



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ

[Doktora Tezi]

**EPIGALLOKATEŞİN GALLAT'IN ISHIKAWA ENDOMETRİYAL
KANSER HÜCRELERİNDEKİ APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tuğba KOÇ
ORCID: 0009-0009-0124-940X

Danışman
Prof. Dr. Gökhan CÜCE
ORCID: 0000-0003-1781-5292

Konya – 2025

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında sevgi, sabır, bilgi, tecrübe ve özveriyle desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve abime teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sürecinde destek ve çalışmama sağladığı katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Gökhan Cüce'ye ve bu eğitim süresi boyunca birlikte olduğum sevgili hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tuğba KOÇ

Mayıs/2025

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uterus	4
2.1.1. Uterus anatomisi.....	4
2.2.2.Uterus ebriyolojisi	6
2.1.3. Uterus histolojisi	8
2.2. Endometriyum Kanseri	15
2.3. Ishikawa Hücreleri	18
2.4. Epigallokateşin Gallat	19
2.4.1. Epigallokateşin gallat ve kanser	20
2.5. Apoptozis	23
2.5.1. Apoptozis tarihçesi.....	23
2.5.2. Apoptozisin görüldüğü durumlar	23
2.5.3. Apoptozisteki morfolojik ve biyokimyasal değişimler	26
2.5.4. Apoptozis mekanizmaları.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Gereç	33
3.1.1. Kullanılan maddeler ve antikorlar.....	33
3.1.2. Kullanılan cihazlar ve gereçler.....	33
3.2. Yöntem	34
3.2.1. Hücre kültürü ve MTT analizi.....	34
3.1.2. İmmünohistokimyasal boyama	35
3.2.3. Tunel boyama	36
3.2.4. İmmünofloresan boyama.....	37
3.2.5. Yara iyileşme testi.....	37
3.2.6. Biyokimyasal analizler	37
4.BULGULAR	39

4.1. Hücre Canlılığı ve MTT Analizi	39
4.2. İmmünohistokimyasal Boyama	41
4.3. Tunel Boyama	46
4.4. İmmünofloresan Boyama	47
4.5. Yara İyileşme Testi	50
4.6. Biyokimyasal Analizler	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
6.1. Sonuç	59
6.2. Öneriler	59
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	69
8.1. EK 1 Etik Kurul Kararı	69

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji** Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi **TUĞBA KOÇ**' un "**Epigallocateşin Gallat'ın Ishikawa Endometriyal Kanser Hücrelerindeki Apoptozis Üzerine Etkileri**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 30.05.2025

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Gökhan Cüce Necmettin Erbakan Üniversitesi
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Sabiha Serpil Kalkan Necmettin Erbakan Üniversitesi
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hacı Hasan ESEN Necmettin Erbakan Üniversitesi
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Duygu DURSUNOĞLU Selçuk Üniversitesi
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL Selçuk Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 04/06/2025 tarih ve 13/18 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL
Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

“*Epigallocateşin Gallat’ın Ishikawa Endometriyal Kanser Hücrelerindeki Apoptozis Üzerine Etkileri*” başlıklı tez çalışmamın toplam **62** sayfalık kısmına ilişkin, **16.06.2025** tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%11** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%20) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

16.06.2025

Tuğba KOÇ

Prof. Dr. Gökhan CÜCE

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

30.05.2025

Tuğba KOÇ

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

Ca⁺²: Kalsiyum iyonu

cm: Santimetre

gr: Gram

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

Mg⁺²: Magnezyum iyonu

ml: Mililitre

mm: Milimetre

rpm: Revolutions per Minute

°C: Santigrat derece

%: Yüzde

µl: Mikrolitre

µM: Mikromolar

KISALTMALAR

AHM: Anti Müllerian Hormon

AIF: Apoptoz İndükleyici Faktör

AMP: Adenozin Monofosfat

AMPK: Adenozin Monofasfat ile aktifleştirilen Protein Kinaz

Apaf-1: Apoptotik protease activating faktör

ATP: Adenozin Trifosfat

Bcl-2: B-cell lymphoma gene-2

BSO: Bilateral Salpingo-Ooferektomi

CAD: Caspase-Activated Deoxyribonuclease

CSF: Koloni Uyarıcı Faktör

DAPI: 4-6-Diamidino-2-Phenylindole-2 HCl

dATP: Deoksiadenozin Trifosfat

DED: Death Domain

DISC: Death-İnducing Signaling Complex

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DNase: Deoksiribonuklease

EA: Endometrityal Adenokarsinom

EC: Epikateşin

ECG: Epikateşin-3-Gallat

EGC: Epigallokateşin

EGCG: Epigallokateşin Gallat/Epigallokateşin-3-Gallat

EK: Endometriyal Karsinom

Endo G: Endonükleaz G

ER: Östrojen Reseptörü

ER: Endoplazmik Retikulum

FADD: Fas Associated Death Domain

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

HCV: Hepatit C Virüs

H&E: Hematoksilen-Eozin

HIV-1: Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

IARC: International Agency for Research on Cancer/Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı

ICAD: İnhibitör of Caspase-Activated Deoxyribonuclease

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-2: İnterlökin-2

kB: Koppa B

LH: Luteinizan Hormon

mTOR: Rapomisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi

MIS: Müllarian İnhibe Edici Madde

miRNA: mikroRNA

NF: Nükleer Faktör

NGF: Nöron Büyüme Faktörü

P53: Tumor Protein 53

PCD: Programmed Cell Death/Programlı Hücre Ölümü

PI3K: Fosfotidilinosid 3-kinaz

PR: Progesteron Reseptörü

PTEN: Proto-onkogen Rasisupressör Tümör Geni

RIP: Reseptör İnteraktif Protein

RNS: Nitrojen Reaktif Türleri

ROS: Oksijen Reaktif Türleri

SİS: Salin İnfüzyon Sonografi

SRX: Sex-determining Region on Y

TAH: Total Abdominal Histerektomi

TAS: Toplam Antioksidan Seviyesi

TBF: Testis Belirleyici Faktör

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TRADD: TNFR-1 Associated Death Domain

TVU: Transvajinal Ultrasonografi

UV: Ultraviyole

WHO: World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2. 1. Menstrual Siklusun Özeti (Mescher, 2019)	14
Tablo 2. 2. Hastalıklarda Apoptozisin Rolü (Fadeel ve ark., 1999).....	25
Tablo 2. 3. Apoptozis Ve Nekrozis Arasındaki Farklar (Dinçel ve Kul, 2016).....	31
Tablo 3. 1. İmmünohistokimyasal Boyama Basamakları.....	36
Tablo 4. 1. Bax İmmünohistokimyasal Boyamasının İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05).....	41
Tablo 4. 2. Bcl-2 İmmünohistokimyasal Boyamasının İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05).....	43
Tablo 4. 3. P53 İmmünohistokimyasal Boyamasının İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05).....	44
Tablo 4. 4. TUNEL Boyamasının İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05)	46
Tablo 4. 5. Hücre Medyumundaki Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması (*: P<0,05)	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2. 1. Dişi genital sisteminin iç ve dış genital organlarının şematik çizimi (Yıldırım, 2021).....	3
Şekil 2. 2. Dişi genital sisteminin iç genital organlarının şematik çizimi (Ross ve Pawlina, 2014).....	4
Şekil 2. 3. Uterus duvarı. E: Endometriyum (Proliferasyon Fazı), M: Miyometriyum, P: Perimetriyum.....	11
Şekil 2. 4. Uterus duvarı. E: Endometriyum (Sekresyon Fazı), M: Miyometriyum, P: Perimetriyum.....	13
Şekil 2. 5. Epigallaokateşin Gallat'ın kimyasal formülü 1. resimde (Yang ve ark., 2000), Epigallokateşin Gallat'ın kaynaklarından biri olan Camelia sinensis (çay bitkisi) 2. resimde gösterilmektedir.....	20
Şekil 2. 6. Apoptozisin ekstrensek ve intrensik yolları (Wong, 2011).....	30
Şekil 4. 1. Ishikawa hücrelerinde Epigallokateşin gallatın 24 saatlik dozunun MTT test sonuçları.....	39
Şekil 4. 2. Ishikawa hücrelerinde, Epigallokateşin gallatın 48 saatlik dozunun MTT test sonuçları	40
Şekil 4. 3. Ishikawa hücrelerinde, Epigallokateşin gallatın 72 saatlik dozunun MTT test sonuçları	40
Şekil 4. 4. Ishikawa hücrelerine uygulanan Epigallokateşin gallatın farklı konsantrasyon ve zaman dilimlerindeki MTT testi sonuçları	41
Şekil 4. 5 İmmünohistokimyasal boyama Bax kontrol grubu (X20)	42
Şekil 4. 6. İmmünohistokimyasal boyama Bax Epigallokateşin gallat grubu (X20)	42
Şekil 4. 7. İmmünohistokimyasal boyama Bcl-2 kontrol grubu (X20).....	43
Şekil 4. 8. İmmünohistokimyasal boyama Bcl-2 Epigallokateşin gallat grubu (X20).....	44
Şekil 4. 9. İmmünohistokimyasal boyama P53 kontrol grubu (X20).....	45
Şekil 4. 10. İmmünohistokimyasal boyama P53 Epigallokateşin gallat grubu (X20)	45
Şekil 4. 11. Kontrol grubu TUNEL boyaması, sarı oklar TUNEL pozitif hücreler (X20)	46
Şekil 4. 12. Epigallokateşin gallat grubu TUNEL boyaması, sarı oklar TUNEL pozitif hücreler (X20)	47
Şekil 4. 13. Kontrol grubu DAPI immünofloresan boyaması (X20)	47

Şekil 4. 14. Epigallokateşin gallat grubu DAPI immünofloresan boyaması, kırmızı oklar apoptotik çekirdekler (X20)	48
Şekil 4. 15. Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücrelerin sayımı Image J yazılımı kullanılarak yapıldı (X20)	48
Şekil 4. 16. Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücreler a. Kontrol grubu, b. Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grup	49
Şekil 4. 17. Yara iyileşme testi (X4)	50

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Histoloji ve Embriyoloji

[Doktora Tezi]

EPİGALLOKATEŞİN GALLAT'IN ISHIKAWA ENDOMETRİYAL KANSER HÜCRELERİNDEKİ APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİLERİ

Tuğba KOÇ

Konya-2025

Bütün dünyada ölüm sebeplerinin başlıcaları arasında kanser yer almaktadır. Kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignite olan endometriyum kanseri, genç yaşlarda bile artan morbiditeye sahiptir. Bunun yanı sıra yayılma ve ilerleme mekanizması hala araştırılmaya muhtaçtır. Bu sebeple endometriyum kanserinin tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilebilmesi amacıyla yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermekte ve elde edilen veriler önem kazanmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; bitkisel kaynaklı besinlerin ve bu besinlerin aktif bileşenlerinin, kanser tedavilerine ek olarak kullanımı ve kansere karşı etkileri üzerine yeni yaklaşım arayışları artmıştır. Epigallokateşin gallat anti-kanser, antioksidan vb. etkileri olan bir polifenoldür. Bu sebeple Epigallokateşin gallatın anti-kanser etkisinin moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Epigallokateşin Gallat (EGCG)'ın Ishikawa hücreleri üzerindeki etkileri kapsamlı analizlerle değerlendirilmiştir. Epigallokateşin gallatın sitotoksik etkisinin değerlendirildiği MTT testi sonucunda; Epigallokateşin gallatın IC50 dozu belirlenmiş ve sonraki deneylerde bu doz kullanılmıştır. Epigallokateşin gallatın IC50 dozunda hücre canlılığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal boyamada; IC50 dozu uygulanan grupta Bax ve P53 ekspresyonunda anlamlı bir artış, Bel-2 ekspresyonunda ise anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bu durum; Epigallokateşin gallatın pro-apoptotik etkisini ortaya koymaktadır.

DAPI ile yapılan immünofloresan boyamada; Epigallokateşin gallatın IC50 dozunun uygulandığı grupta boyanan hücre çekirdeklerinin sayısında, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Yara iyileşme (wound healing) testi sonuçları, Epigallokateşin gallatın hücre göçünü belirgin şekilde inhibe ettiğini ortaya koymuştur. TUNEL boyaması sonuçlarına göre; pozitif boyanan hücre sayısı, Epigallokateşin gallatın IC50 dozu grubunda anlamlı bir artış göstererek Epigallokateşin gallatın apoptoz indükleyici etkisini desteklemiştir. Biyokimyasal analizlerde; Epigallokateşin gallat uygulamasının Total Antioksidan Seviyesi (TAS)'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artırdığı ($p<0,05$) görülmüş ancak sodyum, potasyum ve klorür gibi elektrolit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızda; insan endometriyal hücre hattı olan Ishikawa hücrelerinde Epigallokateşin gallatın antioksidan etki gösterdiği, apoptozisi indüklediği, hücre proliferasyonunu baskıladığı ve hücre göçünü azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlar; Epigallokateşin gallatın endometriyum kanser tedavisi için umut verici bir yaklaşım olma ihtimalini güçlendirmektedir. Epigallokateşin gallat ile daha fazla çalışma yapılması; endometriyum kanser tedavisinde yeni yaklaşımların elde edilebilmesinde ve klinik açıdan da anlamlı bilgi birikimi sağlanmasında etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Uterus, Endometriyum Kanseri, Ishikawa, Epigallokateşin Gallat, Apoptozis.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Histology and Embryology
Histology and Embryology

[Doctoral Thesis]

EFFECTS OF EPIGALLOCATECHIN GALLATE ON APOPTOSIS IN ISHIKAWA ENDOMETRIAL CANCER CELLS

Tuğba KOÇ

Konya-2025

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Endometrial cancer, the most common gynecologic malignancy in women, has increasing morbidity even in young individuals. Additionally, its mechanisms of spread and progression still require further research. Consequently, studies aimed at developing new approaches for the diagnosis and treatment of endometrial cancer have increased in recent years, and the data obtained are becoming increasingly important.

Recent studies have explored new approaches to the use of plant-based foods and their active compounds as complementary treatments for cancer. Epigallocatechin gallate (EGCG) is a polyphenol with anti-cancer, antioxidant, and various other effects. Therefore, extensive research has been conducted to elucidate the molecular mechanism of EGCG's anti-cancer properties.

The effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) on Ishikawa cells have been evaluated through comprehensive analyses. In the MTT assay, which assesses the cytotoxic effect of EGCG, the IC50 dose was determined, and subsequent experiments were conducted using this dose. The results indicated a significant decrease in cell viability at the IC50 dose. Immunohistochemical staining revealed a significant increase in Bax and P53 expression and a notable decrease in Bcl-2 expression in the IC50 dose group, demonstrating the pro-apoptotic effect of EGCG.

In immunofluorescence staining with DAPI, a statistically significant decrease in the number of stained cell nuclei was observed in the IC50 dose group compared to the control group. The wound healing assay results showed that EGCG significantly inhibited cell migration. According to the TUNEL assay results, the number of positively stained cells showed a significant increase in the IC50 dose group, supporting the pro-apoptotic effects of Epigallocatechin gallate. Biochemical analyses revealed that EGCG treatment significantly increased the Total Antioxidant Status (TAS) compared to the control group ($p < 0.05$), but no statistically significant changes were observed in sodium, potassium, or chloride levels.

In this study, EGCG exhibited antioxidant properties, induced apoptosis, suppressed cell proliferation, and reduced cell migration in the human endometrial cancer cell line Ishikawa. These findings reinforce the potential of EGCG as a promising therapeutic approach for endometrial cancer treatment. Further research on EGCG could contribute to new treatment strategies and provide clinically meaningful insights into endometrial cancer therapy.

Keywords: Uterus, Endometrial Cancer, Ishikawa, Epigallocatechin Gallate, Apoptosis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde görülen başlıca ölüm sebeplerinden biridir. Dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserler; meme, akciğer, kolorektal, serviks uteri, tiroid ve korpus uteri olduğu uluslararası kanser araştırmaları ajansı GLOBOCAN 2022 yılı kanser istatistiklerinde açıklanmıştır. Endometriyum kanseri, korpus uteri kanserleri arasında yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde en yaygın görülen jinekolojik malignite olan endometriyum kanserinin yaş insidansı, vakaların çoğunun menapoz sonrası 50 yaş ve üzeri kadınlarda olmasının yanı sıra genç yaşlarda da artan morbidite görülmektedir. Bu sebeple endometriyum kanserinin tanı, tedavi ve takibi süreciyle ilgili yeni yaklaşımlar bulunmasına yönelik yapılan çalışmalarda önemli bir artış görülmektedir (Amant ve ark., 2005; GLOBOCAN 2022, t.y.; Sung ve ark., 2021).

Günümüzde kanser ile ilgili yapılan çalışmalar artış göstermekte, bu sebeple de kanser için ilaç geliştirmek ve etkilerini saptamak amacıyla yapılan hücre kültürü çalışmaları önem taşımaktadır (Lacroix, 2008). Hücre kültürü; in vivo ortamlardan yani doğal ortamlarından izole edilen hücrelerin, yaşatılıp, büyütülüp, çoğaltılmasına uygun in vitro ortamda yani yapay ortamda geliştirilmesidir. Hücre kültürü; canlı hayvan deneylerine alternatif olarak, biyomedikal çalışmaların farklı birçok alanında kullanılması ve geliştirilmesi yönünden büyük potansiyel taşımaktadır. İn vivo deneylerde olduğu gibi hastalık türlerinin oluşturularak ilaç denemelerinin yapılması ve ilaçların sebep olduğu fizyo-patolojik cevapların incelenmesi sağlanmaktadır (Brodaczewska ve ark., 2016; Hudu ve ark., 2016). Sıcaklık, PH, CO₂, O₂, basınç vb. fiziko-kimyasal şartların hücre kültürü ortamında kontrol edilebilmesi ve yapılan çalışmaların tekrar edilebilmesinden dolayı avantajlıdır. Böylece hücre kültürü hem normal hem de kanserli hücrelerde çalışılabilmesine, hücre davranışlarının doğrudan analizinin yapılmasına imkan tanımaktadır (Duruel ve ark., 2021; Yüncü, 2016).

Epigallokateşin gallat (EGCG); dünya genelinde en çok tüketilen *Camelia sinensis* bitkisinin yapraklarından üretilen yeşil çayın, 1/3'ünü oluşturan kateşinlerin yeşil çaydaki ana polifenolik bileşenidir (Fujita ve ark., 1989; Naganuma ve ark., 2009; Wang ve ark., 2020). Güçlü anti-kanser ve antioksidan etkilerinin olması, Epigallokateşin gallatın son yıllarda yapılan çalışmalarda kullanımının artmasında etkili olmuştur. Çok sayıda in vivo ve in vitro ortamlarda Epigallokateşin gallatın farklı kanser türleriyle çalışmalar yapılmış, Epigallokateşin gallatın proliferasyon ve metastazı inhibe edebildiği sonucuna ulaşılmış ve farklı apoptozis yollarını indüklediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda; Epigallokateşin

gallatın kanserli hücrelerin apoptozisle hücre ölümünü indüklerken, normal hücreleri etkilemediği gösterilmektedir (Adhami ve ark., 2004; Chen ve ark., 1998; Kumazoe ve ark., 2015; Zhu ve ark., 2007).

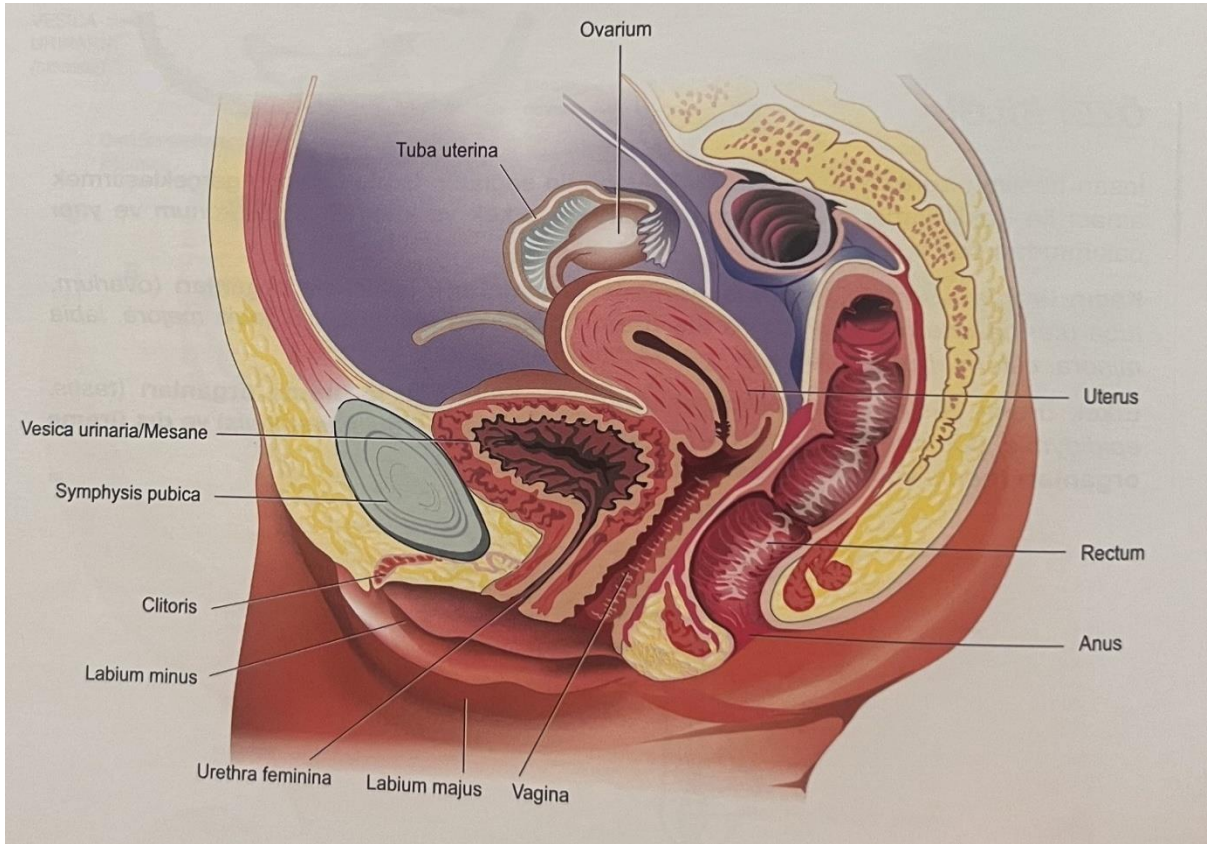
Apoptozis; dokuda homeostatik dengeyi sağlayan programlanmış bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Canlıda hem fizyolojik hem de patolojik bir süreci ifade etmektedir (Khan ve ark., 2008). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, apoptozisle gerçekleşen hücre ölümlerindeki dengenin bozulması durumunda oluşan hastalıklar gösterilmiştir. Apoptozisin artış gösterdiği durumlarda; hematolojik bozukluklar, toksinlere bağlı hastalıklar, bakteriyal ve viral enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, iskemik yaralanma vb. hastalıklar oluşurken azalış gösterdiği durumlarda ise; kanser, premaling hastalıklar, otoimmün bozukluklar, viral enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar vb. hastalıkların meydana geldiği görülmüştür (Alayev ve ark., 2015). Karmaşık bir mekanizmaya sahip olan apoptozisin; kanserin kontrol altına alınması ve tedavi için yeni yaklaşımların geliştirilebilmesi sebebiyle, kanserin ya da tedavi edici ajanların etkilediği sinyal yollarının araştırılması büyük öneme sahiptir (Alayev ve ark., 2015; Chen ve ark., 2024; Yu ve ark., 2004).

Çalışmamızın amacı; insan endometriyum kanser hücre hattı olan Ishikawa hücrelerine Epigallokateşin gallat uygulayarak, dozlara ve zamana bağımlı olarak Epigallokateşin gallatın Ishikawa hücrelerinde apoptozis yönünden etkisini araştırmaktır. Çalışmamız, yeni yapılacak olan çalışmalara ışık tutmasının yanı sıra endometriyum kanserinde Epigallokateşin gallatın tedavi ve tedaviyi destekleyici ajan olarak kullanılmasındaki etkisinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Dişi genital sistemi; oogenezele dişi gametlerin oluştuğu, fertilizasyon ile oluşan zigotun gelişimine uygun ortamın sağlandığı çok yönlü bir sistemdir. Bu sistemde salgılanan östrojen hormonunun etkisi sadece üreme sisteminde değil farklı doku ve organ yapılarını da etkilemesinden dolayı, dişi genital sistemini yalnızca üreme sistemi olarak değerlendirmemek gereklidir.

Dişi genital sistemi organları; iç (internal) genital organlar ve dış (eksternal) genital organlar olarak ikiye ayrılır. İç genital organlar; bir çift ovaryum, bir çift tuba uterina (oviduk/fallop tüpü), uterus ve vajinadan oluşmaktadır. Dış genital organlar; mons pubis, labia majör, labia minör, klitoris, vestibül, vajina açıklığı, himen ve dış üretra ağzından oluşmaktadır. Dişi genital sistemin iç ve dış genital organlarının şematik çizimi şekil 2.1.'de gösterilmiştir. Yenidoğan bebeğin beslenmesini sağlayan meme bezleri, deri eklerinden olmasına rağmen fonksiyon yönünden dişi genital sistemi elemanlarının içerisinde yer almaktadır (Eşrefoğlu, 2021; Ross ve Pawlina, 2014).



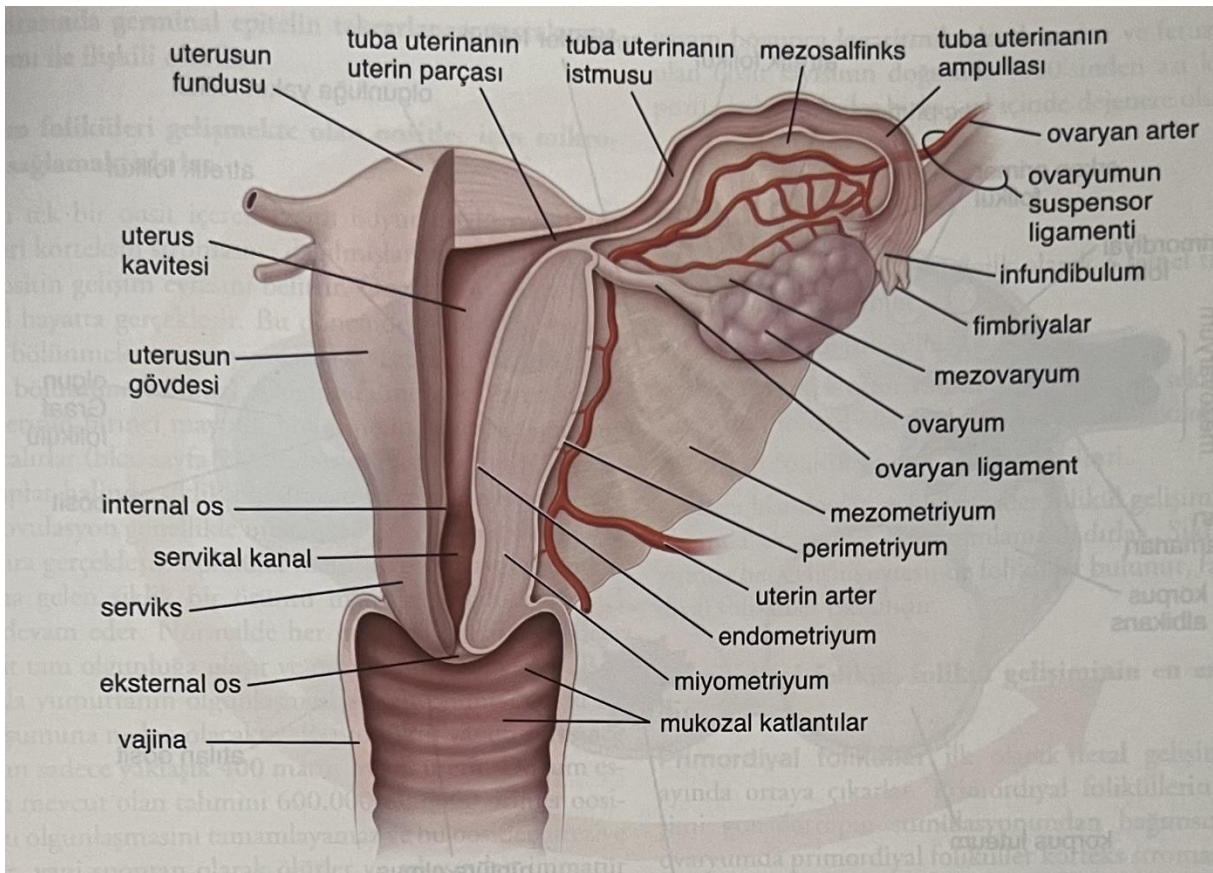
Şekil 2. 1. Dişi genital sisteminin iç ve dış genital organlarının şematik çizimi (Yıldırım, 2021).

2.1. Uterus

2.1.1. Uterus anatomisi

Uterus (metra, rahim, döl yatağı); pelvis boşluğunda, ön kısmında mesane, arka kısmında rektum, alt kısmında vajina olacak şekilde konumlanmıştır. İçi boş, kalın müsküler duvarları olan bir organdır. Ön kısmından arka kısmına doğru basık, ters şekilde duran bir armuda benzeyen fundus denilen uterusun üst kısmının iki tarafında, tuba uterinaların giriş kısmı olan ostium uterinum tuba uterina bulunur. Cervix denilen alt kısmı da vajina ile devam eder. Uterusun şematik çizimi şekil 2.2.'de gösterilmiştir. Uterusun uzunluğu 6-7cm, alt kısmının genişliği 4cm, üst kısmının genişliği 2,5cm, kalınlığı 2,5cm ve ağırlığı ise 40-45gr'dır. Uterusun büyüklüğü ve genişliği hamilelik sürecinde büyük ölçüde artar. Döllenen yumurtadan olgun formuna ulaşmaya kadar izlediği değişimin ve gelişimin gerçekleştiği uterus, bu ontogenetik evrim sürecinde insanın yavrusunun beslenmesini ve doğmasını sağlar (Snell, 2004; Şahin, 2023; Yıldırım, 2004)

Betimsel amaçlar için uterus; fundus uteri, corpus uteri, istmus uteri ve cervix uteri olmak üzere dörde ayrılır (Yıldırım, 2020).



Şekil 2. 2. Dişi genital sisteminin iç genital organlarının şematik çizimi (Ross ve Pawlina, 2014)

Fundus uteri: Tuba uterinaların açıldığı bölümün üst kısmında yer alır.

Corpus uteri: Uterusun yaklaşık 2/3'ünü oluşturan, fundus uteri dışında kalan uterusun üst geniş bölümüdür. Corpus uterinin içerisinde cavitas uteri denilen, embriyonun yerleşip gelişeceği bir boşluk bulunur.

Isthmus uteri: Corpus uteri ile cervix uteri arasında kalan 1cm'lik dar kısımdır.

Cervix uteri: İsthmus uteri ile vajina arasındaki uterusun yaklaşık 1/3'ünü oluşturan alt kısımdır. Cervix uterinin mukozasında, vajinal salgının oluşumunu sağlayan glandulae cervicales (gll. cervicales) yer alır. Cervix uterinin pars vaginalis denilen vajina içerisinde uzanan kısmı, orificium externum (external os) ile vajina lümenine açılır. Pars supravaginalis; pars vaginalisin daha üst kısmına denir ve orificium internum (internal os) ile uterus lümenine açılır. Uterusun farklı konumları da olmasına rağmen normal konumu anteversiyon ve antefleksiyondur. Corpus uterinin cervix uteri ile yaptığı, açıklığı öne doğru bakan 100-170 derecelik açıya antefleksiyon ve uterusun vajina ile yaptığı, açıklığı öne doğru bakan 90-110 derecelik açıya anteversiyon denir. Arka kısımda uterusla rectum arasında bulunan excavatio recto-uterina (Douglas çıkmazı) denilen derin periton çıkmazı, ön kısımda ise uterusla mesane arasında bulunan excavatio vesico-uterina denilen periton çıkmazı bulunur (Atasever, 2019; Özbağ, 2023; Snell, 2004; Yıldırım, 2020).

Uterusun normal konumunda bulunmasını ve normal komşu organlara ve pelvise bağlanmasını sağlayan, uterus ligamentleri vardır. Uterus ligamentum latum uteri (lig. latum uteri) denilen periton kısmıyla sarılıdır. Lig. latum uterinin; uterusu yakın büyük kısmına mesometrium, tuba uterinaya yakın kısmına mesosalpinx, ovaryuma yakın arka kısmına mesovarium olarak adlandırılır. Parametrium denilen bağ dokusu, lig. latum uterin iki yaprağının arasında yerleşiktir. Lig. teres uteri, lig. pubocervicale, lig. cardinale (lig. Transversum cervicis-Mackenrodt bağı), lig. sacrocervicale, lig. rectouterinum diğer ligamentlerdir. Uterusun tutunmasını sağlayan ligamentler içerisinde en güçlü olanı lig. cardinale'dir (Atasever, 2019; Şahin, 2023; Yıldırım, 2020).

İç kısmı boşluklu bir organ olan uterus, üç tabakadan oluşan bir duvar yapısına sahiptir. İçten dışarıya doğru; endometriyum (tunika mukoza), myometriyum (tunika muskularis) ve perimetriyumdan (tunika seroza) oluşur.

Endometriyum: En iç kısımda bulunan mukoza tabakasıdır. Tek katlı prizmatik epitel ile basit tubuler bezleri bulunduran (gll. uterinae) lamina propriyadan oluşur. Endometriyumun hormonlardan dolayı kalınlaşması, damarlar ve bezlerin gelişmesiyle blastosistin yerleşebilmesi ve gelişebilmesi için uygun ortamın oluşması sağlanır. Döllenme görülmezse, endometriyumun iç kısmı dökülür ve kan ile birlikte vajina yoluyla dışarıya atılır. Bu duruma menstrüasyon (kanama–ay hali kanaması–katamenia) denir. Endometriyumun gelişip ardından dökülmesi şeklinde döngünün tekrar etmesine menstrual siklus (ay hali döngüsü) denir. Sağlıklı bir kadının yaklaşık 28 günlük bir periyodunda bu döngü tekrar eder.

Myometriyum: Endometriyum ile perimetriyumun arasında bulunur. Kas liflerinin uzunlamasına, sirküler ve diyagonal olarak yerleşim gösterdiği düz kastan oluşan bir tabakadır. Uterus duvarının en kalın tabakasıdır.

Perimetriyum: En dış kısımda bulunan, peritonun visseral yaprağından oluşan seroza tabakasıdır. Yan kısımlarda lig. latum uteri şeklinde uzanır (Atasever, 2019; Yıldırım, 2020).

Uterusun beslenmesi; a. ovarica ve a. iliaca interna'nın dalları olan a.uterina arterleriyle sağlanır. Venleri; uterusun çevresinde plexus venosus uteri denilen bir damar ağı oluşturarak v. iliaca interna' ya dökülür. Lenf; nodi inguinales, nodi iliaci ve nodi lumbales'e drene olur (Atasever, 2019; Şahin, 2023; Yıldırım, 2020).

Uterusun sinirleri; plexus uterovaginalis denilen bir sinir ağı oluşturur. Sempatik sinirler; lumbal splanchnic sinirlerden, parasempatik sinirler; pelvic splanchnic sinirlerden gelir (Atasever, 2019).

2.2.2.Uterus ebriyolojisi

Embriyonun fertilizasyon sırasında genetik ve kromozomal cinsiyeti belirlenmiş olmasına rağmen gonadlar gelişiminde 7. haftaya kadar dişi ya da erkeğe ait morfolojik özellik kazanamazlar. Bu evrede erkek ve dişi gonadlar ayırt edilememesinden dolayı farklılanmamış gonad olarak adlandırılır. Gonadların gelişimi; yaklaşık 5. haftada bir çift uzunlamasına gonadal sırt (genital katlantı-gonadal katlantı) olarak belirir. Genital sistemin gelişimi, Y kromozomunun kısa kolunun üzerinde bulunan (Yp11) SRY (Sex-Determining Region on Y) geni ile belirlenir. Bu geninin SRY proteini, testis gelişimine sebep olan Testis Belirleyici Faktördür (TBF). Fetusun cinsiyetinin belirlenmesi SRY geninin Y kromozomunda cinsiyetin belirleyici bölgesinde yerleşiktir. Dolayısıyla TBF varsa erkek,

TBF yoksa dişi cinsiyete sahip fetus gelişir (Dudek, 2016; Moore ve Persaud, 2002; Sadler, 2020).

İlk başta 5-6. haftalarda genital sistem henüz farklılaşmadığı için, embriyoların hem erkeğinde hem de dişisinde 2 çift genital duktus (kanal) bulunur. Bunlar; mezonefrik (wolffian) kanallar ve paramezonefrik (müllerian) kanallar olarak adlandırılır. Bu kanallar erkek ve dişide farklı etkinlik gösterir. Mezonefrik duktus; erkek genital sistemin gelişmesinde katkı sağlar ve mezonefrik böbreklerden idrar taşınmasında görevlidir. Dişi fetuslarda testesteron olmamasından dolayı dejenere olur (Eşrefoğlu, 2017; Moore ve Persaud, 2002; Sadler, 2020).

Dişi fetuslarda östrojenin bulunması, testesteronun ve Anti-Müllerian Hormonun (AHM-Müllerian İnhibe Edici Madde (MIS)) bulunmamasından dolayı; paramezonefrik kanallar ana genital kanallara dönüşür. Paramezonefrik kanal, 7. hafta da (bazı kaynaklarda 44-48. günlerde) ürogenital sırtın anterolateral yüzeyinde bulunan çöлом epiteli de denilen epitelin longitudinal seyirli invajinasyonu ile oluşur. İnvajinasyonların kenarlarının birbiriyle kaynaşması sonucunda paramezonefrik duktuslar oluşur. Embriyonun gelecekteki pelvik bölgesine kadar, mezonefrik duktusa paralel olacak şekilde kaudal yönde ilerleyen paramezonefrik duktus, mezonefrik duktusu ventral yönde çaprazlar. Orta kısımda karşı taraftaki paramezonefrik duktus ile birleşip kaynaşarak, uterin kanalı oluşturur. Paramezonefrik tüberkül (müllerian tüberkülü-uterovajinal plak-sinüs tüberkülü) denilen, uterin kanalın kaudal ucunda oluşan kabartı (şişkinlik), vajinanın üst bölümünün gelişeceği yerdir (Eşrefoğlu, 2017; Moore ve Persaud, 2002; Sadler, 2020).

İlk başta her kanalda 3 ayrı bölüm tanımlanmaktadır. Bunlardan birincisi; kranial vertikal bölümdür ve karın boşluğuna açılır. İkincisi; horizontal kısımdır ve mezonefrik kanalları çaprazlar ve üçüncüsü; kaudal vertikal bölüm ise karşı taraftan gelen eşiyile birleşir. Overlerin aşağıya inmesiyle beraber, kranial vertikal bölüm ve horizontal bölümden uterus tüpleri (tuba uterinalar-fallop tüpleri) gelişir. Kaudal parçalar ise kaynaşarak uterus kanalını oluşturur. Uterusun korpus ve serviks kısmının oluşumunu, uterin kanal sağlar (Eşrefoğlu, 2017; Sadler, 2020).

Endometriyal stroma ve uterusun müsküler tabakası olan miyometriyum; komşu splanik mezenşimden meydana gelir. Uterus uzunluğu boyunca yanlarda, uterusun kalın (broad) ligamentleri arasında mezenşim çoğalıp farklılaşarak perimetriyumu oluşturur.

Perimetrium gevşek bağ dokusu ve düz kastan oluşan uterusun peritoneal örtüsüdür (Moore ve Persaud, 2002; Sadler, 2020).

2.1.3. Uterus histolojisi

Dişi genital sistemindeki organların orta kısmında bulunan uterus (döl yatağı), pelvis boşluğunda önde mesane arkada rektum olacak şekilde yerleşim gösterir. Uterus; dişi genital sistemdeki en kalın ve müsküler bir duvara sahip, armut şeklinde, içi boş, tuba uterinalar ve vajina ile devam eden bir organdır. Fertilizasyon sonunda oluşan zigot, marula evresinde tuba uterinadan uterusu gelir. Zigot, yerleşmesinin ardından bundan sonraki bütün embriyolojik ve fetal gelişimini uterusu gerçekleştirir. Bu gelişim sürecinde ciddi fonksiyonel ve morfolojik değişimler geçiren uterus, hamilelik görülmezse endokrin sistemin kontrolünde her menstrual döngüde mukozal değişimler geçirir (Eşrefoğlu, 2021; Kayalı, 1984; Ross ve Pawlina, 2014).

Anatomik olarak uterus; fundus uteri, korpus uteri, istmus uteri ve serviks uteri olmak üzere 4 kısımdan oluşur.

Fundus uteri; uterusun sağ ve solunda tuba uterinalar açılır ve tuba uterinaların arasındaki genişleyen kubbemsi üst kısma denir.

Korpus uteri; uterusun önu düz, arkası konveks şekle sahip, üs gövde kısmıdır.

İstmus uteri; uterus gövdesinin alt kısmının daralarak serviks içerisinde sonlanan kısmıdır.

Serviks uteri; uterusun alt kısmında silindir şeklindedir. Serviksin servikal kanal olarak adlandırılan lümeninin, üst ve alt uçlarında os (ağız) denilen daralmış açıklıklar bulunur. Uterusa internal os (iç osteum) ile ve vajinaya eksternal os (dış osteum) ile açılmaktadır. Serviksin bir kısmı vajinaya girer. Bu kısım portio vaginalis olarak adlandırılırken, vajinanın dışında kalan üst kısmı ise supra vaginal serviks olarak adlandırılır (Eşrefoğlu, 2021; Kalaycı, 1986; Mescher, 2019).

Tüm içi boşluklu organlarda olduğu gibi uterusun gövdesinin duvarı lümeden dışa doğru; ince iç tabaka olan endometriyum (tunika mukoza), kalın düz kas tabasından oluşan miyometriyum (tunika müskularis) ve ince dış tabaka olan perimetriyum (tunika seroza) olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır (Tanyolaç, 1993).

Endometriyum (tunika mukoza)

Uterusun, epitel ve lamina propriyadan (stromadan) oluşan mukoza tabakasıdır. Endometriyumun epitel kısmı; sekretuar hücreler ve silyalı hücrelerden oluşan, tek katlı prizmatik epitelden oluşur. Endometriyum epitelinin altında bulunan lamina propriyası (bağ dokusu stroması) ise; fibroblastı ara maddesi yönünden zengindir. Mezenkim dokusuna benzerlik gösteren bağ dokusunda; stellat hücreler, retiküler lifler, çoğunlukla demet yapmamış tip III kollajen, makrofajlar, lökositler, lenfositler bulunur. Yüzey epitelinden başlayarak lamina propriya boyunca yer alan uterus bezleri, endometriyumun miyometriyuma yakın olan alt kısımlarında dallanma gösterdiği de olur. Uterus bezleri lamina propriyada yüzey epiteline kıyasla daha az silyalı hücre içerir (Eşrefoğlu, 2004; Gartner ve Hiatt, 2016; Junqueira ve Carneiro, 2006).

Endometriyum işlevsel yönden; fonksiyonel tabaka (stratum fonksiyonalis) ve bazal tabaka (stratum bazale) olarak adlandırılan iki farklı tabakadan oluşur. Bazal tabaka; menstrüasyonda dökülmeyen, fonksiyonel tabakanın yenilenmesinde kaynak görevi gören tabakadır. Fonksiyonel tabaka; yaklaşık 28 gün olan, menstrual siklus evrelerinde hormonal değişimlerin etkisiyle dökülen, mikroskobik özelliklerinin büyük değişim gösterdiği, yüzeydeki kalın tabakadır (Eşrefoğlu, 2004; Kierzenbaum, 2006).

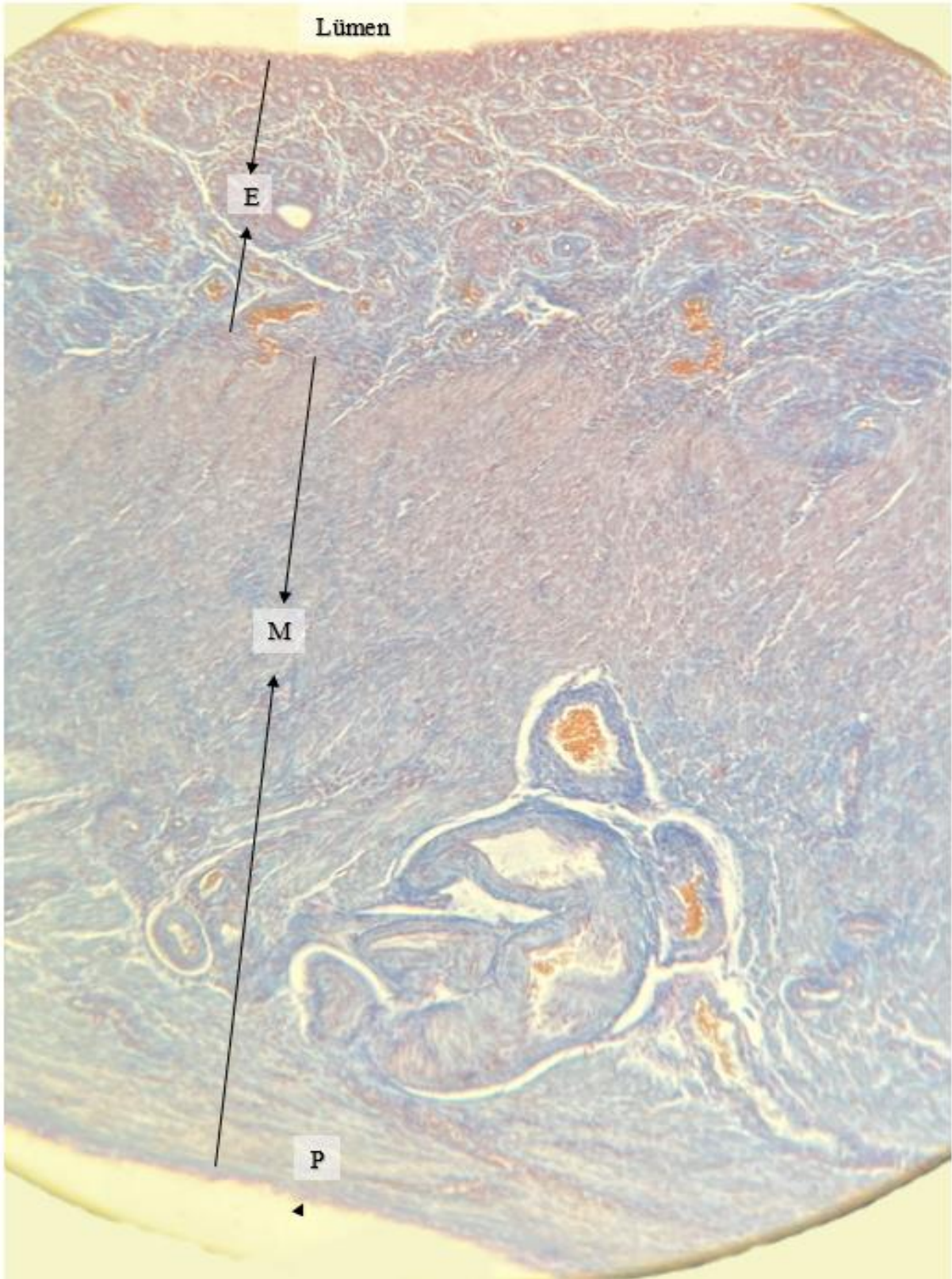
Endometriyumun beslenmesinde görevli arterler, menstrual siklusta periyodik dökülmenin gerçekleşmesinde önemli role sahiptir. Arkuat arterleri; miyometriyumun orta kısımlarında dairesel şekilde yerleşim gösterir. Bu damarlardan bazal tabakayı besleyen, düz arterler ve fonksiyonel tabakayı besleyen, spiral (kıvrımlı) arterler olmak üzere iki grup damar çıkmaktadır. Düz arterler kısıyken, spiral arterler uzun ve kıvrımlıdır. Düz arterlere kıyasla spiral arterler, kandaki hormon seviyelerine duyarlılık gösterir. Östrojen ve progesteronun kandaki düzeyinin azalması, dejenerasyon ve menstrüasyonda fonksiyonel tabakanın atılmasını sağlarken, bazal tabakayı etkilemez (Eroschenko, 2013; Junqueira ve Carneiro, 2006).

Pubertenin başlamasının ardından, hipofiz ön lobunun uyarısıyla ovaryum hormonları, endometriyumdaki sekretuar aktivitedeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlerin görülmesine sebep olur. Bu değişimler ile folikülogenez süreci görülen değişimler birbiriyle paralel ilerleyen morfolojik değişimlerdir. Ortalama 28 günlük periyotla ve menapoza kadar tekrar eden bu değişimlere menstrual siklus (adet döngüsü) denir. Her menstrual siklusun sonunda,

yaklaşık 3-5 gün süren vajinal kanamaya menstrüasyon denir (Eşrefoğlu, 2021; Junqueira ve Carneiro, 2006).

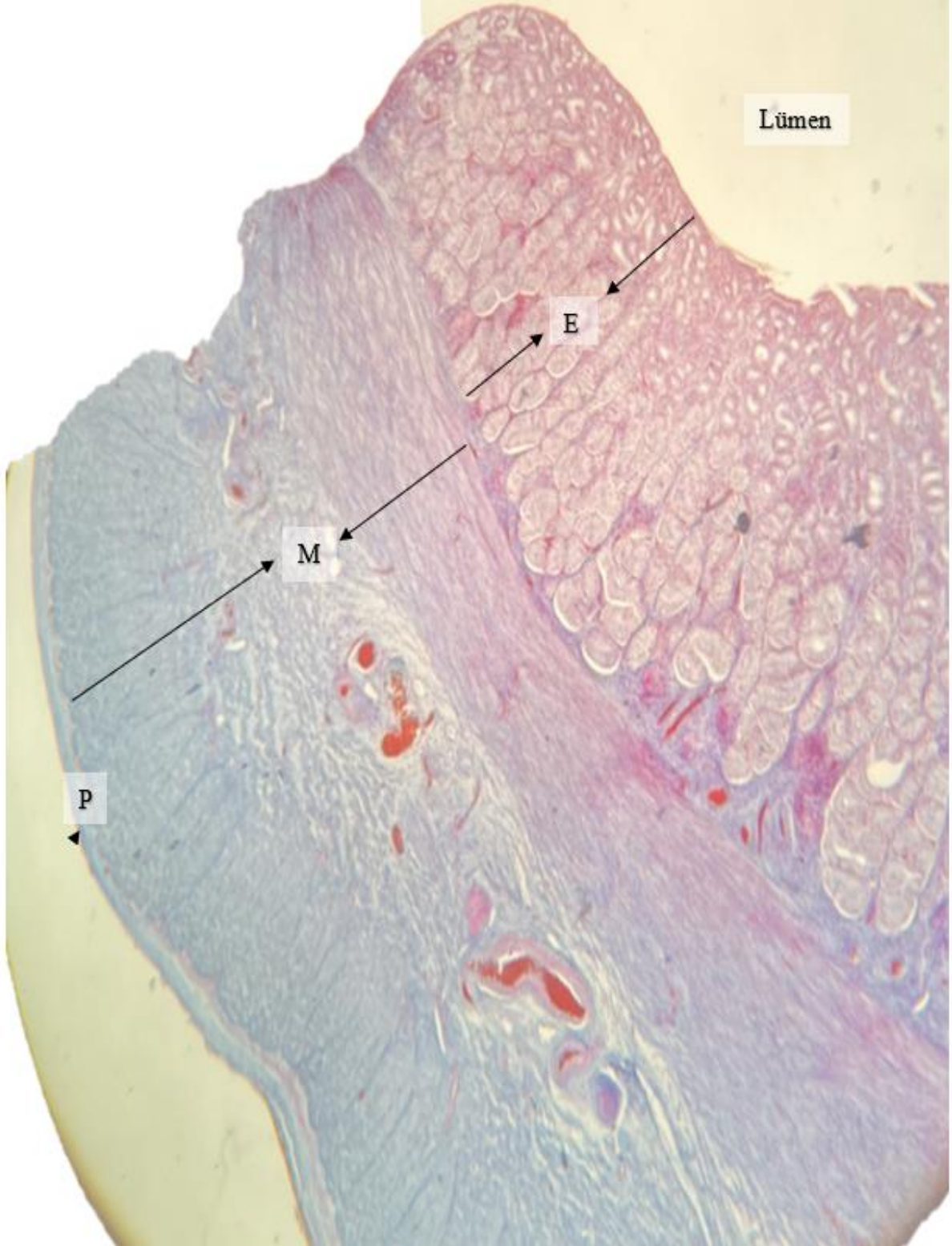
Menstrual siklus sürecinde endometriyumda gerçekleşen değişimler, birbirini izleyen üç evrede gerçekleşir. Bunlar; proliferasyon (çoğalma) fazı, sekresyon (salgılama–luteal) fazı ve menstrual fazdır (Kierzenbaum, 2006).

Proliferasyon (çoğalma) Fazı: Bir önceki siklusun menstrual fazının bitiminden sonra başlayan fazdır. Mestruasyonda atılan dokunun atılmasıyla geride kalan kısmının rejenerasyonu yapılır. Proliferasyon sürecine eş zamanlı olarak, ovaryum foliküllerinin olgunlaşmasıyla foliküllerde üretilen östrojenin etkisi ile endometriyumda kalınlaşma artar. Hem epitelin hem de lamina propriyanın hücrelerinin mitoz geçirmesiyle kendilerini hızlı bir şekilde yenilemesi gerçekleşir. Tübüler bezlerin epitel hücreleri çoğalarak uzar, yukarıya doğru ilerler, daralarak kıvrımlı bir hal alır. Endometriyumun kendini yeniden oluşturduğu bu süreçte spiral arterler de uzayarak hafif sarmal bir hal alır. Ancak endometriyumun üst 1/3'lük kısmına gelmez. Bu kısımda kapiller ve venüller yer alır. Proliferasyon fazı ovulasyon sonrasındaki 1. güne kadar devam eder. 28 günlük menstrual siklusun yaklaşık 14. gününde ovulasyon görülür. Proliferasyon fazının başında endometriyumun kalınlığı 1mm iken fazın sonunda 3mm' ye ulaşır. Epitel hücrelerinin bazalında glikojen birikir ve histolojik preparatlarda, doku takibinde glikojenin uzaklaştırılmasından kaynaklı bazal stoplazmada boşluklu bir görünüm gözlenir. Uterusun proliferasyon fazındaki mikroskobik görüntüsü şekil 2.3.'de gösterilmiştir (Eşrefoğlu, 2021; Kierzenbaum, 2006; Ross ve Pawlina, 2014).



Şekil 2. 3. Uterus duvarı. E: Endometriyum (Proliferasyon Fazı), M: Miyometriyum, P: Perimetriyum.
Boyama: Masson Trikóm $\times 10$ (NEÜ Histoloji ve Embriyoloji A.B.D. ders preparatları)

Sekresyon (Luteal-Salgılama) Fazı: Ovulasyonun sonrasındaki 1-2 günün ardından, korpus luteumun salgıladığı progesteronun etkisiyle başlayan sekresyon fazı sürecinde fonksiyonel tabakada belirgin değişimler oluşmaya başlar. Bezlerde görülen hipertrofi ve stromanın ödemli hale gelmesi sonucunda endometriyum en yüksek kalınlığa ulaşarak yaklaşık 5-6mm olur. Bezler, büyüyüp kıvrılır ve gelişen içi glikojenden zengin mukoid sıvı ile dolu lümenleri kesecikli bir görünüm alır. İmplantasyonun görülmesi durumunda gelişimin desteklenmesinde bu mukoid sıvı rol oynar. Spiral arterler daha fazla kıvrılarak neredeyse endometriyumun yüzeyine kadar uzayarak ilerler. Blastokistin implantasyonu sonrasında östrojen ve progesteronun etkisiyle stromada bulunan fibroblasta benzeyen hücreler, bez hücresi gibi genişleyip lipid ve glikojen yönünden zengin desidual hücrelerine dönüşürler. Desidual hücre; embriyonun beslenmesi için uygun ortamın oluşturulması, gebelik sonrasında plasentanın uterus duvarından ayrılmasının kolaylaştırılması ile görevlidir. Ayrıca desidual bölgedeki lökositlerin salgıladığı interlökin-2, embriyonun yabancı madde olarak algılanmasını engelleyerek embriyonun erken döneminde reddinin önlenmesini sağlar. Uterusun sekresyon fazındaki mikroskobik görüntüsü şekil 2.4.'de gösterilmiştir (Eşrefoğlu, 2021; Ross ve Pawlina, 2014).



Şekil 2. 4. Uterus duvarı. E: Endometriyum (Sekresyon Fazı), M: Miyometriyum, P: Perimetriyum.
Boyama: Masson Trikom $\times 4$ (NEÜ Histoloji ve Embriyoloji A.B.D. ders preparatları)

Menstrual Faz: Fertilizasyon gerçekleşmemesi durumunda, korpus luteum yaklaşık 10 gün hormon üretmeye devam eder. Ovaryumdan salgılan östrojen ve progesteronun salgılanmasının azalması sonucunda gerçekleşen menstrual faz, hormon düzeylerinin ani değişimi ile fonksiyonel tabakasında kan desteğinde farklılık görülür. Spiral arter duvarlarında periyodik kasılmalar sonucu arterlerdeki ani büzüşmeyle birlikte fonksiyonel tabaka iskemik hale gelir. Nekroza uğrayarak dökülen endometriyumun fonksiyonel tabakası ile parçalanan damar duvarlarından çıkan kan, menstrüasyonda dışarıya atılır. Tablo 2.1.'de menstrual siklusta gerçekleşen olaylar gösterilmiştir (Kierzenbaum, 2006; Ross ve Pawlina, 2014).

Tablo 2. 1. Menstrual Siklusun Özeti (Mescher, 2019)

Menstrual Siklusun Evreleri				
	Proliferasyon (Çoğalma) Fazı	Sekresyon (Luteal) Faz		Menstrual Faz
Hipofiz Hormonlarının Ana Görevi	Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ovaryum foliküllerinin hızlı büyümesini uyarır.	Östrojen uyarısıyla salgılanan Luteinizan Hormon (LH) seviyesinin artışı, ovulasyon ile korpus luteumun gelişimini uyarır.		
Ovaryumda Meydana Gelen Ana Olaylar	Ovaryum foliküllerinin büyümesi, baskın folikül ovulasyon öncesi evreye ulaşır.	Ovulasyon	Korpus luteum gelişimi	Korpus luteum bozulması
Baskın Olan Ovaryum Hormonu	Büyüyen foliküller tarafından üretilen östrojenler; vajina, tuba uterina ve uterus üzerinde etki gösterir.			
Endometriyumda Meydana Gelen Ana Olaylar	Menstrüasyon sonrasında mukozanın büyümesi görülür.	Mukozanın aşırı derecede büyümesi, uterus bezlerinin kıvrımlı hale gelmesi, salgı fonksiyonunun gerçekleşmesi görülür.		Ovulasyonun yaklaşık 14 gün sonrasında mukozanın bir kısmı dökülür.

Miyometriyum (tunika müskularis)

Uterusun, bağ dokusu ile birbirinden ayrılmış düz kas demetlerinden oluşan en kalın tabakasıdır. Vajina ve tuba uterinaların kas tabakalarıyla devamlılık gösterir. Sınırları birbirinden ayırt edilemeyen 3 düz kas tabakasından oluşur. Orta tabakası; sayıca çok, büyük olan kan damarlarını (venöz pleksuslar) ve lenfatikleri bulundurmasından dolayı stratum vaskülare adını alır. Düz kas demetlerinin sirküler (spiral) örüntüyle hizalandığı en kalın tabakadır. İç ve dış tabakalar ise; uterusun uzun eksenine paralel olarak yani longitudinal seyirli düz kas demetlerinden oluşur. Miyometriyum gebelik sürecinde; hipertrofi (hücrenin

boyutlarının artması) ve hiperplazi (düz kas hücrelerinin sayısının artması) görülmesinden dolayı çok büyür. Gebelik sonrasında, düz kas hücrelerinin bazıları bozulur, bazıları kısalır ve kollajen enzimiyle yıkılır. Uterusun gebelik öncesindeki boyutuna yakın ölçülere ulaşır (Junqueira ve Carneiro, 2006; Ross ve Pawlina, 2014).

Perimetriyum (tunika seroza)

Uterusun en dışta bulunan bağ dokusu tabakasıdır. Posteriyor yüzeyinin bütünü, anteriyor kısmının da üst kısmı seroza özelliğindedir. Bu kısım mezotelyum ve elastik liften zengin ince gevşek bağ dokusu tabakasından oluşur. Anteriyor kısmının altta kalan kısmı ise adventisya özelliğindedir (Eşrefoğlu, 2021).

2.2. Endometriyum Kanseri

Kanser; bir hücre kolonunun büyüme özelliklerinin bozulması sonucunda, kökeni olan organda ve diğer organlarda yayılması ve metastaz yapması ile karakterize edilen ve somatik genetik hastalıklar içerisinde en sık görülen, yaygın, komplike bir hastalık grubudur (Yokuş ve Çakır, 2012).

Tüm dünyada görülen başlıca ölüm sebeplerinden biri olan kanserin, yaşama isteğinin artışıyla engel oluşturduğu görülmektedir. World Health Organization (WHO) yani Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılındaki tahminlerine göre; 183 ülkenin 112'sinde 70 yaş öncesinde görülen ölümlerin 1. ya da 2. ana sebeplerindedir ve geride kalan diğer ülkelerde ise 3. ya da 4. sırada yer almaktadır (Tanık ve Gürşan, 2022).

International Agency for Research on Cancer (IARC) yani Uluslararası Kanser Araştırmaları ajansı GLOBOCAN kanser istatistiklerinin 2020 yılı derlemesinde kullanılan veri kaynaklarıyla, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2018 verilerine göre; korpus uteri kanserinin ülkemizdeki insidansı 100 000'de 11,1'dir. Kadınlarda görülen kanserler arasında; 4. sırada yer alırken, jinekolojik kanserler arasında ise; 1. sırada yer almaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanserler içerisinde %8 oranı ile 50-69 yaş aralığında en fazla tanı almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı, t.y.).

GLOBOCAN kanser istatistiklerinin 2020 yılı verilerine göre; korpus uteri kanseri 417 000 yeni vaka ve 97 000 ölümle tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 6. sırada yer almaktadır (Sung ve ark., 2021).

Uluslararası kanser araştırmaları ajansının GLOBOCAN kanser istatistiklerinin 2022 yılı verilerine göre dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanserler sırayla; meme %23,8; akciğer %9,4; kolorektal %8,9; serviks uteri %6,9; tiroid %6,4 ve 6. sırada %4,3 ile korpus uteri yer almaktadır. Korpus uteri kanserinin 100 000 kişideki insidansı 8,4 ve mortalitesi ise 1,7'dir.

Türkiye'de kadınlarda en sık görülen kanserler sırayla; meme %23,5; tiroid %11,6; kolorektal %9,3; akciğer %7,4 ve 5. sırada %7,3 ile korpus uteri yer almaktadır. Korpus uteri kanserinin 100 000 kişideki insidansı 14,3 ve mortalitesi ise 2,4'tür (GLOBOCAN 2022, t.y.).

Gelişmiş lkelerde Endometriyal Karsinom (EK) en fazla görülen jinekolojik malignitedir. (Wang ve ark., 2024). Endometriyal kanser yaş insidansına göre, vakaların çoğunda menapozdan sonraki dönemde teşhis edildiği grlmektedir. Endometriyal kanser hastası olan kadınlardan çoğunun başlangıç erken evrede hastalığa sahip olmaları, hastalığın semptomlarının erken dönemde görülmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalığın bütün aşamaları baz alındığında, genel olarak 5 yıllık sağ kalımı yaklaşık olarak %80'dir (Amant ve ark., 2005; yk ve ark., 2023).

Endometriyal kanserin epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve yönetim stratejisinin tam olarak anlaşılması; artan risk faktörlerine sahip kadınlardan belirlenmesini, riskin azalmasına katkıda bulunmasını ve kanserin erken teşhis edilmesini kolaylaştırmaktadır (Burke ve ark., 2014).

Endometriyum kanserlerin çoğu, özellikle tip I kanserler hormonlara bağımlıdır. En önemli risk faktörleri, östrojene aşırı şekilde maruz kalmasıyla ilişkilidir. Östrojen replasman tedavisi, erken menarş, geç menapoz, tamoksifen tedavisi, hiç doğum yapmamak, kısırlık, fiziksel hareketsizlik, polikistik over, obezite, diabet, hipertansiyon gibi durumlar endometriyum kanserindeki risk faktörleridir. Geç menarş, erken menapoz, fiziksel egzersizler, az yağlı diyetler, yeşil çay-kahve tüketimi, sigara kullanımı, oral kontrorepsiyon kullanımı, doğum yapmak gibi maruz kalınan östrojenin azaltılması ya da progesterona maruziyetin artması durumunda endometriyal kanserin gelişiminin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca kalıtsal koşulların da endometriyum kanser etiyolojisinde rol aldığı dşnlmektedir (Olejek ve ark., 2012; Purdie ve Green, 2001).

Normal olmayan uterin kanamalar, her yaşta görülebilen jinekolojik problemler içinde en sık karşılaşılan durumdur. Bu anormal kanamalar, tanı koyma yöntemleri etiyolojik

faktörlerin farklılık göstermesinden dolayı hastaya uygun şekilde bireyselleştirilmelidir (Pekin ve ark., 2007). Menapoz sonrası dönemde, çoğunlukla 50 yaş üzeri kadınlarda görülen anormal uterin kanamalar endometriyum kanserinin en sık görülen semptomudur. Diğer belirtileri; vajinal akıntılar, mestruasyonda düzensizlik, karın ağrısı, pelvik bölgede basınç, idrar yolu sorunları, karın şişliği, genital bölgede kitle bulunması, istenmeyen hızlı kilo kaybı, bağırsak problemleri şeklinde görülmektedir (Boeckstaens ve ark., 2020).

Endometriyum kanserinde; Pap smear testi, endometriyal biyopsi, Transvajinal Ultrasonografi (TVU), sonohisterografi yani Salin İnfüzyon Sonografi (SİS), histeroskopi, dilatasyon-kürtaj, endometriyal patoloji tanı koymada kullanılan yöntemlerdir (Eroğlu ve Koç, 2014; Pekin ve ark., 2007).

Endometriyal kanserler histopatolojik yönden tip I ve tip II olarak iki tipte görülmektedir. Tip I; mukozal hiperplaziden gelişen, vakaların %70'inden fazlasını temsil eden daha yaygın formudur. Yüzeysel miyometriyal invazyon ve hasta açısından daha olumlu bir prognoz ile karakterize edilmektedir. Endometriyal adenokarsinom (EA) olarak bilinen tip I kanserler; karşılanmamış östrojen uyarımıyla östrojene bağımlı tümörlere ait olduğu, proto-onkogen rasisupressör tümör geni olan Phosphatase and Tensin Homolog'un (PTEN) mutasyonlarıyla ilişkili olduğu ve düşük tümör gradesine sahip olduğu bilinmektedir. Endometriyal olmayan olarak adlandırılan tip II kanserler; atrofik bir endometriyumdan kaynaklanan ve endometriyal kanserlerin %10'unu oluştururken buna bağlı ölümlerin ise %40'ı ile ilişkili olan formudur. Miyometriyumun istila edilmesinde daha yüksek eğilime sahiptir. Histolojik açıdan papiller seröz ya da berrak hücreli karsinom tipte olma olasılığı daha fazladır. Kötü prognoza sahip metastaz ve nüks yapma riski yüksektir. Baskılayıcı gen olan (Tumor Supressor Gen) P53 mutasyonlarının görüldüğü, endometriyal mukoza hormonlarıyla döngüsel değişimlere uğradığı ve yüksek tümör gradesine sahip olduğu bilinmektedir. Ailesel tümörler ise; Lynch sendromuyla ilişkili olarak bulunmakta ve bu genetik hastalıklar endometriyal kanser vakalarının %10'unu oluşturmaktadır (Braun ve ark., 2016; Olejek ve ark., 2012).

Endometriyum kanserinde tedavi yöntemleri cerrahi olan ve cerrahi olmayan tedaviler olarak ikiye ayrılmaktadır. Cerrahi yaklaşımlar olarak; tümörün uterus duvarıyla sınırlı olduğu I. evre ve tümörün rahim ağzını istila ettiği fakat uterus dışına çıkmadığı II. evre endometriyal kanserlerde genellikle Total Abdominal Histerektomi (TAH) ile Bilateral Salpingo-Ooferektomi (BSO) kullanılmaktadır. Cerrahi olmayan tedaviler ise; adjuvan

radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisidir. Cerrahi yöntemlerin ardından radyoterapi ve kemoterapi kobine olarak kullanılması gerekebilmektedir (Amant ve ark., 2005; Braun ve ark., 2016).

Hayatta kalma, hastalık tanı evresine ve histolojisine bağlıdır. I. evre ve II. evre endometriyal kanser hastalarının çoğunda olumlu prognoza görülürken, III. evre ve IV. evre endometriyal kanseri olan hastaların hayatta kalma şansı daha olumsuz bir prognoza sahiptir (Braun ve ark., 2016).

Diğer kanserlerin çoğunun aksine endometriyum kanserinin insidansı ve mortalite oranlarının dünya çapında arttığı görülmekte ve ilerleyen 10 yıl boyunca bu eğilimde devam etmesi öngörülmektedir. Bunun yanı sıra yayılma ve ilerleme mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (Clarke ve ark., 2020; Shimoyama ve ark., 2020). Endometriyum kanserinin etkin kontrolü ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla, endometriyum kanserinin sinyal yollarının incelenmesi ya da tedavi edici ajanların etkilediği sinyal yollarının araştırılması önem taşımaktadır. PI3K/AKT/mTOR (fosfotidilinosid 3-kinaz/AKT/rapomisin protein kompleksinin memeli hedefi) ve RAS/RAF/MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz ailesi) sinyal yolları; birçok kanser türünün yanı sıra endometriyum kanserinde de önemli rollere sahip olması, araştırmalarda hedef alınmasına sebep olmaktadır. Böylelikle gıdaların, bitkilerin kanser tedavilerinde radyoterapi ve kemoterapiye ilaveten kullanımı ve aktive ettikleri sinyal yolları araştırılmaktadır (Bireller ve ark., 2010).

2.3. Ishikawa Hücreleri

İlk olarak Nishida ve arkadaşları (Nishida ve ark., 1985) tarafından tanımlanan bu hücrelerin günümüze kadar olan süreçte, endometriyal karsinogenezi incelemek amacıyla in vitro bir model olarak yaygın kullanımı devam etmektedir (Kasai ve ark., 2016). Ishikawa hücre hattı; kökeni iyi diferansiye edilmiş insan endometriyum adenokarsinomu olan ve aslen endometriyumun glandüler bileşeninden üretilen hücre hattıdır (Uchida ve ark., 2005).

Normal endometriyum ve Ishikawa hücreleri hem Östrojen Reseptörünü (ER) hem de Progesteron Reseptörünü (PR) eksprese etmektedir (Li ve ark., 2005; Wormke ve ark., 2000). Ishikawa hücreleri, bu steroid reseptörlerini bulundurmasına rağmen östrojene bağımlı olmaması, östrojen bulunmayan ortamda da gelişimini sürdürebilmesini sağlamaktadır (Başaloğlu ve ark., 2022). Ishikawa hücreleri, progesteron reseptörleri tarafından indüklenbilme ve progesteron tarafından baskılanabilmektedir. İmmünolojik ve

biyokimyasal açıdan, normal endometriyumdaki progesteron reseptörleriyle benzerdir. Ayrıca Ishikawa hücre hattı, normal endometriyumda bulunan aynı yapısal protein ve enzimlerin çoğunu içermektedir. Dolayısıyla, belirlenip karakterize edilen fazla sayıda endometriyum kanser hücre hattı olmasına rağmen normal endometriyumu incelemek amacıyla Ishikawa hücre hattı mükemmel bir model olarak görülmektedir (Castelbaum ve ark., 1997).

2.4. Epigallokateşin Gallat

Flavonoller, flavandioller, flavonoidler ve fenolik asitler gibi polifenoller içeren yeşil çay, çoğunlukla kateşinler olarak da bilinen flavonoidleri bulundurmaktadır. Flavonoidler; hem kateşinler olarak adlandırılan monomer formda hem de proantosiyanidinler olarak adlandırılan polimer formda bulunmaktadır. Epikateşin (EC), Epikateşin-3-Gallat (ECG), Epigallokateşin (EGC) ve Epigallokateşin Gallat (EGCG) yeşil çayda esas olarak belirlenen 4 tipidir (Chowdhury ve ark., 2016; Tosun ve Karadeniz, 2005).

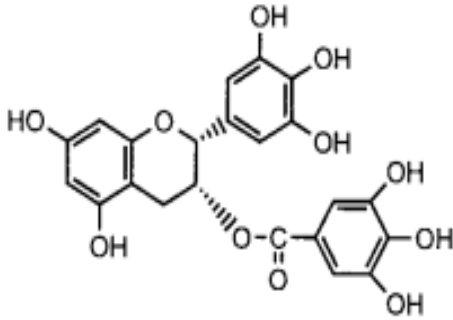
Kateşinler; çoğu meyve türünün çekirdeklerinde, kabuklarında bulunurken, en zengin kaynağı taze kayısıdır. Çikolata ve çay da zengin kaynaklardır. Siyah çay yapraklarının fermantasyonu sürecinde Epikateşin gallat ve Epigallokateşin gallatın polifenol oksidaz enzimi yardımıyla polimerizasyonu sonucunda, theaflavinler (dimerler) ve thearubiginler (polimerler) olarak bilinen daha az monomer flavonol içeren kateşinlerdir. Kateşin ve epikateşin meyvelerde bulunan ana flavonoller iken Gallokateşin, Epigallokateşin ve Epigallokateşin gallat ise üzümde, baklagillerdeki belirli tohumlarda ve en önemlisi çayda bulunmaktadır (Manach ve ark., 2004; Wang ve ark., 2000).

Dünya genelinde en çok tüketilen, Doğu Asya'daki en popüler içeceklerden biri olan çay yaklaşık 30 ülkede yetiştirilmektedir. Sağlık amaçlı kullanımı, Çin'de 5000 yıl öncesine dayanmaktadır. *Camelia sinensis* bitkisinin yapraklarından üretilen çay Theaceae familyasına ait bir üyesidir. %2'si oolong çayı, %20'si yeşil çay ve %78'i siyah çay olarak; başlıca 3 gruba ayrılan, dünya çapında taze hasadı yapılan çayın üretimi için farklı işleme yöntemleri kullanılmaktadır (Ağagündüz, 2020; Chowdhury ve ark., 2016; Huang ve ark., 2020).

Kateşinlerin çoğunlukta olduğu, gallik asit, kafeik asit gibi ondan fazla etkili polifenol içeren yeşil çayın infüzyonunun ana polifenolik bileşeni, Epigallokateşin-3-gallat olarak da bilinen Epigallokateşin gallat (EGCG)'tır (Fujita ve ark., 1989). Çayın kuru ağırlığının 1/3'ini oluşturan kateşinler, 2 benzen halkasıyla 1 dihidropiran halkası içeren yapısal kimyasal

formüle sahiptir. Çay bitkisi ve kimyasal formülü şekil 2.5.'de gösterilmiştir (Wang ve ark., 2020; Yalçın ve ark., 2017).

1.



2.



Şekil 2. 5. Epigallaokateşin Gallat'ın kimyasal formülü 1. resimde (Yang ve ark., 2000), Epigallokateşin Gallat'ın kaynaklarından biri olan *Camelia sinensis* (çay bitkisi) 2. resimde gösterilmektedir.

Oral yolla alınan kateşinlerin bağırsakta emilimi oldukça iyidir. Yapılan çalışmada yeşil çay tüketen sağlıklı kişilerin plazmasında; Epigallokateşin gallat, Epigallokateşin, Epikateşinin seviyeleri tüketilen miktarın %0,2-2'si kadardır ve maksimum konsantrasyona ulaşılması, tüketildiği andan itibaren 1,4-2,4 saat sonrasındadır (Nakagawa ve ark., 1997). Aşırı tüketimin olmaması halinde ciddi bir yan etkiye sahip olmayan kateşinler, 24 saat içinde enterohepatik dolaşım sisteminde, üriner metabolitlere dönüşümünün ardından dışarıya atılmaktadır (Koo ve Cho, 2004).

2.4.1. Epigallokateşin gallat ve kanser

Kanserler; köken aldıkları hücrelerin tipi, başlangıç yaşı, büyüme oranı, yayılım evreleri ve tedaviye verdikleri cevaba bağlı olarak farklı davranışlar göstermektedir. Kanser; normal vücut hücrelerinin mutasyona uğraması sonucunda oluşan anormal hücrelerin kontrolsüz şekilde büyümesiyle birlikte ilerlemesi halinde invaziv ya da metastazının görüldüğü bir hastalık türüdür (Kadioğlu ve Ertaş, 2021; Klug ve ark., 2011).

Son yıllarda kateşinler ile yapılan çalışmalarda, kateşinlerin anti-kanser ve antioksidan etkilerinin bulunmasından dolayı artış görülmektedir. Deneysel hayvan modellerinin ve yapılan klinik çalışmalarının çay polifenollerine ait hücre hatlarındaki anti-tümör etkileri

incelenmiştir. Epigallokateşin gallatın moleküler etkileriyle alakalı farklı kanser türlerini araştıran çeşitli in vitro ve in vivo ortamlarda yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. 20 farklı tümör hücre hattında Epigallokateşin gallatın anti-tümör etkisinin varlığı belirtilmiş ve büyümeyi inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Epigallokateşin gallatın etkisi ile farklı apoptozis yollarının aktive olduğu gösterilmiştir (Adhami ve ark., 2004; Kim ve ark., 2006; Yalçın ve ark., 2017; Zhu ve ark., 2007).

Çay kateşinlerinin ve antioksidan vitaminleri olan E vitamini, C vitamini ve β -karotenin antioksidan aktivitelerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmanın sonucunda; çay kateşinlerinin vitaminlerden daha yüksek antioksidan gücüne sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki kateşinlerin antioksidan aktivitesinin çoktan aza doğru sıralanışı Epigallokateşin gallat>Epigallokateşin>Epikateşin gallat>Epikateşin olarak elde edilmiştir. En yüksek antioksidan seviyesine Epigallokateşin gallatın sahip olduğu belirtilmiştir (Vinson ve Dabbagh, 1998). Benzie ve Szeto' nun yaptığı çalışmada bu sıralama; Epigallokateşin gallat>Epigallokateşin>Gallokateşin>Epikateşin gallat>Epikateşin olarak elde edilmiş ve yine en yüksek antioksidan seviyesine Epigallokateşin gallatın sahip olduğu sonucu bildirilmiştir (Benzie ve Szeto, 1999).

Epigallokateşin gallatın kanser kemoprevansiyonunda yer alan yollarını; mitogেনle aktive olan protein kinazlar ve aktivatör protein-1 ile, nükleer faktör-kB sinyal yoluyla, epidermal büyüme faktörü reseptörü aracılı yollarla, insülin benzeri büyüme faktörü-1 aracılı sinyal iletim yollarıyla, proteozom aktivitesiyle, ürokinaz-plazminojen aktivatör aktiviteleriyle, apoptozis ve hücre döngüsünün durmasını indüklemesiyle olduğu tanımlanmıştır (Khan ve Mukhtar, 2008).

Epigallokateşin gallatın; Pro-apoptotik (Bax, Bak) proteinlerini artırması ve Anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL) proteinlerini azaltması, Nükleer Faktör-Kappa B (NF-kB) yolağını inhibe etmesi, apoptozis inhibitör proteinlerinin seviyelerini azaltması ve sonucunda kaspaz-3 ve kaspaz-6 aktivasyonunu artırması şeklindeki etki mekanizmasıyla, prostat ve tümörlerinin büyümesinin önlenmesinde ve prostat karsinoma hücrelerinde apoptozun indüklenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Adhami ve ark., 2007).

Endometriyal morfogenez sırasında proteaz aktivitesini düzenleyen Epigallokateşin gallatın patojenik anjiyogenez ile ilişkili tümör büyümesinin önlenmesinde rol alabildiği belirtilmiştir. Antioksidan enzimlerin çalışmasının düzenlenmesini; Epigallokateşin gallatın,

serbest radikallerin temizlenmesi ve demiri bağlama aktivitesiyle sağlamaktadır. Böylece nörolojik hastalıklardan olan Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda koruyucu etki sağlayabileceği belirtilmiştir (Şahin ve Özdemir, 2006).

Epigallokateşin gallat, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'da Oksijen Reaktif Türleri (ROS) ve Nitrojen Reaktif Türleri (RNS) gibi serbest radikal hasarlarını önlemesiyle, kanser gelişiminin başlama aşaması ve ilerleme aşamasını engelleyebilmektedir. Ayrıca kanserli bölgeye kanın tedarik edilmesini sınırlandırıp, kanserli dokuların büyümesini baskılayarak, gelişiminin engellenmesinden dolayı antianjiyonik etkisi oluşabilmektedir (Borska ve ark., 2003; Katiyar ve ark., 2001; Koo ve Cho, 2004).

Epigallokateşin gallat, Adenozin Monofosfat (AMP) ile Aktifleştirilen Protein Kinaz'ın (AMPK) aktive olmasını sağlayarak; diyabet, otofaji, enflamasyon, yaşlanma, hücrel büyüme, kanser ve metabolizma gibi biyolojik süreçleri kontrol edebilmektedir. Bunun yanı sıra kanser hücrelerini inhibe ederek anti-kanser ve antioksidan özellik göstermektedir. Epigallokateşin gallat AMPK'nin aktivasyon etkilerinin artmasını sağlayarak; apoptozisin indüklenmesinde görevli olan mikroRNA (miRNA)'ların düzenlenmesini de sağlamaktadır (Tanyıldız ve ark., 2021).

Ayrıca Epigallokateşin gallat; deride Hidrojen Peroksit (H₂O₂) ve NO üretiminin inhibisyonunda mide, kolon ve akciğer kanserlerinin inhibe edilmesiyle gösterilmiştir (Katiyar ve ark., 2001; Yang ve ark., 2000). Epigallokateşin gallatın insan plazma proteinlerinden olan fibronektine, akciğer karsinom hücrelerinin yapışmasını engelleyerek, kanserin ilerlemesini önleyebileceği bildirilmiştir (Sazuka ve ark., 1996).

Epigallokateşin gallatın insan küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücre hattı olan A549'un nikotin kaynaklı hücre göçü ve invazyonu araştırıldığı çalışmanın sonucunda; nikotinin A549 hücre göçünü artırmasına rağmen Epigallokateşin gallatın nikotikle indüklenen A549 hücre göçünü ve invazyonunu doz bağımlı olarak engellediği belirtilmiştir. Ayrıca akciğer kanserinin ilerlemesini de engellediği bildirilmiştir (Shi ve ark., 2015).

Yeşil çay ve bileşenlerinin; kanser, kardiyovasküler hastalıklarda faydası bilinirken, antienflamatuvar, antibakteriyal, antioksidan, antianjiyojenik, nöropatik, antiartritik, antiviral, kolesterol düşürücü terapötik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarının sonuçları ise ümit vericidir (Chowdhury ve ark., 2016).

Epigallokateşin gallatın; kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ile etkileşimi, farklı kanser hücrelerinde etkin olan dozun belirlenmesi konuları çalışılmaya devam etmektedir. Polifenollerin etkisiyle, hem normal hücrelerde bulunan toksik etkilerin yok edilmesi hem de anti-kanser ilaçların tedavi sürecindeki etkinliğinin artırılması sağlanabilmektedir (Yalçın ve ark., 2017).

2.5. Apoptozis

Bağlantılı olduğu dokuların ve hücrelerin zarar görmeden, biyolojik olarak görevini yerine getiren yapısal elemanların veya DNA'sında hasar oluşan hücrelerin programlı hücre ölümü "Programmed Cell Death" (PCD) apoptozis olarak adlandırılmaktadır (Çırak ve İmir, 1995; Piret ve ark., 2004).

2.5.1. Apoptozis tarihçesi

Hücre ölümleri ile ilgili yapılan çalışmaların başlangıcı, 1920 yıllarında ışık mikroskopu kullanımı ve histolojik boyama tekniklerinin yaygınlaşmasına dayanır. İlk olarak yapılan çalışmalarda, hücrenin dejenerasyonu ve nekrozu ile ilgili bilgi edinilmiştir (Dinçel ve Kul, 2016).

Kerr, Wyllie ve Currie adlarında İskoçyalı üç patolog, 1972 yılında iskemi görülen dokunun etrafındaki hücre ölümlerinin nekrozdaki farklı olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu hücre ölümü Kerr ve arkadaşları tarafından; köken olarak Yunanca "apo (ayrı)-ptosis (düşen)" anlamlarını taşıyan ve sonbahardaki ağaçların yapraklarının ağacın gövdesinden ayrılmasına benzetilmesiyle apoptozis olarak ilk kez biyomedikal literatürde "mitozun karşit anlamı" şeklinde adlandırılmıştır (Kaya ve ark., 2012; Yazar ve Tunca, 2007).

2.5.2. Apoptozisin görüldüğü durumlar

Her hücrenin doğup, çoğalıp (proliferasyon), farklılaşıp (diferansiasyon) ve sonunda ölümünün (apoptozis) gerçekleştiği süreç, doğal bir dengede halinde devam etmektedir. Yıllarca yaşayan hücreler olduğu gibi yalnızca birkaç saat yaşayan hücreler de bulunmaktadır (Akşit ve Bildik, 2008; Öktem ve ark., 2001).

Embriyonik dönemden itibaren apoptozis; doku homeostazisinin (yapım-yıkım dengesinin) sağlanmasının yanı sıra hastalıkta veya hücrelerin zararlı ajanlardan zarara uğraması sonucunda veya immün reaksiyon şeklinde savunma mekanizması olarak veya tümör baskılayıcı rolü ile hem fizyolojik hem de patolojik olarak tüm yaşam boyunca

görülmektedir. Hastalıklarda apoptozisin rolü tablo 2.2.'de gösterilmiştir (Eröz ve ark., 2012; Okuyan, 2023).

Fizyolojik olarak; embriyogenez sürecinde hücrelerin bir kısmı normal gelişimin sağlanması amacıyla, örneğin; sinir sistemi gelişiminde oluşan fazla nöronun bir kısmı apoptozisle yok edilmesi şeklinde görülmektedir. İntrauterin gelişim aşamalarında başlangıçta birleşik olan el ve ayak parmaklarının apoptozisle yıkımının gerçekleşmesiyle parmakların birbirinden ayrılması sağlanmaktadır. Erişkinlerde hormon yetersizliğinden kaynaklı oluşan organ gerilemesinde örnek olarak; menstrüasyonda endometriyal hücrelerin yıkılmasında, menapoza giren kadınlarda görülen folikül atrezisinde, doğum yapan annelerde laktasyonun kesilmesinin ardından meme bezlerinin gerilemesinde apoptozis görev almaktadır. Aşırı çoğalmaya başlayan örneğin; bağırsak kript epitel hücrelerinin bir kısmının yok edilmesi apoptozisle gerçekleşmektedir. Bağışıklık sisteminde hücrelerin seçilmesinde de önemli görev almaktadır. Yenidoğanda T lenfositlerin neredeyse %98'inin seleksiyona uğraması, timüs involüsyonunun sonucu görülmektedir. B lenfositlerde ise; apoptozisin baskılanması görülmekte ve bu durum duyarlı olduğu uyarın ile tekrar karşılaştığında hazır olmasını sağlamaktadır (Coşkun ve Özgür, 2011; Erdoğan ve Uzaslan, 2003; Lakhani ve ark., 1993).

Patolojik olarak ise; tümörlerdeki hem büyümesindeki hem de gerilemesindeki süreçlerinde (kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi, kendiliğinden gelişen regresyonda) hücrelerin ölmesinde rolü vardır. Hormona bağımlı dokulardaki patolojik atrofi örneğin; glukokortikoid kullanılmasını takiben timustaki lenfosit kaybı apoptozis ile gerçekleşir. Parankimatöz organlardaki duktus tıkanması sonucunda görülen atrofide örneğin; karaciğerde görülmektedir. Human Immunodeficiency Virus (HIV-1), Hepatit C Virüs (HCV), Adenovirüs enfeksiyonları gibi bazı viral hastalıklardaki görülen hücre ölümleri apoptozisle sağlanmaktadır. Miyokard infarktüsü gibi iskemik hasarlar, insülin bağımlı diabetes mellitusta, nörodejeneratif bozukluklardan kaynaklı hastalıklarda, kanserlerde, Alzheimer ve Parkinson gibi dejeneratif hastalıklarda apoptozis mekanizması çalışmaktadır (Tomatır, 2003; Wong, 2011).

Tablo 2. 2. Hastalıklarda Apoptozisin Rolü (Fadeel ve ark., 1999)

Hastalıklarda Apoptozisin Rolü	
Apoptozun Artması	Apoptozun Azalması
<u>Nörodejenaratif Bozukluklar</u> Creutzfeld-Jakob hastalığı Spinal muskular atrofi Alzheimer hastalığı Parkinson hastalığı Retinitis pigmentosa Huntington hastalığı Amyotrofik lateral skleroz	<u>Kanser</u> Blastom Karsinom Lösemi Seminom Malign gliom Sarkom
<u>Hematolojik Bozukluklar</u> Aplastik anemi Fanconi anemisi Hodgkin hastalığı Myelodisplastik sendromlar Polycythemia vera	<u>Premalign Hastalıklar</u> Ataxia telangiectasia Xeroderma pigmentosum Paroksimal nokturnal hemoglobinüri Myelodisplastik sendromlar
<u>Otoimmün Bozukluklar</u> Graft-versus-host hastalığı Fulminant hepatit Hashimoto tiroiditis İnsüline bağımlı diyabet Skleroderma Sjögren sendromu Multipli skleroz Romatoid artrit	<u>Otoimmün Bozukluklar</u> Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (tip I, II) Sistemik lupus erythematosus
<u>İskemik Yaralanmalar</u> Miyokardial enfarktüs Böbrek enfarktüsü İskemi ve reperfüzyon Felç	<u>Ateroskleroz</u>
<u>Toksinlere Bağlı Hastalıklar</u> Pulmonar fibrozis Sepsis Alkole bağlı hepatit	<u>Metabolik Bozukluklar</u> Niemann-Pick hastalığı Osteoporozis Wilson hastalığı
<u>Bakteriyal ve Viral Enfeksiyonlar</u> AIDS Salmonella typhimurium Neisseria meningitis Shigella flexneri Chlamydia trachomatis Ebola virüsü Helicobacter pylori	<u>Viral Enfeksiyonlar</u> Adenoviruses Baculoviruses Epstein-Barr Virus Poxviruses Herpesviruses
<u>Diğerleri</u> Tümör karşı-atağı (immün ayrıcalık) Travmatik spinal kord yaralanması	<u>Prematür ve Fizyolojik Yalanmada Apoptoz</u> Down sendromu Erken yalanma (Progeria) Xeroderma pigmentosum

2.5.3. Apoptozisteki morfolojik ve biyokimyasal değişimler

Apoptozis sürecinde hücrede çok belirgin karakteristik morfolojik ve biyokimyasal değişimler görölmektedir.

DNA fragmantasyonu; nüklear endonükleazların Kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) ve Magnezyum iyonu (Mg^{+2}) bağımlı aktivasyonlarının sonucunda, enzimlerin DNA'yı kırması sonucu fragmantasyonları oluşturmaktadır. Nüklear kromatinin kümelenmesi ve nükleusun nüklear zarf ile sınırı belirlenmiş fragmanlar olarak bölünmesi, hücre ölümüne sebep olan geri dönüşümü olmayan bir olaydır.

Hücre hacminde azalma; hücre iskeletinin elemanları hücrenin yüzeyine paralel demetler şekilde düzenlenmesi, organeller bir araya gelerek kümeleşmeye başlaması ve böylelikle hücre büzüşerek yoğunluğunun artmasıyla oluşmaktadır. Birkaç dakika içerisinde hücre hacminin 1/3'ünü kaybetmektedir.

Mitokodriyal fonksiyon kaybı; mitokodriyal membran geçirgenliğinin artması yönündeki değişimlerin sonucu görölmektedir. Mitokodri bütünlüğü bozularak membranlar arasından sitokrom c gibi proteinlerin sitozole salınarak, kaspaz denilen hücreleri parçalaması ile görevli proteolitik enzimler aktive olmaktadır. Sitokrom c salınımının mitokodriyonlarda Bcl-2 proteinlerinin, apoptozisin başlatılmasında belirleyici olduğu düşünölmektedir.

Membran kabarcıklanması; hücrelerin membranındaki değişimler nedeniyle görölmektedir. Hücreler yüzey yapılarını kaybeder. Bu durum plazma membranındaki fiziksel ve kimyasal özelliklerin değişmesine, membran bütünlüğü bozulmadan tomurcuklanmaların oluşmasına sebep olmaktadır.

Apoptotik cisimlerin oluşması; hücrenin parçalanmasıyla bitecek olan apoptozisin sonuncu basamağıdır. Organellerin ve nüklear materyallerin bulunduğu membran ile sınırlı stoplazmik tomurcuklanmalardır. Apoptotik hücreler, komşu hücrelerle makrofajlar aracılığıyla tanınarak hızlı bir şekilde fagozite edilmektedir. Enflamatuar yanıtın oluşmasını engelleyecek kadar etkinlik göstermektedir. Mitoza kıyasla 20 kattan daha fazla hız ile gerçekleşen apoptozisin morfolojik değişimleri elektron mikroskobunda gözlemlenebilirken, rutin Hematoksilen-Eozin (H&E) preparatlarında apoptotik hücrelerin bulunması zordur (Çalışkan, 2000; Ross ve Pawlina, 2014; Taatjes ve ark., 2008).

2.5.4. Apoptozis mekanizmaları

Organizmadaki bazı dokuların ve hücrelerinin, devamlı olarak apoptotik hücrelerinin oluştuğu görülmekte ve ömür boyu sürmektedir. Dolayısıyla dokudaki doku homeostazisini sağlamak amacıyla, mitoz (yeniden yapım) ve apoptozis (ölüm) dinamik bir kararlılıkla devam etmektedir (Güneş, 2013; Kaya ve ark., 2012).

Apoptozis, daha önce hazır bulunan hücrelerde primer veya bir uyarın sonucunda sekonder olarak çeşitli iç ve dış uyarınlar tarafından aktive olabilmesi, yaşam ile ölüm arasındaki kararı etkilemektedir (Galle, 1997). Apoptozisin düzenlenmesinde; B-Cell Lymphoma Gene-2 (Bcl-2) ailesi, P53, kaspazlar (caspase), Apaf-1 (apoptotik protease activating factor), tümör nekroz faktör (TNF), apoptoz indükleyici faktör (AIF) vb. faktörler görev almaktadır (Akşit ve Bildik, 2008; Güneş, 2013).

Apoptozisi etkileyen hücre dışı uyarınlar içerisinde; koloni uyarıcı faktör (CSF), tümör nekroz faktörü (TNF), nöron büyüme faktörü (NGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), IL-2 gibi maddelerin ortamda azalmaları, glukokortikoidler, ilaçlar, birçok çeşit antijen bulunmaktadır (Akşit ve Bildik, 2008).

Apoptozisi etkileyen hücre içi uyarınlar içerisinde ise; hücre içerisindeki kalsiyumun miktarının artması, DNA'nın hasarlanması sebebiyle p53'ün (tümör supressör gen) aktive olması, bakteriyal-viral enfeksiyonlar, tümör nekroz faktör (TNF), sitokinler, onkojenler, glukokortikoidler bulunmaktadır (Akşit ve Bildik, 2008; Vermeulen ve ark., 2003).

Apoptozisin indüklenmesinde ve baskılanmasında birçok gen görev almaktadır. Apoptozisin baskılanmasında görevli olan genler; Bcl-2 ailesinden bazı genler (BHRL-1, bcl-x1, bcl-w, bfl-1, brag-1, mcl-1, A1), c-abl geni, ras onkogeni, çözünebilir fas, p35, A20 genleridir. Apoptozisin indüklenmesinde görevli olan genler ise; Bcl-2 ailesinden (Bad, Bax, Bak, Bcl-xS, bid, bik, Hrk1), c-myc, p53, p21, fas (CD95/APO1) FADD/MORT, RIP, FAST, interlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler (İCE), LOH (MTS1/CDK41) genleridir (Öktem ve ark., 2001).

Apoptozis; belirli genlerin ya da yolların etkisi altında olan hücrelerin programlı olarak ölmesidir. Tipik apoptozis boyunca; bir seri hidroliz, kaspaz aktivasyonu ve sinyal ileti süreci görülmesinden dolayı, bu süreç kaspaz bağımlı apoptozis yolu olarak da adlandırılmaktadır. Farklı apoptozis sinyallerinin kaynakları sebebiyle klasik apoptozis; intrensik yolak (içsel yolak-mitokondriyal apoptozis yolu) ve ekstrensik yolak (dışsal yolak-

ölüm reseptör yolu) olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu yolaklar şekil 2.6.'da gösterilmiştir (Chen ve ark., 2024).

İntrensik yolak (içsel yolak-mitokondriyal apoptozis yolu)

İntrensik yolak; mitokondriyal düzeyde çeşitli stres koşullarına (ışın tedavisi, kemoterapötik ajanlar ile yapılan tedaviler) cevap olarak, büyüme faktörü ya da hormon eksikliğinde, onarılmaz DNA hasarlarında, hipokside, çeşitli sitokinlerle, ultraviyole (UV) ışınlarıyla, endoplazmik retikulum (ER) stresinde, şiddetli oksidatif streslerde, aşırı sitotik kalsiyum konsantrasyonlarında ve benzeri sinyallerle aktive olabilmektedir (Okuyan, 2023).

Bcl-2 ailesindeki proteinler instrensik yolak için en önemli göreve sahiptir. Bcl-2 proteini hücre ölümünü baskılamasına rağmen Bcl-2 proteiniyle ilişkili ve hücrede yer alan bazı proteinler, apoptozisi indüklemektedir. Bcl-2 ailesi mitokondriyal membrandaki geçirgenliğin kontrolünde görevlidir. Bu düzenleyici proteinler, Pro-apoptotik proteinler; Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik ve Blk benzeri içeren proteinler ve Anti-apoptotik proteinler; Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-W ve BAG içeren proteinler olarak ikiye ayrılmaktadır (Eröz ve ark., 2012).

Hücre içi sinyaller Bcl-2 ailesinden Pro-apoptotik üyeleri uyarıp aktifleştirerek mitokondriye göçünü sağlamasıyla, mitokondri dış membranına yerleşerek mitokondriyal geçiş kanallarının (porların) oluşumunu ya da membran zarının yırtılmasını sağlamaktadır (Newton ve ark., 2024; Yazıcı ve ark., 2009). Böylelikle sitozole; apoptoz indükleyici faktör (AIF), endonükleaz G (Endo G), Smac/DIABLO, Omi/HtraA2, sitokrom c gibi proteinlerin salınması gerçekleşmektedir (Kuribayashi ve ark., 2006). Sitozole salınan sitokrom c, apoptozis proteaz aktif edici faktör olan Apaf-1 (Apoptosis protease activating factor) ve prokaspaz 9 ile dATP/ATP yi bulunduran apoptozom denilen kaspaz aktive edici kompleks meydana gelmektedir. Bu kompleks ile prokaspaz-9 kaspaz-9'a dönüşerek kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7 gibi öldürücü kaspazların aktive edilmesi sağlanmaktadır (Acehan ve ark., 2002; Butt ve ark., 2024). Aktive olan kaspazlar, sitozolde bulunan ICAD'ı (inhibitör of caspase-activated deoxyribonuclease) inaktifleştirir. İnaktifleşen ICAD normalde bağlı bulunduğu kaspaz aktive edici DNase olan CAD (caspase-activated deoxyribonuclease) ile ayrılmaktadır. Serbestleşen CAD nükleusa girer, kromatin yoğunlaşmasına ve DNA kırıklarının oluşmasına, bunun sonucunda da hücre apoptozisinin indüklenmesine sebep olmaktadır (Güneş, 2013).

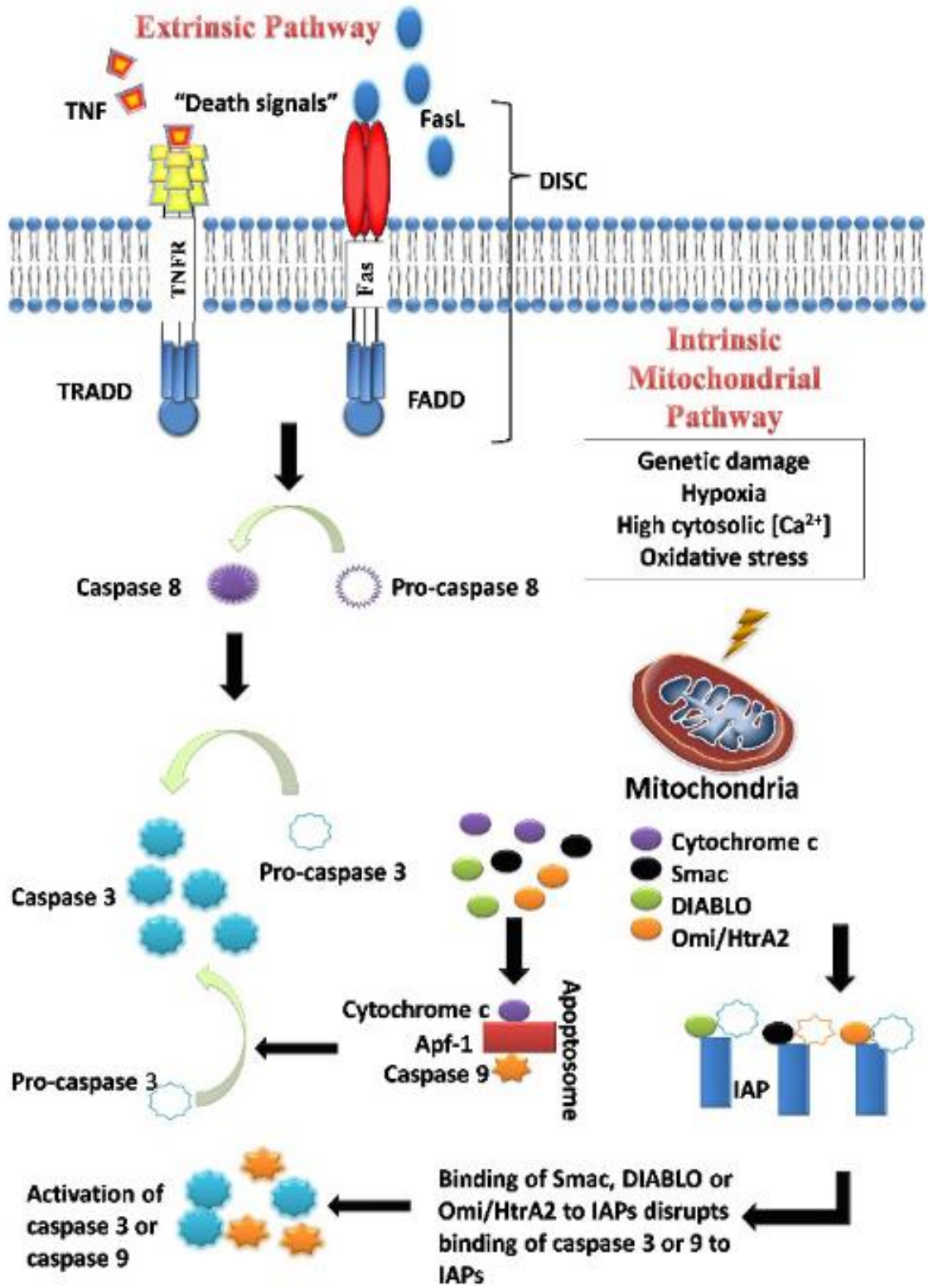
Aşırı intrinsik apoptozisin; iskemi-reperfüzyon hasarı ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere akut ve kronik dejeneratif hastalıklarla bağlantılı olduğu bilinmektedir (Newton ve ark., 2024).

Ekstremsel yolak (dışsal yolak- ölüm reseptör yolu)

Hücre ölümleri, yaşam sinyallerinin olmaması durumunda gerçekleşse de apoptoz ölüm sinyalleri ile de gerçekleşebilmektedir. Makrofajdan salınan Tümör Nekroz Faktör (TNF); hücre ölümü ve bazı kronik inflamatuvar hastalıklardaki doku yıkımının başlatılmasına neden olmaktadır. Sitotoksik T lenfositler tarafından sentezlenen hücre yüzeyi proteini olan Fas ligandı; virüsün enfekte ettiği hücreler, bazı tümör hücreleri, yabancı graft hücrelerinin ölmesini gerçekleştirmektedir (Kaya ve ark., 2012).

TNF (TNFR-1, TNF-alfa) ve Fas ligandı (APO-1, CD95) homolog olarak hedef hücrenin zarında yer alan ölüm reseptörleriyle bağlanması sonucunda reseptörler aktive olmaktadır. Fas ligandı ile Fas reseptörünün bağlanması sonucu, Fas reseptörünün FADD (Fas Associated Death Domain) proteini ile bağlanması gerçekleşmektedir. TNF ligandı ile TNF reseptörünün bağlanması sonucu FADD ve RIP (Reseptör İnteraktif Protein) birimlerinin TRADD (TNFR-1 Associated Death Domain) denilen hücre içi proteininin bağlanması gerçekleşmektedir. Böylelikle trimetrik bir yapı oluşmaktadır. Hem ölüm reseptörleri olan TNF ve Fas reseptörlerinin hem de FADD ve TRADD gibi bazı sitozolik proteinlerin yaklaşık 80 aa'lık (aminoasit) DED (Death Domain) ölüm bölgesi olarak adlandırılan, ölüm sinyallerinin iletilmesinde görevli bir bölgesi bulunmaktadır (Bender ve ark., 2005; Kartlaşmış ve ark., 2016).

Trimetrik bir yapı olan reseptör-ligant-adaptör protein kompleksi; DISC (Death-Inducing Signaling Complex) ölümü indükleyici sinyal kompleksi olarak adlandırılmaktadır. Oluşan bu yapıyla prokaspaz-8'in efektör DED ile birleşmesi sonucunda aktif formu olan kaspaz-8 oluşmaktadır. Kaspaz-8; ya direkt olarak prokaspaz3, prokaspaz-6 ve prokaspaz-7 ile kaspaz-3'ü aktive eder ya da Bcl-2 ailesinden olan Bid' in c terminal bölgesini keserek dolaylı yoldan intrinsik yoldan ilerlemesine, yani kaspaz-9'un aktive edilmesinden sonra kaspaz-3'ün aktivasyonunu sağlar. Kaspaz-3, CAD aktivasyonu ile DNA kırıklarını oluşturarak hücreyi ölüme götürmektedir (Bildik ve Bayar, 2018; Yu ve ark., 2004).



Şekil 2. 6. Apoptozisin ekstrinsek ve intrinsek yolakları (Wong, 2011)

Hücre ölümünün iki ayrı farklı formu apoptozis ve nekrozistir. Apoptozisteki süreç ile nekrozisteki süreç arasında; hücre zarının sağlam olması ve hücrenin morfolojisi başta olmak üzere gösterdiği etkilerde farklılıklar oluşmaktadır. Bu farklılıklar tablo 2.3.'de gösterilmiştir (Aktuğ, 2014).

Tablo 2. 3. Apoptozis Ve Nekrozis Arasındaki Farklar (Dinçel ve Kul, 2016)

	Apoptozis	Nekrozis
Yol Açan Nedenler	<ul style="list-style-type: none"> ▪Büyüme faktörü eksikliği ▪Hücre yaşlanması ▪Fas veya TNFR-1 reseptörlerinin aktivasyonu ▪Radyasyon ▪Yüksek doz glukokortikoid ▪Kanser ilaçları ▪Sitotoksik T lenfositile 	<ul style="list-style-type: none"> ▪Viral enfeksiyon ▪Hipertermi ▪Hipoksi ▪İskemi ▪Toksik maddelerin yüksek konsantrasyonları ▪Şiddetli oksidatif stres
Morfolojik Özellikler	<ul style="list-style-type: none"> ▪Bütün hücre membranı, fakat membranda tomurcukların oluşumu ▪Kromatinin nüklear membran altında toplanması ve yoğunlaşması ▪Hücre küçülmesi ▪Organeller sağlamdır ▪Hücrenin mitokondri, ribozom, nucleus parçaları ve diğer organelleri içeren membranla kaplı apoptotic cisimciklere parçalanması 	<ul style="list-style-type: none"> ▪Hücre membranı bütünlüğünün kaybı ▪Kromatin yumaklaşması ▪Hücre şişmesi ▪Organellerin bütünlüğünün kaybolması ▪Büyük vakuollerin oluşumu ▪Hücre lizisi
Biyokimyasal Özellikler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ATP gereklidir ▪+4 °C'de gerçekleşmez ▪DNA internukleozomal alanlarda 180-200 kb çiftinin katları olacak şekilde kırılır (agaroz jel elektroforezinde merdiven görüntüsü) ▪Prelitik DNA fragmentasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪Bozulmuş iyon hemostazisi ▪ATP ye ihtiyaç yoktur ▪+4 °C'de gerçekleşebilir ▪DNA rastgele parçalanır (agaroz jel elektroforezinde yayılım görüntüsü) ▪Postlitik DNA parçalanması
Diğer Özellikler	<ul style="list-style-type: none"> ▪Hücreler tek tek veya birkaçı bir arada ölür ▪Hem patolojik hem de fizyolojik şartlarda da gerçekleşebilir ▪Komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilirler ▪Yangı görülmez 	<ul style="list-style-type: none"> ▪Hücreler gruplar halinde ölür ▪Yangıya neden olur ▪Lizozomal enzimler salınır ▪Patolojik etkiler sonucu gerçekleşir

3.GEREÇ VE YÖNTEM

'Epigallokateşin Gallat'ın Ishikawa Endometriyal Kanser Hücreesindeki Apoptozis Üzerine Etkileri' başlıklı çalışmada kullanılan hücrelerin ekilmesi, dozaj uygulamaları, MTT testi, immünohistokimyasal boyama, TUNEL boyama, immünofloresan boyama, yara iyileşme testinin yapılması ve değerlendirmesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal analizler MG Araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan maddeler ve antikorlar

- Ishikawa İnsan Endometriyal Kanser Hücre Hattı
- Epigallokateşin Gallat [80% (HPLC) from green tea, SIGMA E4268-100mg'lık şişe]
- Dimetil Sülfoksit (DMSO)
- Fetal Bovin Serum (FBS)
- RPMI 1640 +L-Glutamine, +25 mM HEPES
- Tripsin / Etilendiamin Tetraasetik Asit (EDTA)
- Tiazolil mavisi Tetrazolium Bromür (MTT)
- Phosphate Buffered Saline (PBS)
- Tripan Blue
- Neomarkers Bax (711R1012G)
- Thermo Bcl-2 (1004G)
- DakoCytomation P53 (10468)
- Millipore ApopTag Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (2528704A)
- Ibidi 4-6-Diamidino-2-Phenylindole-2 HCl (DAPI) (21-04-28)

3.1.2. Kullanılan cihazlar ve gereçler

- Buzdolabı (+4°C, -20°C, -80°C)
- Su Banyosu BM 30 (Nüve)
- Santrifüj NF 200 (Nüve)
- Karbondioksitli İnkübatör (CO₂ İnkübatör) EC 160 (Nüve)
- Laminar Flow Cabinet LN 120 (Nüve)
- Mikroplaka Eliza Reader (Biotek, epoch)
- Inverted Faz Mikroskop

- Işık Mikroskobu
- Floresan Mikroskobu
- 6 Kuyucuklu Hücre Plakları (35,0×17,5mm)
- 96 Kuyucuklu Hücre Plakları (6,50×10,8mm)
- Flask
- Falkon Tüpü
- Pipet
- Thoma Lamı
- Cover Slipe

3.2. Yöntem

3.2.1. Hücre kültürü ve MTT analizi

Hücre kültürü için kullanılan Ishikawa insan endometriyal kanser hücre hattı, -78,5°C olan kuru buzla muhafaza edilmiş olarak geldi. Çalışma başlayıncaya kadar -80°C'de dondurucuda bekletildi. Hücre kültüründe kullanılacak besiyeri, 500ml DMEM, 50ml FBS ve 5ml penicillin-streptomycin karıştırılarak hazırlandı ve +4°C'de muhafaza edildi.

Hücre kültürü için yapılan işlemler, steril bir ortam olan Laminar Flow Kabinet içerisinde gerçekleştirildi. Öncelikle -80°C'de dondurucuda bulunan Ishikawa hücreleri çıkarılıp, daha önceden 37°C'ye ayarlanmış benmaride çözdürüldü. Çözdürülen hücreler, 1500 rpm'de santrifüj edilerek, yine 37°C'de benmaride ısıtılmış besiyerinin flasklara koyulmasının ardından, bu besiyeri koyulan flasklara pipetaj yapılarak ekildi. Daha sonra 37°C'de ayarlı olan %5'lik CO₂ ayarlı inkübatöre koyularak Ishikawa hücrelerinin flaska tutunup çoğalmaları beklendi. Bu süreçte flaska tutunup, çoğalmaları Inverted faz mikroskobu ile gözlemlendi ve flasklardaki hücrelerin konfluensi %80-90'a ulaşana kadar beslenmesi için besiyeri değiştirildi.

Konfluensi %80-90'a ulaşan flaskların içerisindeki besiyeri atıldı ve PBS ile yıkandıktan sonra flaska Tripsin-EDTA eklenerek, hücreler flasktan tamamen ayrışana kadar tripsinizasyona devam edildi. Ayrışan hücreler 15ml'lik falkon tüpe alınıp üzerine besiyeri ilave edilerek 1500 rpm de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında elde edilen pellet kısmındaki hücrelere besi yeri ilave edildi. Hücrelerin sayımını yapmak için, içerisinden 5µl alınarak tripan blue ile boyandı ve Thoma lamına damlatılarak ışık mikroskobunda incelendi. Canlı hücreler; hücre zarından boya geçişi olmadığı için parlak bir şekilde görünürken, ölü hücreler; mavi-mor renk boyanmış şekilde görüldü.

Ishikawa hücrelerinde Epigallokateşin gallatın sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla, kolorimetrik bir test olan MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) testi yapıldı. Hücreler öldüğünde MTT' yi Formazana dönüştürme yeteneğini kaybettiğinden dolayı MTT testiyle yaşayan hücrelerde Formazan tuzu oluşumunu kolorimetrik düzeyde değerlendirerek hücre canlılığının seviyesi belirlendi.

Canlı hücrelerin sayısına oranla 96 kuyucuklu hücre plaklarına 5×10^3 hücre/kuyu sayısında olacak şekilde ekilen hücreler, yapışması için 37°C 'de %5'lik CO_2 ayarlı olan inkübatöre koyularak 24 saat inkübe edildi. Daha sonra inkübe edilen hücreler; kontrol grubu hariç Epigallokateşin gallatın 10 farklı konsantrasyonu ile (25-50-100-250-300-350-400-450-500-1000) 24, 48 ve 72 saat boyunca zaman bağımlı olarak muamele edildi.

24 saatlik çalışma için; 24 saat tamamlandığında üzerine 20 μl MTT solüsyonu eklenerek tekrar CO_2 inkübatöre koyularak 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra besiyeri atılıp 100 μl DMSO eklenerek Formazan tuzu kristalleri çözdürüldü. 96 kuyucuklu hücre plağındaki ayrı ayrı her kuyucuktaki absorbans Mikropilaka Elisa Reader ile 570nm'de ölçülerek sitotoksite düzeyleri hesaplandı. Daha sonra MTT analizi 48 ve 72 saatlik çalışmalar için de 48 saat ve 72 saat tamamlandığında aynı şekilde yapılarak, 3 kez tekrar edildi.

Deney sonucunda sitotoksik düzeylerinin hesaplanmasında; tüm konsantrasyonlar % canlılığı formülü ($\% \text{ Canlılık} = \text{Doz kuyucuğun absorbansı} / \text{kontrol kuyucuğunun absorbansı} \times 100$) kullanıldı.

24, 48 ve 72 saatlik çalışmalar sonucunda; MTT hücre canlılık testi ile uygulanan Epigallokateşin gallatın zamana bağlı hücreler için sitotoksik IC_{50} dozu yani hücrelerin %50'sini öldüren doz belirlendi.

3.1.2. İmmünohistokimyasal boyama

Öncelikle Ishikawa hücreleri 6 kuyucuklu hücre plağına yerleştirilen cover sliplere ekildi. Kontrol ve Epigallokateşin gallatın IC_{50} dozu ile muamele edilen hücre gruplarına 48 saat sonra formaldehit eklenerek hücrelerin tespiti yapıldı. Tespiti yapılan cover slipteki hücrelere immünohistokimyasal boyama yöntemiyle; Neomarkers firmasının 711R1012G katalog numaralı Bax, Thermo firmasının 1004G katalog numaralı Bcl-2 ve DakoCytomation firmasının 10468 katalog numaralı P53 antikorları ile boyama yapıldı. İmmünohistokimyasal boyamanın basamakları ve işlem süreleri tablo 3.1.'de gösterildi.

Apoptozisi incelemek için; apoptozis primer antikor boyaların değerlendirmesi 7 farklı alanda yapıldı ve 20'lik büyütmede gözlemlendi.

0: Boyama yok

1: Zayıf boyama

2: Orta derecede boyama

3: Güçlü boyama olarak değerlendirildi.

Tablo 3. 1. İmmünohistokimyasal Boyama Basamakları

İşlem	Süresi
Yıkama-Distile su ile	3 kez
Yıkama-PBS ile	5 dk
Hidrojen Peroksit	20 dk
Yıkama-PBS ile	5 dk
Beyaz Blok solüsyonu	10 dk
Antikor	4°C' de 1 gece
Yıkama-PBS ile	5dk
Sarı Blok solüsyonu	20 dk
Yıkama-PBS ile	5 dk
Kırmızı Blok solüsyonu	20 dk
Yıkama-PBS ile	5 dk
AEC Kromojen	15dk
Beyaz Blok solüsyonu	1 kez
Hematoksilen	5 dk
Beyaz Blok solüsyonu	1 kez
Özel Kapatma Maddesi ile Kapatma	

3.2.3. Tunel boyama

Ishikawa hücreleri 6 kuyucuklu hücre plakları içerisine yerleştirilen cover sliplere ekildi. Kontrol ve Epigallokateşin gallatın belirlenen IC50 dozunda muamele edilen hücreler 48 saat sonra formaldehit ile tespit edildi. Tespiti yapılan hücrelerdeki apoptotik hücreler, ApopTag Peroxidase In Situ Apoptozis Detection Kit (Millipore) kullanılarak işaretlendi. Tüm işlemler, üreticinin talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi. TUNEL-pozitif ve toplam hücre sayıları Image J yazılımı kullanılarak sayıldı ve TUNEL-pozitif hücrelerin oranları

hesaplandı. Değerlendirme 7 farklı alanda yapıldı ve ışık mikroskobunda 20'lik büyütmede gözlemlendi.

3.2.4. İmmünofloresan boyama

Ishikawa hücreleri 6 kuyucuklu hücre plaklarına yerleştirilen cover sliplere ekilerek, kontrol ve Epigallokateşin gallatın belirlenen IC50 dozunda 48 saatlik muamelesi sonunda formaldehit eklenerek tespiti yapıldı. DAPI çekirdek boyası ile boyanarak floresan mikroskobu ile apoptozise giren çekirdekler 20'lik büyütmede gözlemlendi.

3.2.5. Yara iyileşme testi

Ishikawa hücreleri 6 kuyucuklu hücre plağına ekilerek %80 konfluense ulaştığında pipet ucu ile her kuyucukta düz bir çizgi oluşturularak yara izi taklit edildi. 48 saatlik IC50 dozunda Epigallokateşin gallat eklendi ve Inverted faz mikroskobu ile 4' lük büyütmede 0, 24 ve 48. saatlerde fotoğrafları çekilerek Ishikawa hücrelerindeki göçte Epigallokateşin gallat'ın etkisi gözlemlendi.

3.2.6. Biyokimyasal analizler

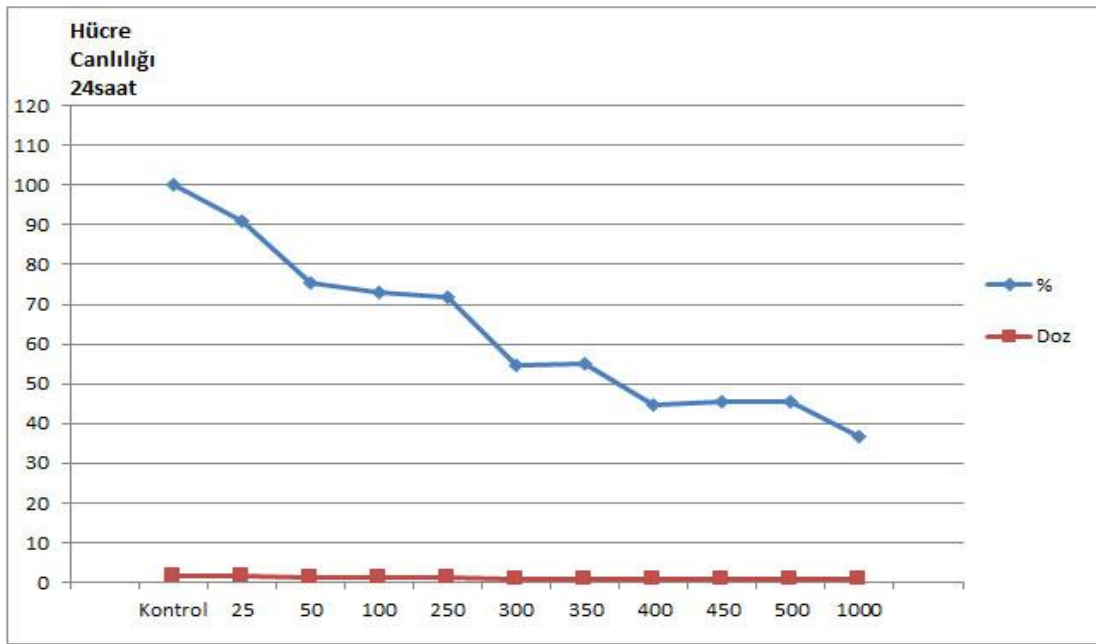
Ekilen Ishikawa hücrelerinin kontrol grubu ve IC50 dozunda Epigallokateşin gallat uygulanan grubu 48 saatlik muamelesi sonucunda, her gruptan medyum alınarak biyokimyasal analizi yapıldı.

4.BULGULAR

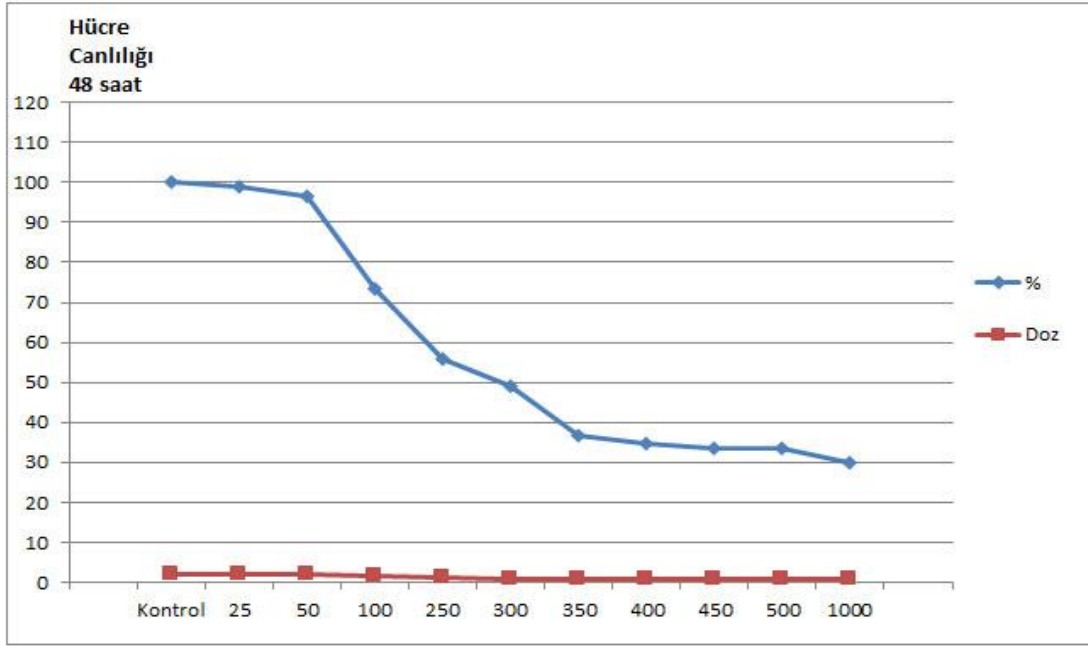
4.1. Hücre Canlılığı ve MTT Analizi

MTT testi ile Epigallokateşin gallatın Ishikawa hücre canlılığı üzerine etkisi değerlendirildi. Epigallokateşin gallatın artan konsantrasyonlarına paralel olarak, Ishikawa hücre popülasyonunda aşamalı olarak azalma görüldü. Artan doz ve süreye bağımlı olarak Ishikawa hücrelerinin çoğalmasının inhibe edildiği görüldü.

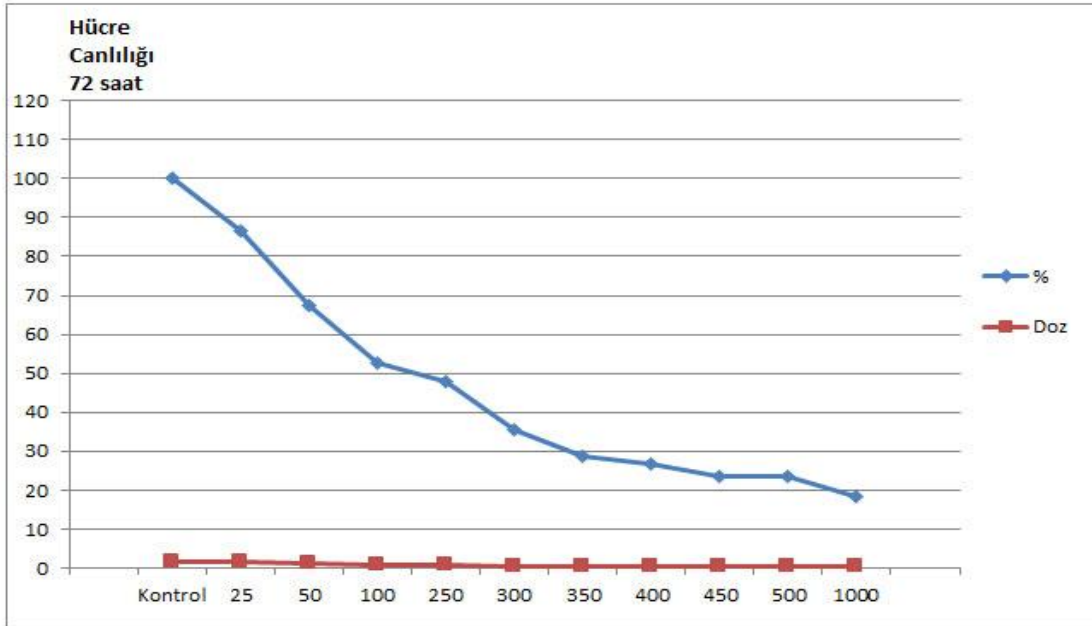
Epigallokateşin gallatın konsantrasyonlarının şekil 4.1.'de 24 saatlik, şekil 4.2.'de 48 saatlik, şekil 4.3.'de 72 saatlik ve şekil 4.4.'de farklı konsantrasyon ve zaman dilimlerindeki Ishikawa hücre canlılığı üzerine yapılan MTT testi yüzdeleri gösterilmiştir. 24 saatlik IC50 dozu 424,54 μ M, 48 saatlik IC50 dozu 167,67 μ M ve 72 saatlik IC50 dozu 119,60 μ M olarak hesaplanmıştır.



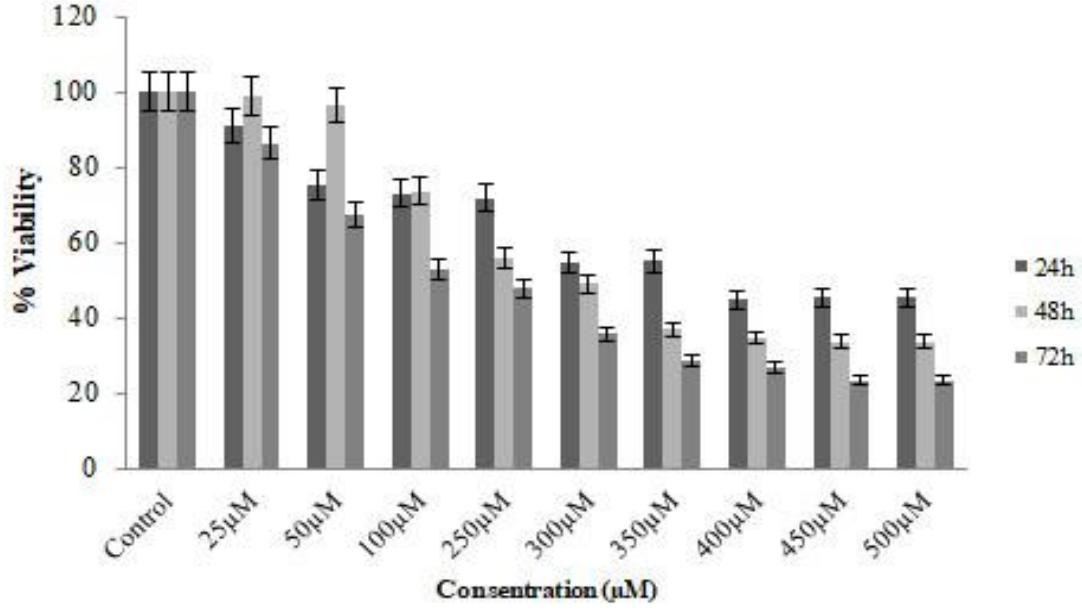
Şekil 4. 1. Ishikawa hücrelerinde Epigallokateşin gallatın 24 saatlik dozunun MTT test sonuçları



Şekil 4. 2. Ishikawa hücrelerinde, Epigallokateşin gallatın 48 saatlik dozunun MTT test sonuçları



Şekil 4. 3. Ishikawa hücrelerinde, Epigallokateşin gallatın 72 saatlik dozunun MTT test sonuçları



Şekil 4. 4. Ishikawa hücrelerine uygulanan Epigallokateşin gallatın farklı konsantrasyon ve zaman dilimlerindeki MTT testi sonuçları

4.2. İmmünohistokimyasal Boyama

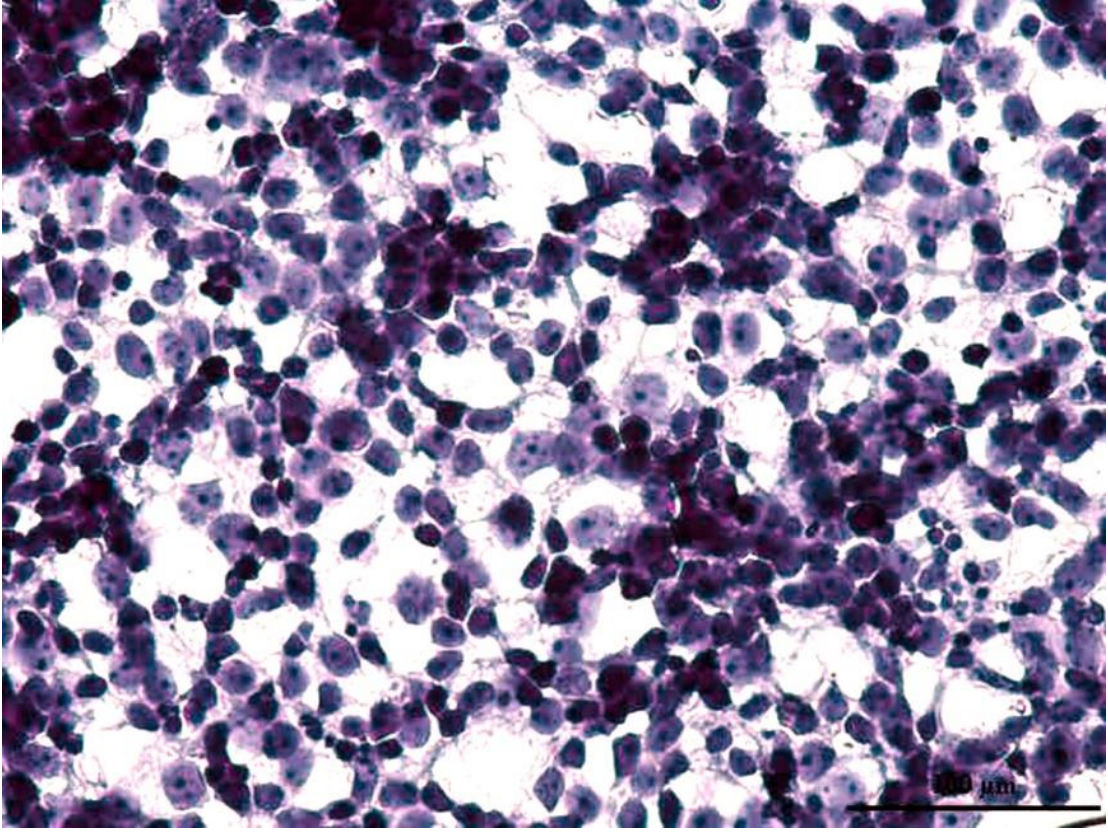
Kontrol grubu ve Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grubun immünohistokimyasal boyama açısından Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmesinde önemli farklılıklar tespit edildi.

Şekil 4.5.'de gösterilen Bax kontrol grubunda Bax ekspresyonu zayıfken, şekil 4.6.'da gösterilen Bax Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grubunda Bax ekspresyonunda önemli ölçüde artış gözlemlendi.

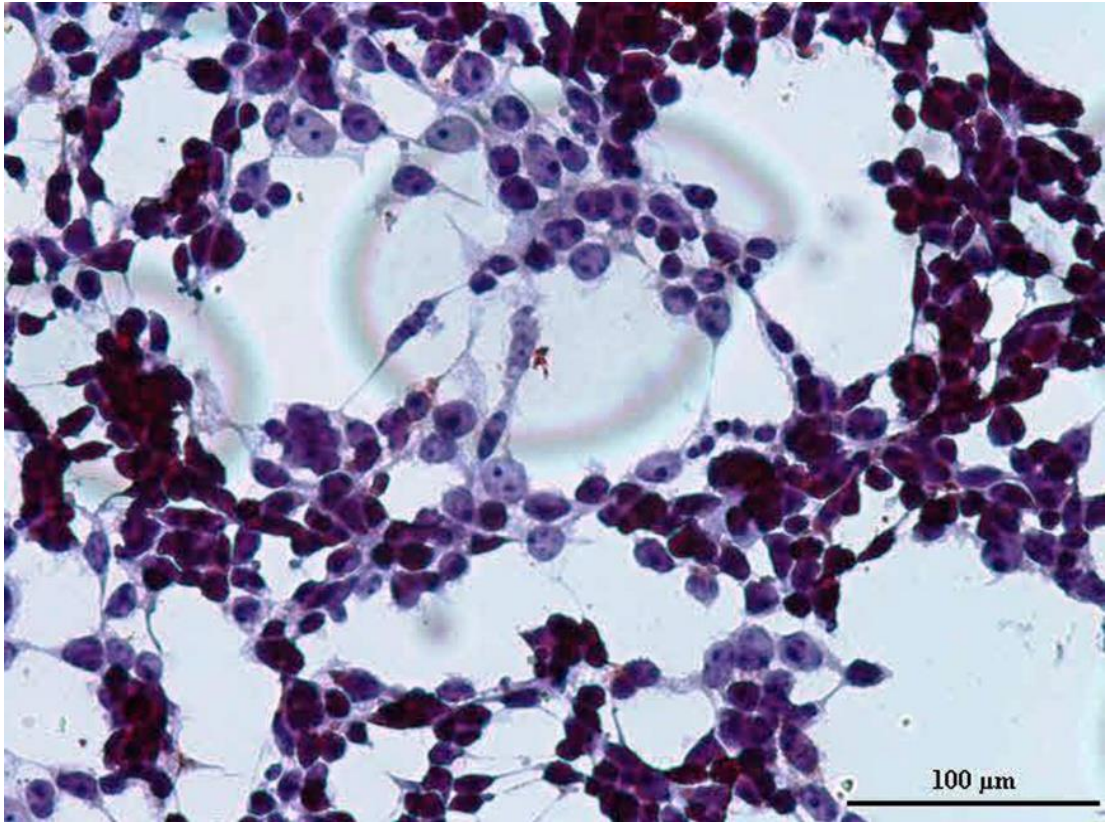
Bax boyamasının istatistiksel değerlendirmesinde, tablo 4.1.'de gösterilen kontrol grubu ve Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grup arasında Bax değişkeninde anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Tablo 4. 1. Bax İmmünohistokimyasal Boyamasının İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05)

Bax	n	Median	25	75	P<0,05
Kontrol	7	0	0	1	
Epigallokateşin Gallat	7	2	2	3	



Şekil 4. 5 İmmünohistokimyasal boyama Bax kontrol grubu (X20)



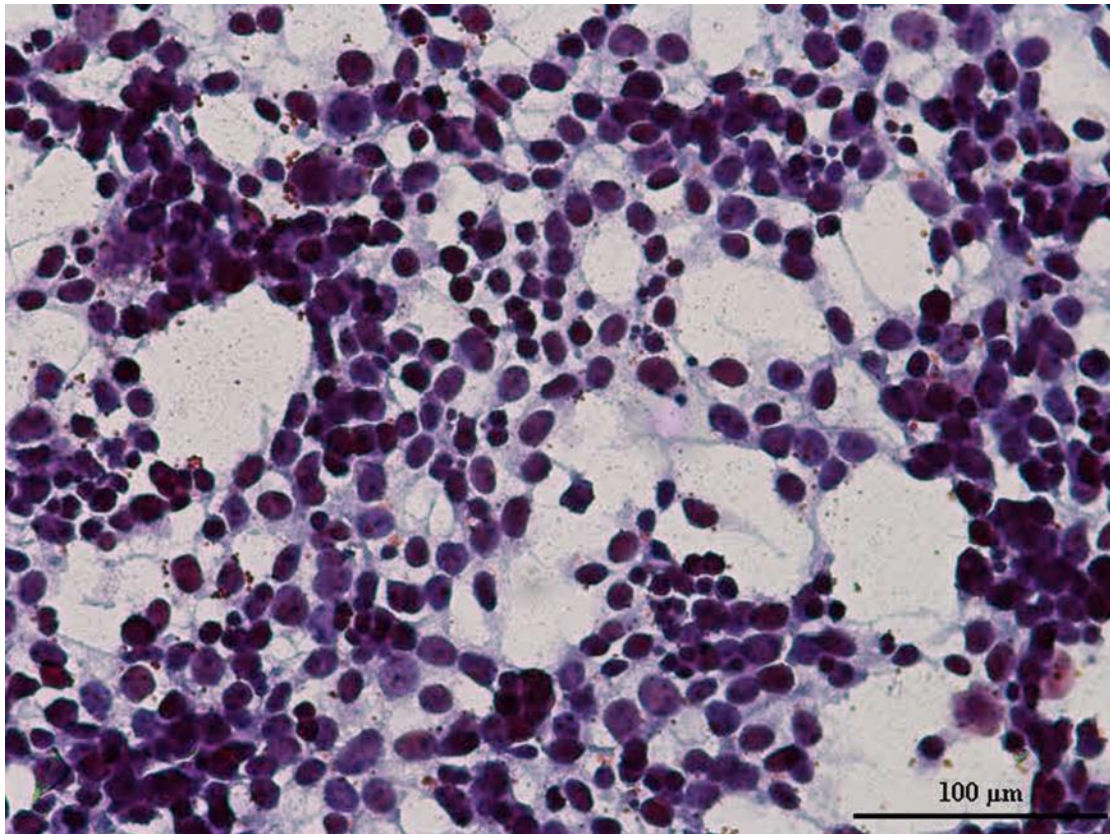
Şekil 4. 6. İmmünohistokimyasal boyama Bax Epigallokateşin gallat grubu (X20)

Şekil 4.7.'de gösterilen Bcl-2 kontrol grubundaki Bcl-2 ekspresyonuna kıyasla şekil 4.8.'de gösterilen Bcl-2 Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grubundaki Bcl-2 ekspresyonunda önemli ölçüde azalma gözlemlendi.

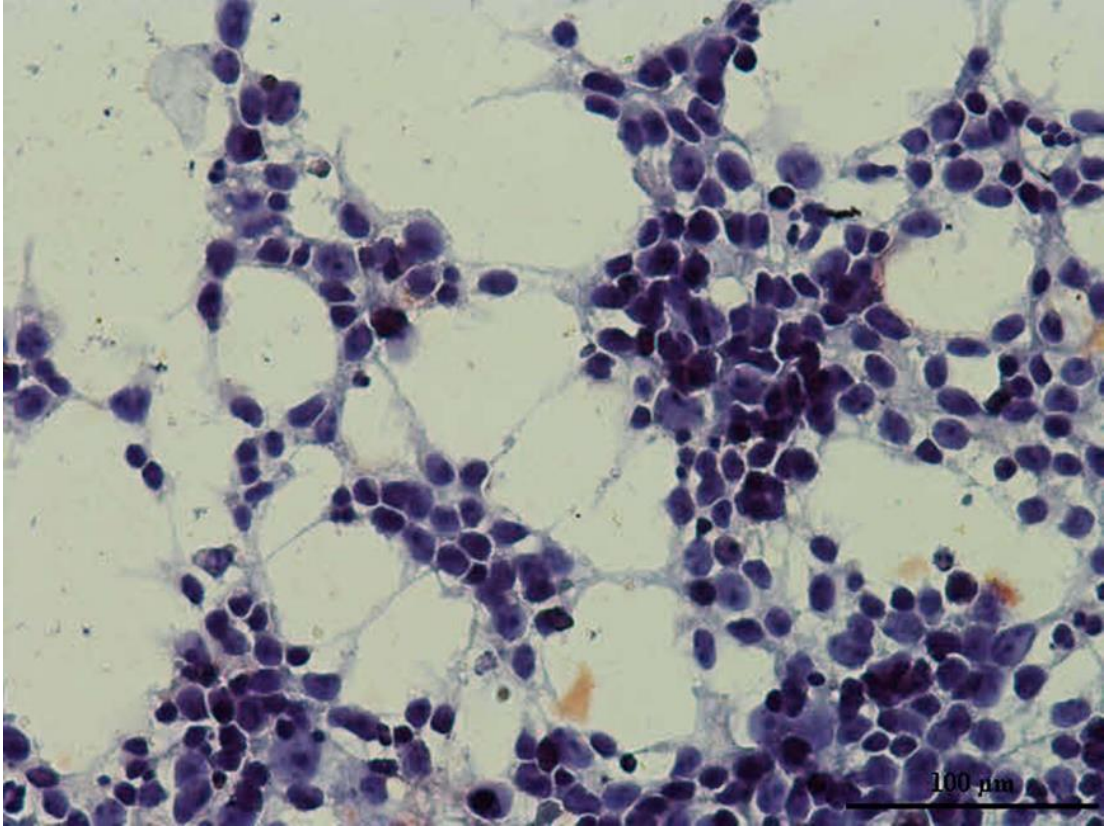
Bcl-2 boyamasının istatistiksel değerlendirmesinde, tablo 4.2.'de gösterilen kontrol grubu ve Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grup arasında Bcl-2 değişkeninde anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Tablo 4. 2. Bcl-2 İmmünohistokimyasal Boyamasının İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05)

Bcl-2	n	Median	25	75	P<0,05
Kontrol	7	3	2	3	
Epigallokateşin Gallat	7	1	0	1	



Şekil 4. 7. İmmünohistokimyasal boyama Bcl-2 kontrol grubu (X20)



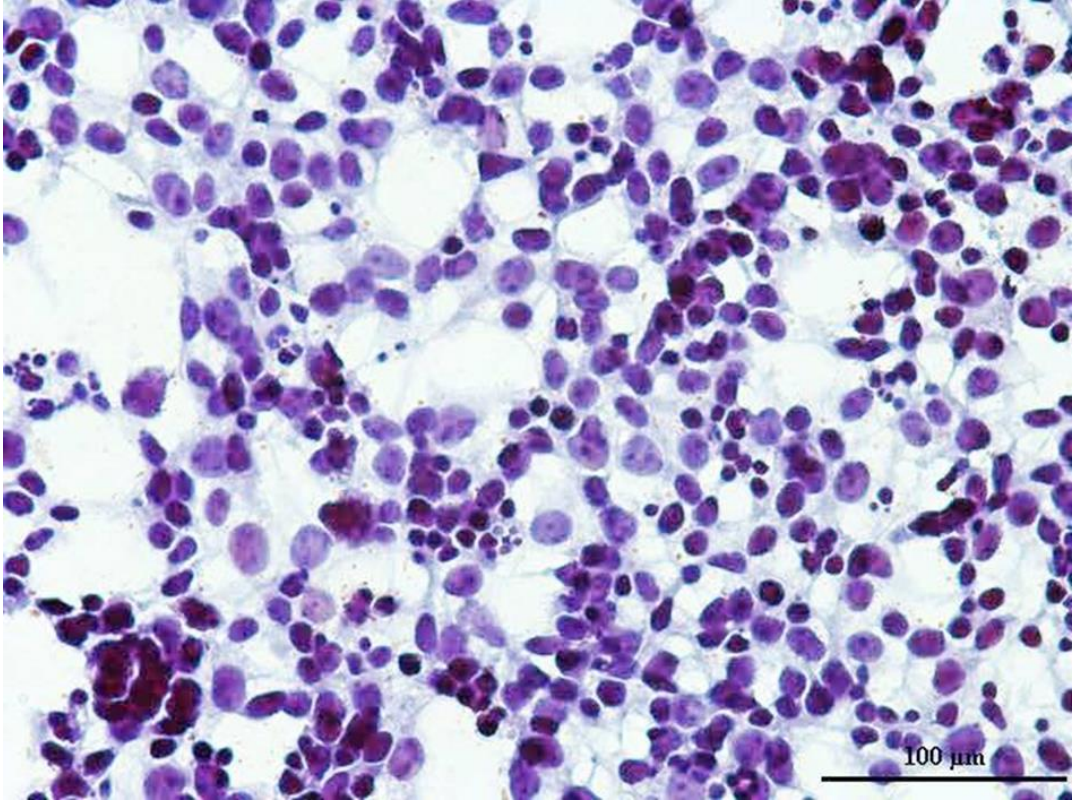
Şekil 4. 8. İmmünohistokimyasal boyama Bcl-2 Epigallokateşin gallat grubu (X20)

Şekil 4.9.'da gösterilen kontrol grubunda P53 ekspresyonu düşük düzeydeyken, şekil 4.10.'da gösterilen Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grupta P53 ekspresyonunda belirgin bir artış gözlemlendi.

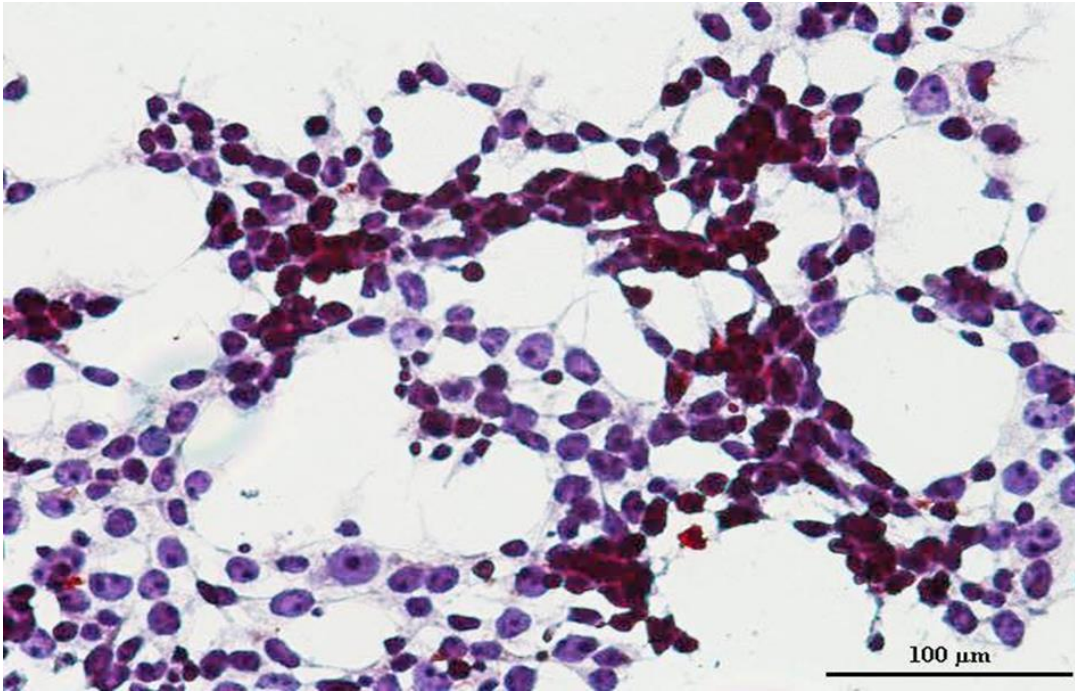
P53 boyamasının istatistiksel değerlendirmesinde tablo 4.3.'de gösterilen kontrol grubu ve Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grup arasında P53 değişkeninde anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Tablo 4. 3. P53 İmmünohistokimyasal Boyamasının İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05)

P53	n	Median	25	75	P < 0.05
Kontrol	7	1	1	2	
Epigallokateşin Gallat	7	2	2	3	



Şekil 4. 9. İmmünohistokimyasal boyama P53 kontrol grubu (X20)



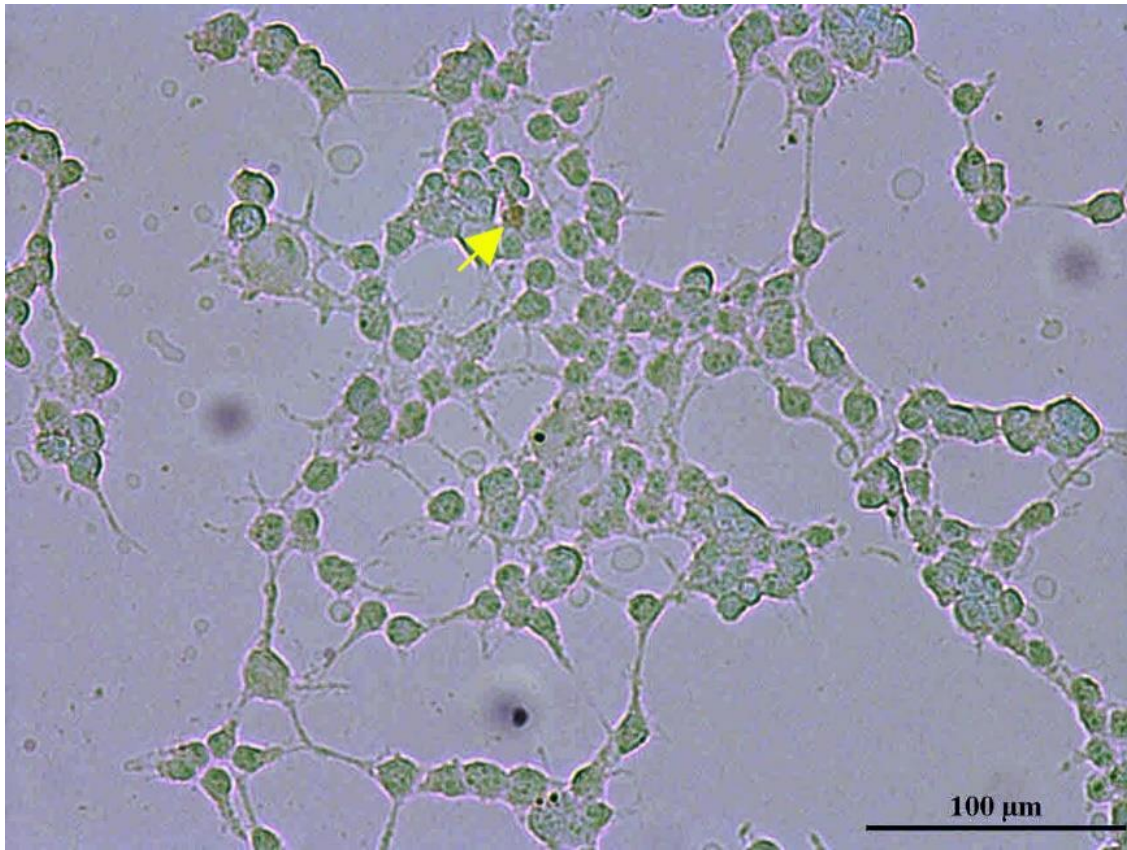
Şekil 4. 10. İmmünohistokimyasal boyama P53 Epigallokateşin gallat grubu (X20)

4.3.Tunel Boyama

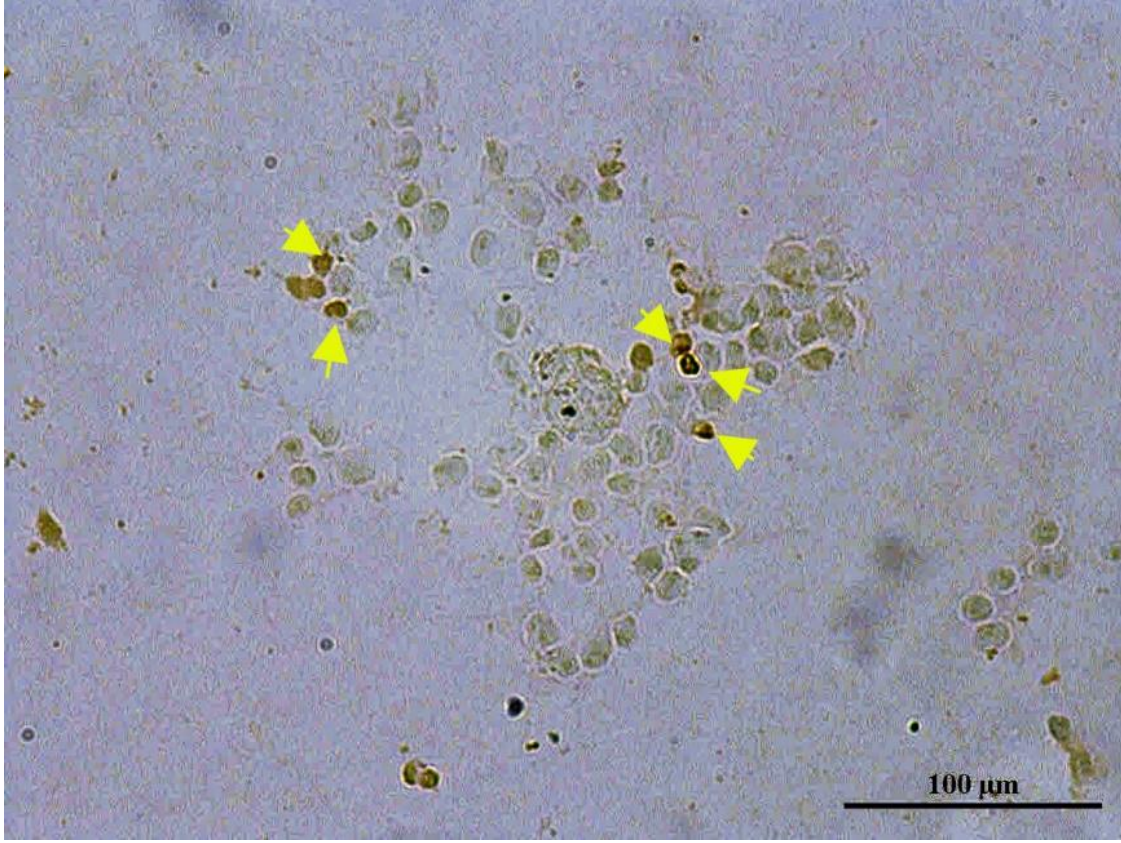
Yapılan TUNEL boyamada şekil 4.11.'de gösterilen kontrol grubuna kıyasla şekil 4.12.'de gösterilen Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan gruptaki hücrelerinin TUNEL pozitif boyamasının belirgin şekilde arttığı ve tablo 4.4.'de gösterildiği gibi Epigallokateşin gallat grubunda görülen bu boyanan hücre sayılarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. 4. TUNEL Boyamasının İstatiksel Değerlendirme Sonuçları (P<0,05)

TUNEL Pozitif	Ortalama ±Standart Hata
Kontrol	7,71±0,74
Epigallokateşin Gallat	21,85±2,53



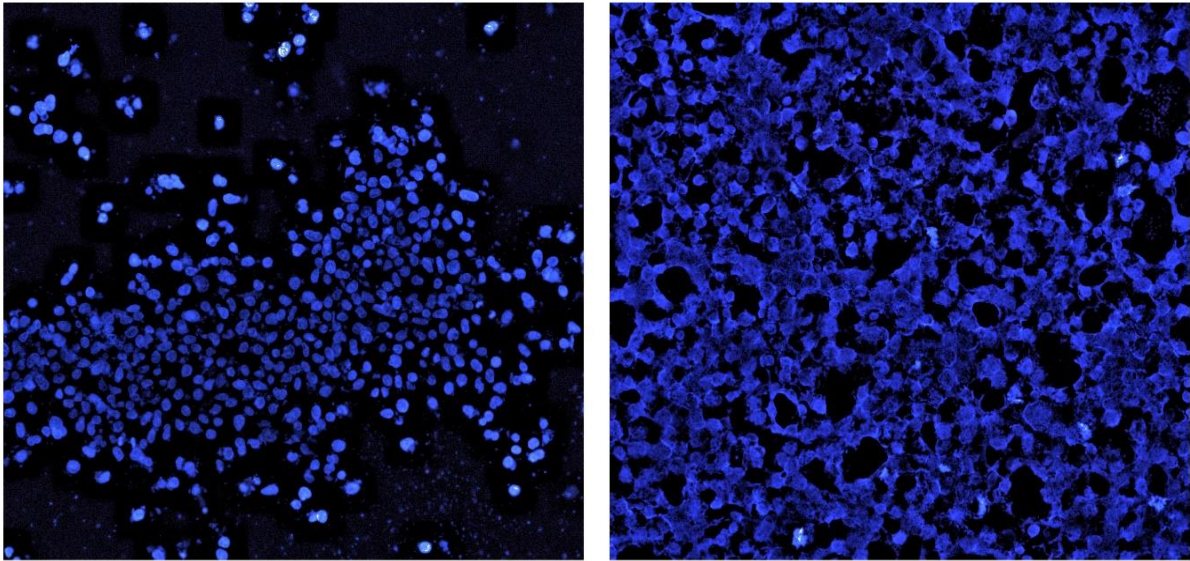
Şekil 4. 11. Kontrol grubu TUNEL boyaması, sarı oklar TUNEL pozitif hücreler (X20)



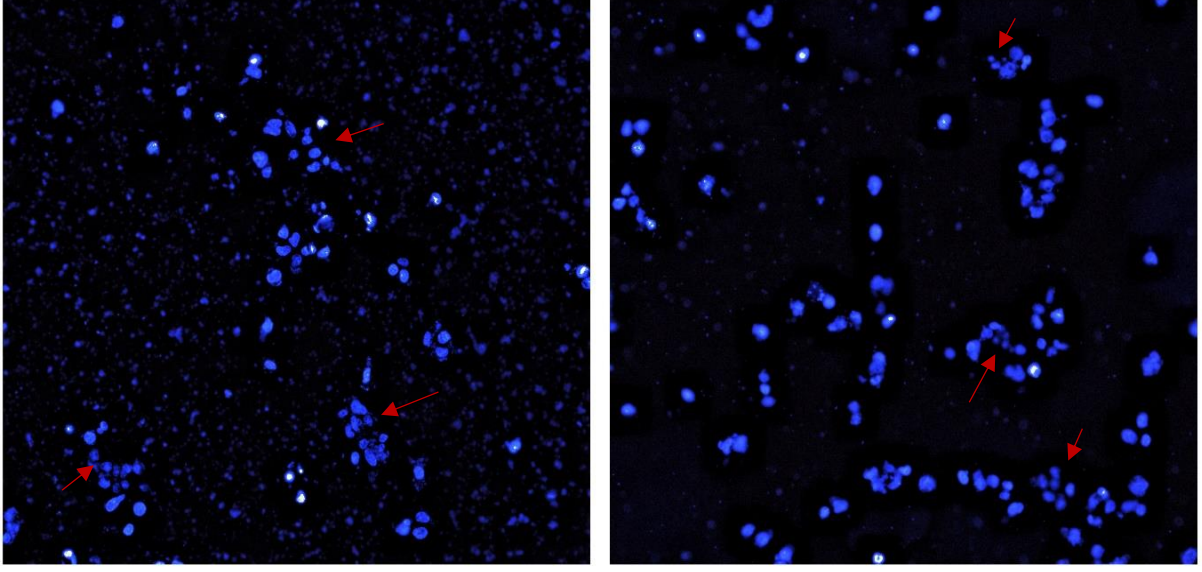
Şekil 4. 12. Epigallokateşin gallat grubu TUNEL boyaması, sarı oklar TUNEL pozitif hücreler (X20)

4.4. İmmüno Floresan Boyama

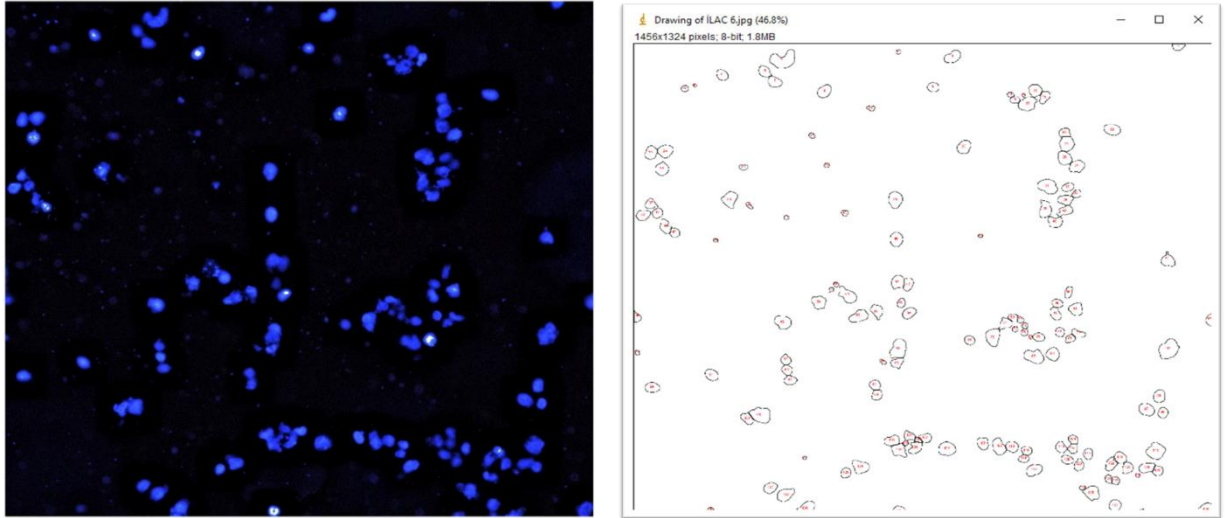
Hücrelerin çekirdekleri DAPI ile boyanan hücreler, şekil 4.13.'te gösterilen kontrol grubuna kıyasla şekil 4.14.'de gösterilen Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grupta apoptotik çekirdekler gözlemlendi.



Şekil 4. 13. Kontrol grubu DAPI immüno floresan boyaması (X20)



Şekil 4. 14. Epigallokateşin gallat grubu DAPI immüno Floresan boyaması, kırmızı oklar apoptotik çekirdekler (X20)

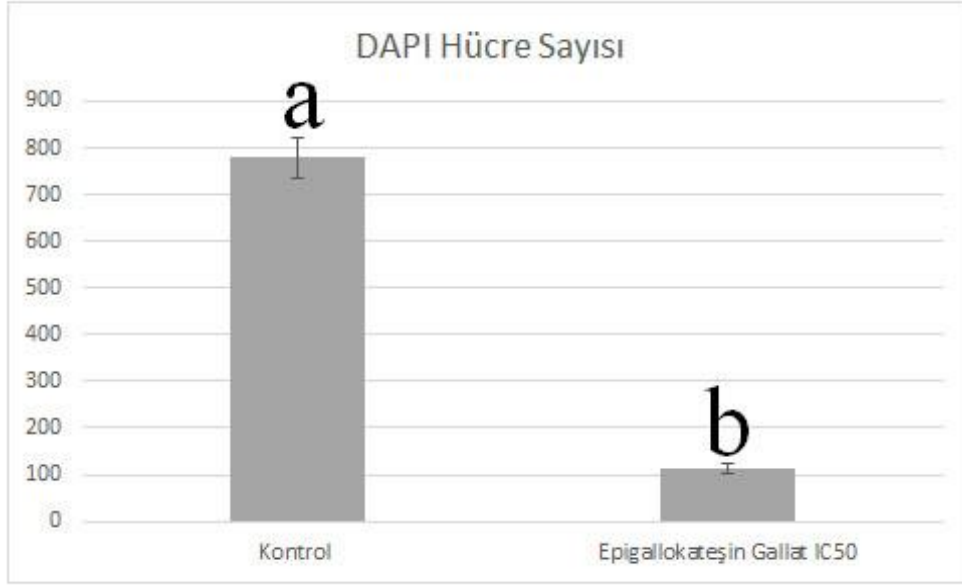


Şekil 4. 15. Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücrelerin sayımı Image J yazılımı kullanılarak yapıldı (X20)

Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücrelerin sayımı şekil 4.15.'te gösterildiği gibi Image J yazılımı kullanılarak yapıldı.

Hücrelerin DAPI ile boyanan hücre çekirdeklerinin istatistiksel değerlendirilmesi şekil 4.16.'da gösterilmiştir. Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücrelerin sayımı yapıldı ve kontrol

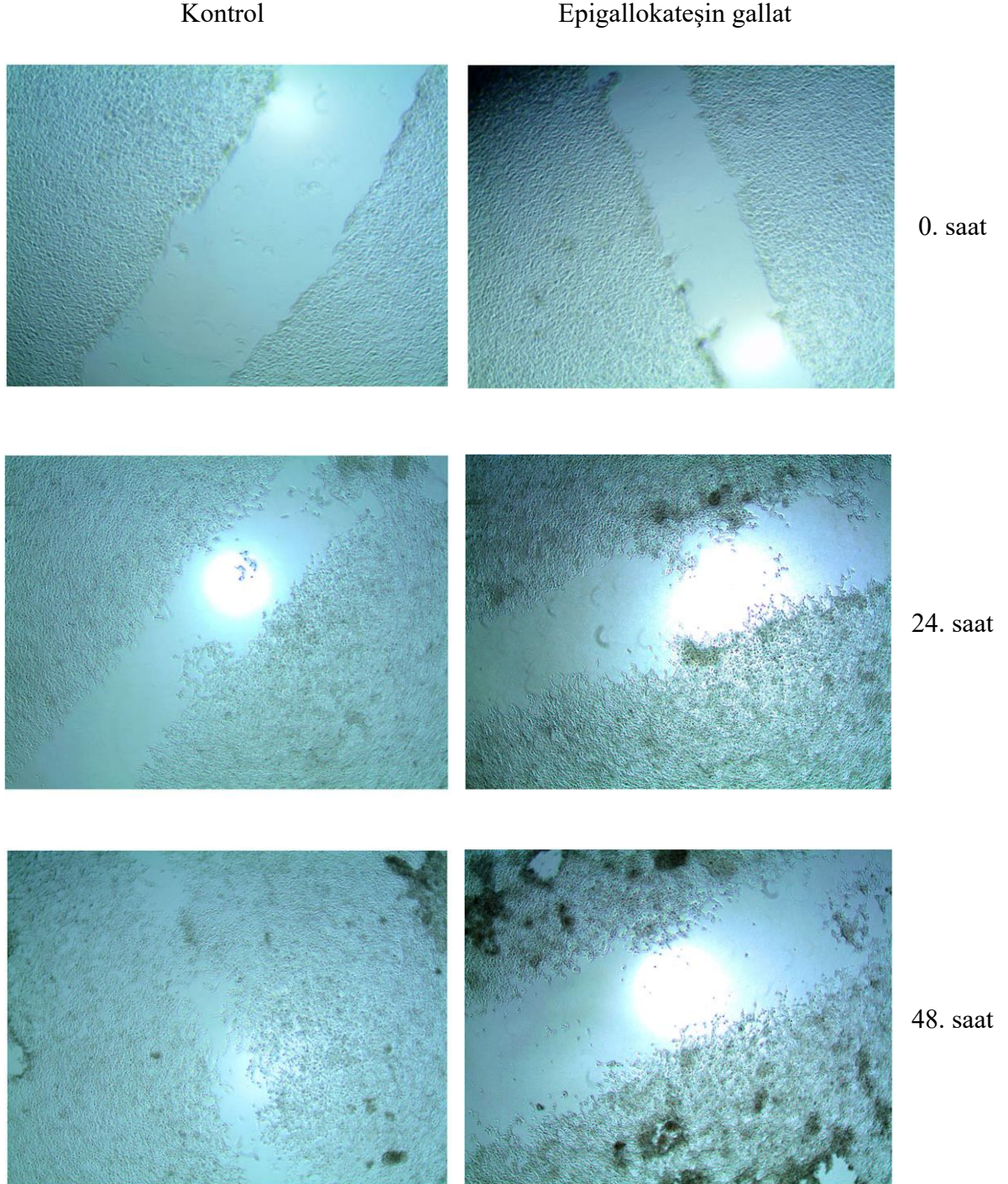
grubundaki hücrelerine göre Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan gruptaki hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü.



Şekil 4. 16. Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücreler a. Kontrol grubu, b. Epigallokateşin gallatın IC50 dozu uygulanan grup

4.5. Yara İyileşme Testi

Ishikawa hücrelerinde, kontrol grubuna kıyasla Epigallokateşin gallatın IC50 dozunun uygulandığı grupta hücre ölümünün arttığı ve hücreler arasındaki mesafenin genişlediği gözlemlendi. Bu durum, Epigallokateşin gallatın hücre göçünü anlamlı derecede engellediğini göstermektedir. Alınan görüntüler 0., 24. ve 48. saatlerde kaydedildi. Şekil 4.17.'de gösterildi.



Şekil 4. 17. Yara iyileşme testi (X4)

4.6. Biyokimyasal Analizler

Tablo 4.5.'te hücre medyumunda değerlendirilen biyokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır. Epigallokateşin gallat (EGCG) uygulaması, Toplam Antioksidan Seviyesi (TAS) değerinde anlamlı bir artışa (* $p<0,05$) neden olmuştur. Bu artış, Epigallokateşin gallatın hücre ortamındaki antioksidan kapasiteyi önemli ölçüde artırdığını göstermektedir.

Diğer parametreler olan potasyum, sodyum ve klor düzeylerinde ise; kontrol grubuna kıyasla herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bu bulgular, Epigallokateşin gallatın antioksidan etkisinin belirgin olduğunu ancak elektrolit dengesi üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını düşündürmektedir.

Tablo 4. 5. Hücre Medyumundaki Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması (*: $P<0,05$)

	Kontrol	Epigallokateşin Gallat
TAS	0,084±0,011	1,004±0,07*
Potasyum	6,21±0,35	6,31±0,53
Sodyum	147±6,36	151±10,57
Klor	121,71±6,19	122,57±8,68

5.TARTIŞMA

Son yıllarda teknolojik gelişmelerin artması ve yeni geliştirilen tanı yöntemlerinin bulunması; kanserde tanının daha hızlı koyulabilmesine imkan tanınmasına rağmen, dünya sağlık örgütünün (WHO) 2019 yılı verilerinde kanserin tüm dünyada ölüme sebep olan başlıca küresel sağlık sorunlardan biri olduğu bildirilmektedir (Tanık ve Gürşan, 2022).

Uluslararası kanser araştırmaları ajansı olan GLOBAKAN kanser istatistiklerinin 2022 yılı verilerine göre; dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanserler içinde korpus uterinin %4,3 ile 6. sırada olduğu belirtilmiştir. Yine GLOBAKAN kanser istatistiklerinin 2022 yılı verilerine göre; Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanserler içerisinde korpus uterinin %7,3 ile 5. sırada yer almasının yanı sıra endometriyum adenokarsinomu da en sık görülen jinekolojik malignitedir (GLOBOCAN 2022, t.y.; Wang ve ark., 2024).

Endometriyum kanserindeki klasik tedavi yöntemlerini; cerrahi tedavi, adjuvan radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavileri ve bunların kombine kullanıldığı durumlar oluşturmaktadır. Bu kanser tedavilerinde önemli yan etkilerin oluşması ve sınırlarının olması, hastaların yaşam kalitesini ciddi anlamda düşürmesi nedeniyle ayrıca yapılan tedaviye kombine olarak desteklemesi amacıyla tanımlayıcı ve alternatif tedavilerin tercih edilmesinin yaygınlaştığı görülmektedir (Amant ve ark., 2005; Braun ve ark., 2016; Vogelzang ve ark., 2003).

Özellikle üzümelerde, baklagillerdeki belirli tohumlarda, çayda bulunan Epigallokateşin gallat, yeşil çay bitkisinin de ana polifenolik bileşenidir (Fujita ve ark., 1989; Manach ve ark., 2004; Wang ve ark., 2000). Son yıllarda birçok alanda Epigallokateşin gallatın insan sağlığı üzerine etkilerinin araştırıldığı görülmekte ve anti oksidan, anti-kanser etkilere sahip olması yapılan çalışmalarda kullanımının artmasında sebep oluşturmaktadır (Chowdhury ve ark., 2016; Tabassum ve ark., 2007).

Polifenollerin etkisiyle, hem normal hücrelerde bulunan toksik etkilerin yok edilmesi hem de anti-kanser ilaçların tedavi sürecindeki etkinliğinin artırılması sağlanabilmektedir (Yalçın ve ark., 2017).

Biz de çalışmamızda; insan endometriyal kanser hücre hattı olan Ishikawa’da, yeşil çay bitkisinin de ana polifenolik bileşeni olan Epigallokateşin gallatın farklı konsantrasyonlarını zamana bağımlı olarak uygulayarak, etkilerini değerlendirdik.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 4 farklı insan kanser hücre hattı kullanılarak büyüme inhibe edici etkileri incelenmiştir. Bunlardan akciğer tümör hücre hatları olan H661 ve H1299'da Epigallokateşin gallatın yaklaşık 25 μ M'lık konsantrasyonunda güçlü büyüme inhibe edici etkiler gösterirken akciğer kanser hücre hattı olan H441 ve kolon kanseri olan HT-29'da Epigallokateşin gallatın 2-3 kat daha yüksek konsantrasyonuyla daha az etkili bulunmuştur (Yang ve ark., 1998).

Servikal hücre kanser hattı olan CaSki hücrelerinde Epigallokateşin gallatın anti-kanser etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışma sonucunda; Epigallokateşin gallatın 35 μ M'lık konsantrasyonunda CaSki hücrelerinde büyüme inhibe edici etkisi olduğu ve Epigallokateşin gallatın 100 μ M'lık konsantrasyonunda apoptotik hücre yoğunluğunun önemli seviyede olduğu gösterilmiştir (Ahn ve ark., 2003).

Sonoda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; insan küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücre hattı olan A549'da Epigallokateşin gallatın 25 μ M-100 μ M'lık konsantrasyonlarında hücre çoğalmasını büyük ölçüde inhibe ettiği ve Epigallokateşin gallatın 100 μ M'lık konsantrasyonunda A549 hücrelerinde apoptozu indüklediği bildirilmiştir (Sonoda ve ark., 2014).

Bizim çalışmamızda da Epigallokateşin gallatın Ishikawa hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi MTT testi ile değerlendirilmiştir. Ishikawa hücre hattında Epigallokateşin gallatın 25 μ M-100 μ M'lık konsantrasyonlarında hücre proliferasyonunu inhibe edebildiği gözlemlenmiştir. Epigallokateşin gallatın 100 μ M-250 μ M'lık konsantrasyonlarında apoptotik hücre yoğunluğunun yüksek seviyede olması, apoptozisi indükleyebildiğini ortaya koymaktadır.

Epigallokateşin gallatın in vivo ve in vitro ortamlarda 20 farklı tümör hücre hattında farklı kanser türleriyle yapılan çalışmalarda, anti tümör etkisinin varlığı belirtilmiş ve büyümeyi inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Epigallokateşin gallatın kanserli hücrelerde proliferasyon ve metastazı inhibe edebildiği ve apoptozis yollarını indüklediği gösterilmiştir. Apoptozisle hücre ölümünü indüklerken, normal hücreleri etkilememesinden dolayı anti-kanser ajanı olarak umut vadedicidir (Adhami ve ark., 2004; Chen ve ark., 1998; Kumazoe ve ark., 2015; Nagle ve ark., 2006; Zhu ve ark., 2007).

İnsan küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücre hattı olan A549' un Epigallokateşin gallat ile nikotin kaynaklı hücre göçü ve invazyonu araştırıldığı çalışmanın sonucunda;

nikotinin A549 hücre göçünü artırdığını fakat Epigallokateşin gallatın nikotinle indüklenen A549 hücre göçünü ve invazyonunu doz bağımlı olarak önemli ölçüde engellediğini ve akciğer kanserinin ilerlemesini engellediği belirtilmiştir (Shi ve ark., 2015).

Yaptığımız yara iyileşme (wound healing) testi sonuçlarına göre; kontrol grubuna kıyasla Epigallokateşin gallat uygulanan grupta doza ve zamana bağımlı olarak hücre göçünün belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum; Epigallokateşin gallatın anti-migration rolünü ortaya koymakta ve potansiyel anti-metastatik özelliğini desteklemektedir.

Ahmad ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmada; insan epidermoid karsinom hücreleri olan A431'de Epigallokateşin gallatın apoptozda ve hücre döngüsünün durdurulmasında indükleyici etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsan karsinom keratinositleri olan HaCaT' de, insan prostat karsinom hücreleri olan DU145' de ve fare lenfoma hücreleri olan LY-R' de Epigallokateşin gallat ile apoptotik cevap elde edilirken normal insan epidermal keratinositlerinde apoptotik cevap oluşmadığı görülmüştür. Bu çalışma sonucunda Epigallokateşin gallatın yalnızca kanser hücrelerine özgü apoptotik cevap oluşturduğu bildirilmiştir (Ahmad ve ark., 1997).

TUNEL yöntemi; çoğu araştırmacı tarafından en fazla tercih edilen, DNA kırıklarının in-situ olarak tanınmasını sağlayarak apoptozisin varlığının tespitinin yapılmasını sağlayan yöntemdir (Yazar & Tunca, 2007). Çalışmamızda; TUNEL boyaması yöntemi kullanılarak yapılan analizler sonucunda, Epigallokateşin gallatın IC50 dozuna maruz kalan hücrelerde TUNEL pozitif boyanmış hücre sayısında anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu da Epigallokateşin gallatın apoptozu indükleyici etkisini desteklemekte ve hücre ölüm mekanizmaları üzerindeki rolünü ortaya koymaktadır.

DAPI ile gerçekleştirilen immünofloresan boyama analizi sonucunda; Epigallokateşin gallatın IC50 dozuna maruz kalan hücrelerde boyanan çekirdek sayısının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir. Bu durum, Epigallokateşin gallatın hücre proliferasyonunu baskıladığını göstermektedir. Ayrıca, hücrelerin apoptozise uygun morfolojik özellikler sergilemesi, yani apoptotik çekirdeklerin tespit edilmesi, Epigallokateşin gallatın apoptozu indükleyici etkisini desteklemektedir.

Bcl-2 protein ailesinin üyeleri programlı hücre ölümü olan apoptozis sürecinin önemli düzenleyicilerinden biridir. Bcl-2 ailesinin Bid, Bad, Bax vb. üyeleri apoptozisi tetikleyici etki gösterirken Bcl-2, Bcl-xl vb. üyeleri ise apoptozisi inhibe edici etki göstermektedir. Bcl-2

ailenin pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyelerinin arasındaki etkileşim, hücrelerin apoptozise girip girmeyeceğinin ya da hayatta kalıp kalmayacağını belirlemede rol oynamaktadır. Yani bu üyelerin ifadesindeki anormallikler, tümör gelişimini destekleyebilirken, kanser karşıtı tedavilere karşı direnç kazanmasına yol açabilir (Kalonis ve ark., 2022; Schulze-Osthoff ve ark., 1998). Çoğu kanser, tümör baskılayıcı gen olan P53'te mutasyon ya da delesyonlara sahiptir. DNA'da hasar oluşmasının devamında P53'ün aktive olarak apoptozisi tetiklemesinin yanı sıra uyarılmasında da etkili olan bir gen olduğu gösterilmiştir (Wyllie, 1997).

Çalışmamızda yapılan analizler sonucunda belirlenen Epigallokateşin gallatın IC50 dozu ve kontrol grubuna uygulanan protokoller kapsamında Bax, Bcl-2 ve P53 proteinleri için immünohistokimyasal boyamalar gerçekleştirilmiştir. Epigallokateşin gallatın uygulandığı grupta hücrede apoptotik sinyal yollarının tetiklenmesinde kritik rol oynayan Bax ve tümör baskılayıcı özelliğiyle DNA hasarına yanıt olarak hücre ölümünü destekleyici rol oynayan P53 ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu durum, Epigallokateşin gallatın hücre ölüm mekanizmalarını aktive etme potansiyeline işaret etmektedir. Anti apoptotik etkisi olan Bcl-2 ekspresyonunda ise anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgu ise; hücrelerin apoptotik sürece daha duyarlı hale geldiğini ve Epigallokateşin gallatın pro-apoptotik mekanizmalar üzerinde güçlü bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çay kateşinlerinin ve antioksidan vitaminlerin (E vitamini, C vitamini ve β -karoten) antioksidan aktiviteleri değerlendirmek amacıyla yapılan çalışma sonucunda, çay kateşinlerinin vitaminlerden daha yüksek antioksidan gücüne sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki kateşinlerin antioksidan aktivitesinin çoktan aza doğru; Epigallokateşin gallat>Epigallokateşin>Epikateşin gallat>Epikateşin olarak sıralanmıştır (Vinson ve Dabbagh, 1998). Yine yapılan bir diğer çalışmada kateşinlerin antioksidan aktivitesinin çoktan aza doğru sıralanışı; Epigallokateşin gallat>Epigallokateşin>Gallokateşin>Epikateşin gallat>Epikateşin olarak elde edilmiştir (Benzie ve Szeto, 1999). Yapılan her iki çalışmada da en yüksek antioksidan seviyesine Epigallokateşin gallatın sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda; Epigallokateşin gallatın antioksidan seviyesini ölçmek için hücre medyumundan biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar; Epigallokateşin gallatın uygulandığı grupta Toplam Antioksidan Seviyesi' nin (TAS) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde arttığını ($p<0,05$) göstermektedir. Bu bulgu, Epigallokateşin

gallatın oksidatif stresle m¼cadelede g¼çlü bir antioksidan etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Çalışmamızda insan endometriyal hücre hattı olan Ishikawa hücreleri üzerine yapılan araştırmalar sonucunda; Epigallokateşin gallatın apoptozisi indüklediği, antioksidan etki gösterdiği, hücre proliferasyonunu baskıladığı ve hücre göçünü azalttığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar; Epigallokateşin gallatın endometriyum kanser tedavisi için umut verici potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilebileceği düşüncesini güçlendirmektedir. Fakat elde ettiğimiz bu bulgular yalnızca laboratuvar ortamında gerçekleştirilen in vitro çalışmalara dayanmaktadır.

6.2. Öneriler

Son yıllarda Epigallokateşin gallat üzerine yapılan araştırmalar, bileşimin antioksidan ve anti-kanser etkileri nedeniyle büyük ilgi görmesine rağmen, endometriyum hücre hattı üzerindeki çalışmalar halen sınırlıdır. Bu durum, bileşimin kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimi, farklı kanser hücrelerinde optimum dozunun belirlenmesi ve etki mekanizmasının tam olarak anlaşılması açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu konulardaki eksikliklerin giderilmesi, Epigallokateşin gallatın terapötik potansiyelinin daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Epigallokateşin gallat üzerine yapılan araştırmaların genişletilmesi, bileşimin apoptozisi indükleyici etkileri göz önüne alındığında; tedaviyi destekleyici ajan olarak potansiyel rolünün belirlenmesi, klinik alanda anlamlı bir bilgi birikiminin oluşturulması ve endometriyum kanseri tedavisinde daha kapsamlı yeni stratejilerinin şekillendirilmesi açısından önemli bir katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

- Acehan, D., Jiang, X., Morgan, D. G., Heuser, J. E., Wang, X., & Akey, C. W. (2002). Three-dimensional structure of the apoptosome: implications for assembly, procaspase-9 binding, and activation. *Molecular Cell*, 9(2), 423-432. [https://www.cell.com/structure/fulltext/S1097-2765\(02\)00442-2](https://www.cell.com/structure/fulltext/S1097-2765(02)00442-2)
- Adhami, V., Malik, A., Zaman, N., Sarfaraz, S., Siddiqui, I. A., Syed, D. N., Afaq, F., & Pasha, F. S. (2007). Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo. *Clinical Cancer Research*, 13(5), 1611-1619. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2269>
- Adhami, V., Siddiqui, I., Ahmad, N., Gupta, S., & Mukhtar, H. (2004). Oral consumption of green tea polyphenols inhibits insulin-like growth factor-I-induced signaling in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Cancer research*, 64(23), 8715-8722. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2840>
- Ağagündüz, D. (2020). Organik Çay İnfüzyonlarının Toplam Antioksidan ve Oksidan Kapasitelerinin Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(2), 5-14. <https://doi.org/10.33076/2020.bdd.1289>
- Ahmad, N., Feyes, D. K., Agarwal, R., Mukhtar, H., & Nieminen, A. L. (1997). Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *Journal of the national cancer institute*, 89(24), 1887-1886. <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/89/24/1881/2526570>
- Ahn, W. S., Huh, S. W., Bae, S. M., Lee, I. P., Lee, J. M., Namkoong, S. E., Kim, C. K., & Sin, J. I. (2003). A Major Constituent of Green Tea, EGCG, Inhibits the Growth of a Human Cervical Cancer Cell Line, CaSki Cells, through Apoptosis, G1 Arrest, and Regulation of. *liebertpub.comWS Ahn, SW Huh, SM Bae, IP Lee, JM Lee, SE Namkoong, CK Kim, JI SinDNA and cell biology*, 2003•liebertpub.com, 22(3), 217-224. <https://doi.org/10.1089/104454903321655846>
- Akşit, H., & Bildik, A. (2008). Apoptozis. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 55-63. <https://dergipark.org.tr/en/pub/yyuvfd/issue/13740/166307>
- Aktuğ, H. (2014). Apoptozis ve hücre döngüsü. *Ege Tıp Dergisi*, 53(1), 60-64. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/350629>
- Alayev, A., Salamon, R. S., Sun, Y., Schwartz, N. S., Li, C., Yu, J. J., & Holz, M. K. (2015). Effects of combining rapamycin and resveratrol on apoptosis and growth of tsc2-deficient xenograft tumors. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 53(5), 637-646. <https://doi.org/10.1165/RCMB.2015-0022OC>
- Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., Van Limbergen, E., & Vergote, I. (2005). Endometrial cancer. *The Lancet*, 366(9484), 491-505. <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605670638/fulltext>
- Atasever, A. (2019). *Anatomi*. İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Başaloğlu, H. K., Yenisey, Ç., Turgut, M., Çetin Uyanıkgil, E. Ö., & Uyanıkgil, Y. (2022). Kurkuminin Ishikawa Hücre Hattında Canlılık ve Apoptoz Üzerindeki Etkileri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 48(1), 59-64. <https://doi.org/10.32708/UUTFD.1067308>
- Bender, L. M., Morgan, M. J., Thomas, L. R., & Liu, Z. G. (2005). The adaptor protein TRADD activates distinct mechanisms of apoptosis from the nucleus and the cytoplasm. *Cell Death & Differentiation*, 12(5), 473-481. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401578>
- Benzie, I., & Szeto, Y. T. (1999). Total antioxidant capacity of teas by the ferric reducing/antioxidant power assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(2), 633-636. <https://doi.org/10.1021/JF9807768>
- Bildik, A., & Bayar, İ. (2018). Kanserde apoptotik yolların inhibisyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 9(2), 42-51. <https://doi.org/10.5336/vetsci.2018-62141>
- Bireller, E. S., Çinçin, B., & Çakmakoğlu, B. (2010). Endometrium Kanseri ve Gelişimi Üzerinde Etkili PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MAPK Sinyal İletim Yolları. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 5(10), 42-50. <https://dergipark.org.tr/en/pub/iudtaed/issue/28605/112016>
- Boeckstaens, S., Dewalheyns, S., Heremans, R., Vikram, R., Timmerman, D., Van Den Bosch, T., & Verbakel, J. Y. (2020). Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre-and postmenopausal women. *Heliyon*, 6(11). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>

- Borska, S., Gebarowska E, Wysocka, T., Drag-Zalesińska, M., & Zabel, M. (2003). Induction of apoptosis by EGCG in selected tumour cell lines in vitro. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 41(4), 229-232. <https://europepmc.org/article/med/14677763>
- Braun, M. M., Overbeek-Wager, E. A., & Grumbo, R. J. (2016). Diagnosis and management of endometrial cancer. *American family physician*, 93(6), 468-474. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0315/p468.html>
- Brodaczewska, K. K., Szczylik, C., Fiedorowicz, M., Porta, C., & Czarnecka, A. M. (2016). Choosing the right cell line for renal cell cancer research. *Molecular Cancer*, 15(1), 15. <https://doi.org/10.1186/S12943-016-0565-8>
- Burke, W. M., Orr, J., Leitao, M., Salom, E., Gehrig, P., & ... & Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. (2014). Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecologic oncology*, 134(2), 393-402. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825814010282>
- Butt, D. Q., Harun, M. H., Jalil, N. A. C., Shamsuddin, S. H., Jaafar, S., & Ahmad, B. (2024). Protumorigenic Interferon-Stimulated Genes in Cancer: A Comprehensive Review. *Cureus*, 16(4). <https://doi.org/10.7759/cureus.63216>
- Castelbaum, A. J., Ying, L., Somkuti, S. G., Sun, J., Ilesanmi, A. O., & Lessey, B. A. (1997). Characterization of integrin expression in a well differentiated endometrial adenocarcinoma cell line (Ishikawa). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(1), 136-142. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/82/1/136/2823265>
- Chen, Y., Li, X., Yang, M., & Liu, S. B. (2024). Research progress on morphology and mechanism of programmed cell death. *Cell Death & Disease*, 15(5). <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06712-8>
- Chen, Z. P., Schell, J. B., Ho, C. T., & Chen, K. Y. (1998). Green tea epigallocatechin gallate shows a pronounced growth inhibitory effect on cancerous cells but not on their normal counterparts. *Cancer letters*, 129(2), 173-179. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383598001086>
- Chowdhury, A., Sarkar, J., Chakraborti, T., Pramanik, P. K., & Chakraborti, S. (2016). Protective role of epigallocatechin-3-gallate in health and disease: a perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 78, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.12.013>
- Clarke, M. A., Long, B. J., Sherman, M. E., Lemens, M. A., Podratz, K. C., Hopkins, M. R., Ahlberg, L. J., Mc Guire, L. J., Laughlin-Tommaso, S. K., Wentzensen, N., & Bakkum-Gamez, J. N. (2020). A prospective clinical cohort study of women at increased risk for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 156(1), 169-177. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825819315343>
- Coşkun, G., & Özgür, H. (2011). Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 145-158. <https://dergipark.org.tr/en/pub/aktd/issue/2215/29409>
- Çalışkan, M. (2000). *Apoptosis: Pogramlanmış hücre ölümleri*. <http://openaccess.mku.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12483/548>
- Çırak Yalınay, M., & İmir, T. (1995). Apoptozis. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 15(5), 319-326. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-apoptozis-6263.html>
- Diñel, G. Ç., & Kul, O. (2016). Patolojik Apoptozis Ve Tanı Yöntemleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 86-108. <https://dergipark.org.tr/en/pub/gumussagbil/issue/23825/253820>
- Dudek, R. W. (2016). *Brs Embriyoloji* (İrez Tülay & Erkan Melike, Ed.). İstanbul Tıp Kitapevi.
- Duruel, H., Çağan, N., & Işık, S. (2021). Hücre kültürlerine genel bakış. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 47(2), 136-149. <https://doi.org/10.35238/sufefd.935531>
- Erdoğan, B. B., & Uzaslan, E. K. (2003). Apoptozis mekanizmaları: tümör gelişiminde fas-fasl bağımlı apoptozis. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*, 4(3), 165-174. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-apoptozis-mekanizmalari-tumor-gelisiminde-fas-fasl-bagimli-apoptozis-54944.html>
- Eroğlu, K., & Koç, G. (2014). Jinekolojik kanser kontrolü ve hemşirelik. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 1(2), 77-90. <https://dergipark.org.tr/en/pub/hunhemsire/issue/7854/103388>
- Eroschenko, V. P. (2013). *Di Fiore'nin Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle* (Ramazan Demir, Ed.). Palme Yayıncılık.

- Eröz, R., Karataş, A., Alkoç, O. A., Baltacı, D., Oktay, M., & Çolakoğlu S. (2012). Apoptozis hakkında bilinenler (literatür taraması). *Duzce Medical Journal*, 14(2), 87-101. <https://dergipark.org.tr/en/pub/dtfd/issue/48283/611290>
- Eşrefoğlu, M. (2004). *Renkli ve Resimli Genel ve Özel Histoloji*. Pelikan Yayıncılık.
- Eşrefoğlu, M. (2017). *Embriyoloji*. İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Eşrefoğlu, M. (2021). *Özel Histoloji*. İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Fadeel, B., Orrenius, S., & Zhivotovsky, B. (1999). Apoptosis in human disease: a new skin for the old ceremony? *Biochemical and biophysical research communications*, 666(3), 699-717. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X99918880>
- Fujita, Y., Yamane, T., Tanaka, M., Kuwata, K., Okuzumi, J., Takahashi, T., Fujiki, H., & Okuda, T. (1989). Inhibitory Effect of (—)-Epigallocatechin Gallate on Carcinogenesis with N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Mouse Duodenum. *Japanese journal of cancer research*, 80(6), 503-505. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1989.tb01666.x>
- Galle, P. R. (1997). Apoptosis in liver disease. *Journal of Hepatology*, 27(2), 405-412. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80189-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80189-4)
- GLOBOCAN 2022. (t.y.). *Global Cancer Observatory*. Geliş tarihi 05 Eylül 2024, gönderen <https://gco.iarc.fr/en>
- Güneş, H. V. (2013). *Moleküler Hücre Biyolojisi*. İstanbul Tıp Kitapevi.
- Huang, Y. J., Wang, K. L., Chen, H. Y., Chiang, Y. F., & Hsia, S. M. (2020). Protective effects of epigallocatechin gallate (EGCG) on endometrial, breast, and ovarian cancers. *Biomolecules*, 10(11), 1481. <https://doi.org/10.3390/biom10111481>
- Hudu, S. A., Alshrari, A. S., Syahida, A., & Sekawi, Z. (2016). Cell culture, technology: enhancing the culture of diagnosing human diseases. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(3). <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15837.7460>
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2006). *Temel Histoloji Text & Atlas* (Yener Aytekin & Seyhun Solakoğlu, Ed.). Nobel Tıp Kitapevi.
- Kadıoğlu, S., & Ertaş Öztürk, Y. (2021). Yeşil Çay ve Sağlık. *Black Sea Journal of Health Science*, 4(3), 341-350. <https://doi.org/10.19127/bshealthscience.891011>
- Kalaycı, Ş. (1986). *Histoloji*. Uludağ Üniversitesi Basımevi.
- Kaloni, D., Diepstraten, S. T., Strasser, A., & Kelly, G. L. (2022). BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis*, 28(1-2), 20. <https://doi.org/10.1007/S10495-022-01780-7>
- Kartlaşmış, K., Kökbaş, U., & Kayrın, L. (2016). Biochemistry of apoptosis. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(1), 52-69. <https://dergipark.org.tr/en/pub/aktd/article/237660>
- Kasai, F., Hirayama, N., Ozawa, M., Iemura, M., & Kohara, A. (2016). Changes of heterogeneous cell populations in the Ishikawa cell line during long-term culture: proposal for an in vitro clonal evolution model of tumor cells. *Genomics*, 107(6), 259-266. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2016.04.003>
- Katıyar, S. K., Afaq, F., Perez, A., & Mukhtar, H. (2001). Green tea polyphenol (—)-epigallocatechin-3-gallate treatment of human skin inhibits ultraviolet radiation-induced oxidative stress. *Carcinogenesis*, 22(2), 287-294. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.2.287>
- Kaya, C., Çalışkan, Y., & Yönden, Z. (2012). Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 3(11), 26-37. <https://dergipark.org.tr/en/pub/mkutfd/issue/19592/209265>
- Kayalı, H. (1984). *Genel Histoloji*. Taş Matbaası.
- Khan, N., Adhami, V. M., & Mukhtar, H. (2008). Apoptosis by dietary agents for prevention and treatment of cancer. *Biochemical pharmacology*, 76(11), 1333-1339. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.015>
- Khan, N., & Mukhtar, H. (2008). Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer letters*, 269(2), 269-280. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.04.014>
- Kierzenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş* (Ramazan Demir, Ed.). Palme Yayıncılık.

- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., & Arihiro, K. (2006). Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression. *Cancer research*, 66(11), 5527-5536. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4128>
- Klug, W. S., Cummings, M. R., & Spencer, C. A. (2011). *Genetik Kavramlar* (Cihan Öner, Sibel Sümer, Reyhan Öner, Ay Ögüş, & Leyla Açık, Ed.). Palme Yayıncılık.
- Koo, M. W. L., & Cho, C. H. (2004). Pharmacological effects of green tea on the gastrointestinal system. *European journal of pharmacology*, 500(1-3), 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.023>
- Kumazoe, M., Fujimura, Y., Hidaka, S., Kim, Y., Murayama, K., Takai, M., Huang, M., Yamashita, S., Murata, M., Miura, D., Wariishi, H., Maeda-Yamamoto, M., & Tachibana, H. (2015). Metabolic profiling-based data-mining for an effective chemical combination to induce apoptosis of cancer cells. *Scientific reports*, 5(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/srep09474>
- Kuribayashi, K., Mayes, P. A., & El-Deiry, W. S. (2006). What are caspases 3 and 7 doing upstream of the mitochondria? *Cancer biology & therapy*, 5(7), 763-765. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.7.3228>
- Lacroix, M. (2008). Persistent use of “false” cell lines. *International journal of cancer*, 122(1), 1-4. <https://doi.org/10.1002/ijc.23233>
- Lakhani, S. R., Dilly, S. A., & Finlayson, C. J. (1993). *Basic Pathology: An Introduction to the Mechanisms of Disease*. Arnold.
- Li, A., Felix, J. C., Minoo, P., Amezcua, C. A., & Jain, J. K. (2005). Effect of mifepristone on proliferation and apoptosis of Ishikawa endometrial adenocarcinoma cells. *Fertility and sterility*, 84(1), 202-211. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.126>
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
- Mescher, A. L. (2019). *Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas* (Seyhun Solakoğlu, Aslı Erdoğan, & H. Serdar Mutlu, Ed.). Güneş Tıp Kitapevleri.
- Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (2002). *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi* (Yıldırım Mehmet, Okar İmer, & Dalçık Hakkı, Ed.). Nobel Tıp Kitapevleri.
- Naganuma, T., Kuriyama, S., Kakizaki, M., Naganuma, T., Kuriyama, S., Kakizaki, M., Sone, T., Nakaya, N., Ohmori-Matsuda, K., Hozawa, A., Nishino, Y., & Tsuji, I. (2009). Green tea consumption and hematologic malignancies in Japan: the Ohsaki study. *American journal of epidemiology*, 170(6), 730-738. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp187>
- Nagle, D. G., Ferreira, D., & Zhou Y D. (2006). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry*, 67(17), 1849-1855. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.06.020>
- Nakagawa, K., Okuda, S., & Miyazawa, T. (1997). Dose-dependent incorporation of tea catechins, (-)-epigallocatechin-3-gallate and (-)-epigallocatechin, into human plasma. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 61(12), 1981-1985. <https://doi.org/10.1271/bbb.61.1981>
- Newton, K., Strasser, A., Kayagaki, N., & Dixit, V. M. (2024). Cell death. *cell*, 187(2), 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.044>
- Nishida, M., Kasahara, K., Kaneko, M., Iwasaki, H., & Kaneko, M. (1985). Establishment of a new human endometrial adenocarcinoma cell line, Ishikawa cells, containing estrogen and progesterone receptors. *Nihon sanko fujinka gakkai zasshi*, 37(7), 1103-1111. <https://europepmc.org/article/med/4031568>
- Okuyan, D. (2023). Apoptozis. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 49(1), 1-10. <https://doi.org/10.35238/sufefd.1210651>
- Olejek, A., Olszak-Wąsik, K., Horzelski, T., Nowak, L., Zamłyński, J., Lange, D., Olejek, A., Olszak-Wąsik, K., Horzelski, T., Nowak, L., Zamłyński, J., & Lange, D. (2012). Endometrial cancer in a 25-year-old patient. Case study. *Ginekologia Polska*, 83(3), 224-228. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/46224
- Öktem, S., Özhan, M. H., & Özol, D. (2001). Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi*, 2(1), 91-95. https://thoracrespract.org/content/files/sayilar/90/buyuk/19SIBE_1.pdf
- Özbağ, D. (2023). *İNSAN Anatomi*. İstanbul Tıp Kitapevleri.

- Pekin, T., Yörük, P., & Durmuşoğlu, F. (2007). Anormal Uterin Kanaması Olan Postmenopozal Kadınlara Yaklaşım ve Endometriumun Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Yöntemlerinin Sistemik Gözden Geçirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*, 17, 44-53. <https://jcoog.com.tr/pdf/?pdf=444c784eb5a1541106aa9498544ee9e5>
- Piret, J. P., Arnould, T., Fuks, B., Chatelain, P., Remacle, J., & Michiels, C. (2004). Caspase activation precedes PTP opening in TNF- α -induced apoptosis in L929 cells. *Mitochondrion*, 3(5), 261-278. <https://doi.org/10.1016/J.MITO.2004.01.001>
- Purdie, D. M., & Green, A. C. (2001). Epidemiology of endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 15(3), 341-354. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693400901809>
- Ross, M. H., & Pawlina W. (2014). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji ile* (Barış Baykal, Ed.). Palme Yayıncılık.
- Sadler, T. W. (2020). *Langman Medikal Embriyoloji* (Başaklar A.Can, Ed.). Palme Yayınevi.
- Sazuka, M., Itoi, T., Suzuki, Y., Odani, S., Koioe, T., & Isemura, M. (1996). Evidence for the interaction between (-)-epigallocatechin gallate and human plasma proteins fibronectin, fibrinogen, and histidine-rich glycoprotein. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 60(8), 1317-1319. <https://doi.org/10.1271/BBB.60.1317>
- Schulze-Osthoff, K., Ferrari, D., Los, M., Wesselborg, S., & Peter, M. E. (1998). Apoptosis signaling by death receptors. *Wiley Online Library*, 254(3), 439-459. <https://doi.org/10.1046/J.1432-1327.1998.2540439.X>
- Shi, J., Liu, F., Zhang, W., Liu, X., Lin, B., & Tang, X. (2015). Epigallocatechin-3-gallate inhibits nicotine-induced migration and invasion by the suppression of angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in non-small. *Oncology Reports*, 33(6), 2972-2980. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3889>
- Shimoyama, H., Shibata, T., Ito, M., Oda, T., Itoh, T., Mukai, M., Matsuya-Ogawa M, Adachi M, Murakami H, Nakayama T, Sugihara K, Itoh H, Suzuki T, & Kanayama N. (2020). Partial silencing of fucosyltransferase 8 gene expression inhibits proliferation of Ishikawa cells, a cell line of endometrial cancer. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100740>
- Snell, R. S. (2004). *Clinical Anatomy for Medical Students* (Yıldırım Mehmet, Ed.). Nobel Tıp Kitapevleri.
- Sonoda, J. I., Ikeda, R., Baba, Y., Narumi, K., Kawachi, A., Tomishige, E., Nishihara, K., Takeda, Y., Yamada, K., Sato, K., & Motoya, T. (2014). Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, attenuates the cell viability of human non-small-cell lung cancer A549 cells via reducing Bcl-xL expression. *spandidos-publications.com/JI Sonoda, R Ikeda, Y Baba, K Narumi, A Kawachi, E Tomishige, K Nishihara, Y Takeda Experimental and Therapeutic Medicine, 2014*spandidos-publications.com*, 8(1), 59-63. <https://doi.org/10.3892/ETM.2014.1719>
- 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. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Şahin, B. (Ed.). (2023). *Sağlık Bilimleri İçin Resimli Temel Anatomi*. Nobel Tıp Kitapevleri.
- Şahin, H., & Özdemir, F. (2006). Yeşil çayın sağlık üzerine etkisi. *Türkiye 9.Gıda Kongresi*, 24-26. <http://www.gidadernegi.org/TR/Genel/240934326f277.pdf>
- Taatjes, D. J., Sobel, B. E., & Budd, R. C. (2008). Morphological and cytochemical determination of cell death by apoptosis. *Histochemistry and cell biology*, 129, 33-43. <https://doi.org/10.1007/s00418-007-0356-9>
- Tabassum, H., Parvez, S., Rehman, H., Banerjee, B. D., & Raisuddin, S. (2007). Catechin as an antioxidant in liver mitochondrial toxicity: Inhibition of tamoxifen-Induced protein oxidation and lipid peroxidation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 21(3), 110-117. <https://doi.org/10.1002/JBT.20167>
- Tanık, F., & Gürşan, İ. N. (2022). Kanserde Fiziksel Aktivite ve Egzersiz-Koruyucu ve Tedavi Edici Etki. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 129-132. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ikcusbfd/issue/68428/979502>
- Tanyıldız, S. N., Yıldırım, H., Uğur, H., & Yaman, M. (2021). AMPK'nın Doğal Aktivatörleri ve Hastalıklarla İlişkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 21, 389-401. <https://doi.org/10.31590/ejosat.762959>
- Tanyolaç, A. (1993). *Özel Histoloji*. Ankara Üniversitesi Basımevi.

- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. (t.y.). *2018 Yılı Kanser İstatistikleri*. Geliş tarihi 05 Eylül 2024, gönderen <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html>
- Tomatır, A. G. (2003). Apoptoz: Programlı hücre ölümü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 23(6), 499-508. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-apoptoz-programli-hucre-olumu-7237.html>
- Tosun, İ., & Karadeniz, B. (2005). Çay ve Çay Fenoliklerinin Antioksidan Aktivitesi. *OMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 20(1).
- Uchida, H., Maruyama, T., Nagashima, T., Asada, H., & Yoshimura, Y. (2005). Histone deacetylase inhibitors induce differentiation of human endometrial adenocarcinoma cells through up-regulation of glycodeilin. *Endocrinology*, 146(12), 5365-5373. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0359>
- Üyük, C., Kantarcıoğlu, S. C., & Yavuzcan A. (2023). Endometrium kanserinde lenfovasküler saha invazyonu ile kötü prognostik faktörlerinin ilişkisinin incelenmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 23(3), 58-65. <https://doi.org/10.59215/trsgo.1312688>
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2003). The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Proliferation*, 36(3), 131-149. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2184.2003.00266.X>
- Vinson, J. A., & Dabbagh, Y. A. (1998). Tea phenols: Antioxidant effectiveness of teas, tea components, tea fractions and their binding with lipoproteins. *Nutrition Research*, 18(6), 1067-1075. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(98\)00089-X](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(98)00089-X)
- Vogelzang, N. J., Rusthoven, J. J., Symanowski, J., Denham, C., Kaukel, E., Ruffie, P., Gatzemeier, U., Boyer, M., Emri, S., Manegold, C., Niyikiza, C., & Paoletti, P. (2003). Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 21(14), 2636-2644. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136>
- Wang, H., Provan, G. J., & Helliwell, K. (2000). Tea flavonoids: their functions, utilisation and analysis. *Trends in Food Science & Technology*, 11(4-5), 152-160. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224400000613>
- Wang, Q., Liu, Y., Chen, W., Chen, S., Su, M., Zheng, Y., Shi, Q., He, J., Qian, Y., Xuan, X., Wen, Q., Lash, G. E., & Shi, K. (2024). Uterine Commensal Peptostreptococcus Species Contribute to IDO1 Induction in Endometrial Cancer via Indoleacrylic Acid. *Biomedicines*, 12(3), 573. <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/3/573>
- Wang, Y., Jin, H. Y., Fang, M. Z., Wang, X. F., Chen, H., Huang, S. L., Kong, D. S., Li, M., Zhang, X., Sun, Y., & Wang, S. M. (2020). Epigallocatechin gallate inhibits dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats. *World journal of gastroenterology*, 26(17), 2064-2081. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i17.2064>
- Wong, R. S. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 30, 1-14. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>
- Wormke, M., Castro-Rivera, E., Chen, I., & Safe, S. (2000). Estrogen and aryl hydrocarbon receptor expression and crosstalk in human Ishikawa endometrial cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 72(5), 197-207. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(00\)00030-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-0760(00)00030-3)
- Wyllie, A. H. (1997). Apoptosis and carcinogenesis. *European journal of cell biology*, 73(3), 189-197. <https://europemc.org/article/med/9243179>
- Yalçın, A. S., Yılmaz, A. M., Altundağ, E. M., & Koçtürk, S. (2017). Kurkumin, Kuersetin ve Çay Kateşinlerinin Anti-Kanser Etkileri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1). <https://doi.org/10.12991/marupj.259877>
- Yalçın, A. S., Yılmaz, A. M., Altundağ, E. M., & Koçtürk, S. (2017). Anti-cancer effects of curcumin, quercetin and tea catechins. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 19-29. <https://doi.org/10.12991/marupj.259877>
- Yang, C. S., Chung, J., Yang, G. Y., Yang, G. Y., Chhabra, S. K., & Lee, M. J. (2000). Tea and tea polyphenols in cancer prevention. *The Journal of nutrition*, 130(2), 472-478. <https://doi.org/10.1093/jn/130.2.472S>
- Yang, G., Liao, J., Kim, K., Yurkow, E., & Yang, C. S. (1998). Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis*, 19(4), 611-616. <https://doi.org/10.1093/carcin/19.4.611>
- Yazar, S., & Tunca, A. (2007). Apoptosis ve Epilepsi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 27(6), 889-893. <https://www.researchgate.net/profile/Selma->

Yazar/publication/281891668_Apoptosis_and_epilepsy_Medical_education/links/5d5fdae792851c619d6ed3e4/Apoptosis-and-epilepsy-Medical-education.pdf

- Yazıcı, P., ALİZADEHSHARGH, S., & AKDOĞAN, G. G. (2009). Apoptoz: Düzenleyici Moleküller, Hastalıklarla İlişkisi ve Apoptozu Saptama Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 29(6), 1677-1686. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-apoptoz-duzenleyici-molekuller-hastaliklarla-iliskisi-ve-apoptozu-saptama-yontemleri-56657.html>
- Yıldırım, M. (2004). *Topografik Anatomi*. Nobel Tıp Kitapevleri.
- Yıldırım, M. (2020). *İnsan Anatomisi*. Nobel Tıp Kitapevleri.
- Yıldırım, M. (2021). *Sağlık Bilimlerinde Anatomi Atlası*. Nobel Tıp Kitapevleri.
- Yokuş, B., & Çakır, D. Ü. (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(2), 7-18. <https://dergipark.org.tr/en/pub/duvetfd/issue/31344/342253>
- Yu, L., Lenardo, M. J., & Baehrecke, E. H. (2004). Autophagy and caspases: a new cell death program. *Cell cycle*, 3(9), 1122-1124. <https://doi.org/10.4161/cc.3.9.1097>
- Yüncü, M. (2016). *Histobul*. Nobel Tıp Kitapevi.
- Zhu, B. H., Zhan, W. H., Li, Z. R., Wang, Z., He, Y. L., Peng, J. S., Cai, S. R., Ma, J. P., & Zhang, C. H. (2007). (-)-Epigallocatechin-3-gallate inhibits growth of gastric cancer by reducing VEGF production and angiogenesis. *World journal of gastroenterology*, 13(8), 1162-1169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146988/>

8. EKLER

8.1. EK 1 Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 215

Toplantı Tarihi: 07 Mart 2025

Karar Sayısı:2025/5613:(Başvuru ID: 23450) N.E.Ü. Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gökhan CÜCE'nin "Epigallokateşin gallat'ın Ishikawa Endometriyal Kanser Hücrelerindeki Apoptozis Üzerine Etkileri" başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Öğrencisi Tuğba KOÇ'un doktora tez çalışmasının N.E.Ü. Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gökhan CÜCE'nin sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Gökhan CÜCE

Yardımcı Araştırmacılar: Doktora Öğrencisi Tuğba KOÇ

ASLI GİBİDİR
07.03.2025

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı