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research, *Anticancer research*, 35 (6), 3147-3154.

- Coşkun, A. (2017), "Elektroporasyon Yöntemiyle Melanoma Tedavisinde Kullanılan Dakarbazinin Sitotoksitesinin Artırılması Üzerine Çalışmalar", Doktora, Biyofizik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Çağavi, E., Güzel, M. (2021), "Özgün metil jasmonat mimetiklerinin hücre canlılığı üzerine etkinliklerinin insan akciğer ve yumurtalık kanser hatlarında incelenmesi", Doktora Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 33-49.
- Çelik, F., Bektaş, H. 2020. Onkolojide Yeni Bir Tedavi Yöntemi: Elektrokemoterapi Uygulaması, *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2020, 17(2), 194-8.
- Çetinkaya, A. (2018), "1800 mhz radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılmış sıçanların ovaryum ve uterus dokularındaki p53 ekspresyon düzeylerinin araştırılması ve comet testi ile DNA hasarının belirlenmesi", *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 104 - 106.
- Çit, S. (2021), "Meme Kanseri Radyoterapisinde Hibrit Teknik Kullanılmasının Plan Kalitesine Etkisinin Araştırılması", Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Temel Onkoloji ABD, İstanbul Üniversitesi, 136.
- Demetçi, D. (2007), "Preparation and evaluation of polymer based microcarriers for hydrophobic anti-cancer drugs", Yüksek Lisans Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoteknoloji ABD Ankara, 123.
- Denzi, A., Strigari, L., Di Filippo, F., Botti, C., Di Filippo, S., Perracchio, L., Ronchetti, M., Cadossi, R., Liberti, M. 2015. Modeling the positioning of single needle electrodes for the treatment of breast cancer in a clinical case, *Biomedical engineering online*, 14 (3), 1-14.
- DeVita, V.T., Chu, E. 2008. A history of cancer chemotherapy, *Cancer research*, 68 (21), 8643-8653.
- Di Gennaro, P., Gerlini, G., Urso, C., Sestini, S., Brandani, P., Pimpinelli, N., Borgognoni, L. 2016. CD4+ FOXP3+ T regulatory cells decrease and CD3+ CD8+ T cells recruitment in TILs from melanoma metastases after electrochemotherapy, *Clinical & experimental metastasis*, 33 (8), 787-798.
- Dinç, N., 2020. Kemoterapi, <https://www.florence.com.tr/kemoterapi> [Erişim Tarihi: 2020].
- Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., Wahlström, C., Pooley, K.A., Parsons, M.T., Fortuno, C., Wang, Q. 2021. Breast Cancer Risk Genes-Association Analysis in More than 113,000 Women, *The New England journal of medicine*, 384 (5), 428-439.
- Dural, G. (2020), "Kemoterapi alan hastalara neuman sistemler modeli'ne göre verilen eğitim ve izlemin öz yeterlilik ve semptom kontrolüne etkisi", Yüksek Lisans, Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı, Malatya İnönü Üniversitesi, 88-89.

- Dutz, J.P., Ho, V.C. 1998. Immunosuppressive agents in dermatology: an update, *Dermatologic clinics*, 16 (2), 235-251.
- Dykstra, C., Salameh, T., Camarillo, I., Xiao, F., Sundararajan, R., 2010, Enhanced doxorubicin uptake in malignant breast cells using electrical pulses, *Proceedings of ESA annual meeting on electrostatics*, Citeseer, 1-8.
- Edhemovic, I., Breclj, E., Gasljevic, G., Marolt Music, M., Gorjup, V., Mali, B., Jarm, T., Kos, B., Pavliha, D., Grcar Kuzmanov, B. 2014. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases, *Journal of Surgical Oncology*, 110 (3), 320-327.
- Ekinci, M., İlem-Özdemir, D. 2021. İyonlaştırıcı Radyasyon ve Onkolitik Virüsler ile Kombine Tedavinin Etkileri, *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46 (1), 79-92.
- Eller, A., Schmid, A., Schmidt, J., May, M., Brand, M., Saake, M., Uder, M., Lell, M. 2015. Local control of perivascular malignant liver lesions using percutaneous irreversible electroporation: initial experiences, *Cardiovascular and interventional radiology*, 38 (1), 152-159.
- Elmalı, A. (2021), "Vitröz Humorde Radyoterapi ile İndüklenen Değişiklikler", Uzmanlık Tezi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara Hacettepe Üniversitesi, 115.
- Erdem, S.S., Yılmaz, M., Yıldırım, H., Mayda, A.S., Filiz, B., Durak, A.A., Şener, Ö. 2017. Düzce’de yaşayanların kanser ve kanser risk faktörleri hakkında bilgi düzeyi, *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7 (1), 1-10.
- Erdoğan, F. (2020), "Yüksek Radyoaktif Maddelerin Taşınmasında İş Sağlığı ve Güvenliği Uygulaması: Hata Ağacı Model Önerisi ile Risk Analizi", Yüksek Lisans, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 149.
- Erdoğan, M. 2017. İyonlaştırıcı Radyasyon ve Korunma Yöntemleri, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi, *Fen Dergisi*, 43 (2), 139-147.
- Ertem, G., Kalkım, A., Bulut, S., Sevil, Ü. 2009. Radyoterapi alan hastaların evde bakım gereksinimleri ve yaşam kaliteleri. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 2(2) 14-23.
- Ertürk, N.E., Taşcı, S. 2021. Kemoterapiye Bağlı Bulantı Kusmanın Yönetiminde Aromaterapi Uygulamaları, *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 24 (3), 373-380.
- Esmaceli, N., Friebe, M. 2019. Electrochemotherapy: a review of current status, alternative IGP approaches, and future perspectives, *Journal of Healthcare Engineering*, 2019.
- Esmekaya, M.A., Kayhan, H., Coskun, A., Canseven, A.G. 2016. Effects of cisplatin electrochemotherapy on human neuroblastoma cells, *The Journal of Membrane Biology*, 249 (5), 601-610.

- Fiorentzis, M., Sokolenko, E.A., Bechrakis, N.E., Ting, S., Schmid, K.W., Sak, A., Stuschke, M., Seitz, B., Berchner-Pfannschmidt, U. 2021. Electrochemotherapy with Bleomycin Enhances Radiosensitivity of Uveal Melanomas: First In Vitro Results in 3D Cultures of Primary Uveal Melanoma Cell Lines, *Cancers*, 13 (12), 3086.
- Gasljevic, G., Edhemovic, I., Cemazar, M., Breclj, E., Gadzijev, E.M., Music, M.M., Sersa, G. 2017. Histopathological findings in colorectal liver metastases after electrochemotherapy, *PLoS One*, 12 (7), e0180709.
- Geboers, B., Scheffer, H.J., Graybill, P.M., Ruars, A.H., Nieuwenhuizen, S., Puijk, R.S., van den Tol, P.M., Davalos, R.V., Rubinsky, B., de Gruijl, T.D. 2020. High-voltage electrical pulses in oncology: irreversible electroporation, electrochemotherapy, gene electrotransfer, electrofusion, and electroimmunotherapy, *Radiology*, 295 (2), 254-272.
- Gelband, H., Sloan, F.A. 2007. Cancer control opportunities in low-and middle-income countries, *Enstitu of Medicine*, Washington, 322.
- Gökharman, D.F., Aydın, S., Koşar, P.N. 2016. Radyasyon güvenliğinde mesleki olarak bilmemiz gerekenler, *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7 (2), 35-40.
- Guyton, A.C., 2019. 12. baskı, 1. cilt, Güven Kitabevi Matbaası, İstanbul, 321-324.
- HSGM, 2021. Kemoterapi, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tedavisi/kanser-tedavisi-nelerdir/kemoterapi.html>[Erişim Tarihi: 04.12.2021].
- Işık, A., Işılay, L., Erdemli, A.E., Akbay, C., Anafarta, K. 1997. Sıçan testisinde metotreksat'ın ışık ve elektron mikroskop düzeyinde etkileri, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 50 (3), 125-129.
- Jackson, S.P., Bartek, J. 2009. The DNA-damage response in human biology and disease, *Nature*, 461 (7267), 1071-1078.
- Karayurt, Ö., Ursavaş, F.E., Çömez, S., Bilik, Ö., Alıcıkuş, Z.A., Ertuğrul, N. 2021. Meme Kanseri Kadınlarında Radyoterapi Öncesi, Sırası ve Sonrası Deneyimlenen Semptomların ve Yaşam Kalitelerinin İncelenmesi, *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4 (1), 21-29.
- Kızılkaya, S. (2019), "Sakarya İli Toprak Örneklerinde U238, Th232 ve K40 Radyoaktivite Konsantrasyonlarının Belirlenmesi", Yüksek Lisans, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, 64.
- Kocaman, N., Çolakoğlu, N. 2013. Tekrarlayan Dozlarda Metotreksat Uygulamasının Sıçan Böbrek Dokusu Üzerine Etkileri, *Fırat Tıp Dergisi*, 18 (4), 198-202.
- Köklü, N. (2006), "Radyasyonun İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri ve Tıpta Uygulama Alanları", Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya Selçuk Üniversitesi, 85.

- Kranjc, S., Cemazar, M., Sersa, G., Scancar, J., Grabner, S. 2017. In vitro and in vivo evaluation of electrochemotherapy with trans-platinum analogue trans-[PtCl₂ (3-Hmpy) 2], *Radiology and Oncology*, 51 (3), 295.
- Kurulu, M.T.Y., 2021. Kemoterapi nedir? Nasıl Uygulanır? Yan Etkileri Nelerdir?, <https://www.memorial.com.tr/tedavi-yontemleri/kemoterapi>[Erişim Tarihi: 04.12.2021].
- Laurence Brunton, John Lazo, Parker, K., 2005, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 ed, 600.
- Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Wang, S., Chen, R., Sun, K., Zeng, H., Zhou, J., Wei, W. 2021. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020, *Cancer Communications*.
- Li, Y.-B., Gao, J.-L., Zhong, Z.-F., Hoi, P.-M., Lee, S.M.-Y., Wang, Y.-T. 2013. Bisdemethoxycurcumin suppresses MCF-7 cells proliferation by inducing ROS accumulation and modulating senescence-related pathways, *Pharmacological Reports*, 65 (3), 700-709.
- Liu, Y.-Q., Wang, X.-L., He, D.-H., Cheng, Y.-X. 2021. Protection against chemotherapy-and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals, *Phytomedicine*, 80, 153402.
- Lök, R. (2015), "Nükleer Radyasyonla Çalışmalarda İş Güvenliği", Yüksek Lisans, *Sosyal Bilimler Enstitüsü*, Gediz Üniversitesi, 30-54.
- Mali, B., Gorjup, V., Edhemovic, I., Breclj, E., Cemazar, M., Sersa, G., Strazisar, B., Miklavcic, D., Jarm, T. 2015. Electrochemotherapy of colorectal liver metastases-an observational study of its effects on the electrocardiogram, *Biomedical Engineering Online*, 14 (3), 1-17.
- Mansourian, M., Firoozabadi, S.M.P., Hassan, Z.M. 2018. Effect of Pulse-Modulated GSM-900 MHz Electromagnetic Field on the Electrochemotherapy Efficacy of 4T-1 Cells, *Iranian Journal of Medical Physics*, 15 (4).
- Mansourian, M., Firoozabadi, S.M.P., Shankayi, Z., Hassan, Z. 2013. Magnetic fields with frequency of 217 Hz can reduce cell apoptosis caused by electrochemotherapy, *Electromagnetic Biology and Medicine*, 32 (1), 70-78.
- Markel, H. 2014. Home run king Babe Ruth helped pioneer modern cancer treatment.
- Martínez-Reyes, I., Chandel, N.S. 2021. Cancer metabolism: looking forward, *Nature Reviews Cancer*, 21 (10), 669-680.
- Mukherjee, S., 2010. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer, 2(16), 100-183.

- Müjde, A.S. (2012), "Türkiyede Kullanımdaki Bazı Tekstil Ürünlerinin Radyasyon Azaltma Özelliklerinin Araştırılması", Yüksek Lisans, Fizik Anabilim Dalı, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, 49-55.
- Nakamura, H., Funahashi, J. 2013. Electroporation: past, present and future, *Development, growth & differentiation*, 55 (1), 15-19.
- NanoKnife, 2021. IRE Irreversible Electroporation, <https://www.nanoknife.com.tr/ire-nedir/>[Erişim Tarihi: 06.11.2021].
- Neal, R.E., Davalos, R.V. 2009. The feasibility of irreversible electroporation for the treatment of breast cancer and other heterogeneous systems, *Annals of Biomedical Engineering*, 37 (12), 2615.
- Özcan, A.G. 2007. Gen tedavisi ve biyogüvenlik. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 64(1), 35 - 50.
- Pekmezci, H., Başaran, B. 2021. Kanser Hastalarının Beslenme Alışkanlıkları, *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*, 13 (2), 386-95.
- Plaschke, C.C., Bertino, G., McCaul, J.A., Grau, J.J., de Bree, R., Sersa, G., Occhini, A., Groselj, A., Langdon, C., Heuveling, D.A. 2017. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results from the treatment of mucosal cancers, *European Journal of Cancer*, 87, 172-181.
- Probst, U., Fuhrmann, I., Beyer, L., Wiggermann, P. 2018. Electrochemotherapy as a new modality in interventional oncology: a review, *Technology in cancer research & treatment*, 17, 1533033818785329.
- Raeisi, E., Aghamiri, S.M.R., Bandi, A., Rahmatpour, N., Firoozabadi, S.M., Kafi-Abad, S.A., Mir, L.M. 2012. The antitumor efficiency of combined electrochemotherapy and single dose irradiation on a breast cancer tumor model, *Radiology and Oncology*, 46 (3), 226.
- Ramos, A., Suzuki, D.O.H., Marques, J.L.B. 2004. Numerical simulation of electroporation in spherical cells, *Artificial Organs*, 28 (4), 357-361.
- Rezaee, Z., Yadollahpour, A., Bayati, V. 2018. Single intense microsecond electric pulse induces radiosensitization to ionizing radiation: Effects of time intervals between electric pulse and ionizing irradiation, *Frontiers in Oncology*, 8, 418.
- Sağlık Bakanlığı, T.H.G.M. 2021. Türkiye Onkoloji Hizmetleri Yeniden Yapılanma Programı.
- Santra, T.S., Wang, P.-C., Tseng, F.G. 2013. Electroporation based drug delivery and its applications, *Advances in Micro/Nano Electromechanical Systems and Fabrication Technologies*, 61-98.
- Savic, L., Chapiro, J., Hamm, B., Gebauer, B., Colletini, F., 2016. Irreversible electroporation in interventional oncology: where we stand and where we go, *RöFo-Fortschritte auf*

dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, © Georg Thieme Verlag KG, 735-745.

- Sawyers, C.L., Abate-Shen, C., Anderson, K.C., Barker, A., Baselga, J., Berger, N.A., Foti, M., Jemal, A., Lawrence, T.S., Li, C.I. 2013. AACR cancer progress report 2013, *Clinical Cancer Research*, 19 (20 Supplement), S1-S98.
- Sersa, G., Bosnjak, M., Cemazar, M., Heller, R. 2017. Preclinical studies on electrochemotherapy, *Handbook of Electroporation*. Miklavčič D: Springer International Publishing, 2153-2169.
- Sersa, G., Krzic, M., Sentjurc, M., Ivanusa, T., Beravs, K., Kotnik, V., Coer, A., Swartz, H., Cemazar, M. 2002. Reduced blood flow and oxygenation in SA-1 tumours after electrochemotherapy with cisplatin, *British Journal of Cancer*, 87 (9), 1047-1054.
- Seyrek, E. (2007), "Radyoizotopların üretimi ve radyoterapide kullanılması", Lisans Tezi, Ankara Gazi Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, 109.
- Shil, P., Vidyasagar, P., Sanghvi, S., Mishra, K. 2006. Enhancement of cytotoxic effects of radiation and drug by electroporation in cancer cells: in vitro and in vivo studies, *BARC Newslett*, 273, 167-71.
- Soule, H., Vazquez, J., Long, A., Albert, S., Brennan, M. 1973. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma, *Journal of the national cancer institute*, 51 (5), 1409-1416.
- Stefi, A.L., Margaritis, L.H., Skouroliahou, A.S., Vassilacopoulou, D. 2019. Mobile phone electromagnetic radiation affects amyloid precursor protein and α -synuclein metabolism in SH-SY5Y cells, , 26 (3-4), 203-212.
- Pathophysiology*
- Sundararajan, R., Giri, P., Madhivanan, S., Ramesh, A., Kishore, N., Manjunatha, M., Camarillo, I.G. 2021. Cisplatin-based Electrochemotherapy Significantly Downregulates Key Heat Shock Proteins in MDA-MB-231-Human Triple-Negative Breast Cancer Cells, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1-12.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. 2021. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: a cancer journal for clinicians*, 71 (3), 209-249.
- Suzuki, D.O., Marques, C.M., Rangel, M.M. 2016. Conductive gel increases the small tumor treatment with electrochemotherapy using needle electrodes, *Artificial Organs*, 40 (7), 705-711.
- Sürücü, A.M., Subaşı, S. 2021. Nanomateryallerin Kompozit Malzemelerin Radyasyon Zırlama Özelliklerine Etkisinin İncelenmesi, *El-Cezeri Journal of Science and Engineering*, 8 (1), 182-194.
- Tokatlı, F. 2008. Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapi Kemoterapi Etkileşimi, *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 4 (2).

- TRKD, 2021. İyonlaştırıcı Radyasyon, <https://www.trkd.org.tr/yararli-bilgiler/iyonlastirici-radyasyon>[Erişim Tarihi: 03.11.2021].
- WCRF, W.c.r.f., 2019. <https://www.wcrf.org/dietand-cancer/cancer-trends/data-cancer-frequency-country>. [Erişim Tarihi: 12.12.2021].
- Yadollahpour, A., Rezaee, Z., Bayati, V., Birgani, M.J.T., Dehbashi, F.N. 2018. Radiotherapy enhancement with electroporation in human intestinal colon cancer HT-29 Cells, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19 (5), 1259.
- Yarmush, M.L., Golberg, A., Serša, G., Kotnik, T., Miklavčič, D. 2014. Electroporation-based technologies for medicine: principles, applications, and challenges, *Annual review of biomedical engineering*, 16, 295-320.
- Yavaş, A. (2013), "Farklı Organlara Metastaz Yapmış Meme Kanseri Hücrelerinin Kemoterapötiklere Duyarlılığının Araştırılması", Yüksek Lisans, Akdeniz Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 32-38.
- Yıldız, A. (2018), "Baz İstasyonları ve Cep Telefonlarının İnsan Sağlığı Üzerine Etkilerinin İş Sağlığı ve Güvenliği Temelinde Analizi", Yüksek Lisans, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, 1-53.
- Yörük, M. (2021), "Diosmetinin Kolorektal Kanseri Hücrelerinde (HCT 116) Antikarsinojenik Etkisinin Araştırılması", Doktora Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 1-66.
- Yüce, S. 2016. Düşük Doz Radyasyona Mesleki Olarak Maruz Kalmanın Genotoksikolojik Açısından Değerlendirilmesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 78.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Burcu BÜTE
Uyruğu :
Doğum Yeri ve Tarihi :
Telefon :
Faks :
e-mail :

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	:	
Üniversite	:	
Yüksek Lisans	:	
Doktora	: -	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
-----	-------	--------

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER