

## Sisplatin ve valproik asitin indüklediği toksisiteye karşı kudret narının *Drosophila melanogaster*'in yaşama yüzdesi ve ömür uzunluğu üzerine etkisi

Çağla Ersöz<sup>1</sup> , Deniz Altun Çolak<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzincan, Türkiye

\*Corresponding author : dnz\_altun@yahoo.com

Orcid No : <https://orcid.org/0000-0002-3576-0355>

Received : 12/09/2019

Accepted : 13/10/2019

**Özet:** Kemoterapide, kanser hücrelerini öldürmek için sitotoksik antineoplastik ajanlar başrolde. Antikonvülsan kullanan hastalar antineoplastik bir ajana da kullanmayı gerektiren kanser tedavi sürecine girebilmektedir. Antineoplastiklerin toksik etkisinin, birlikte uzun süreli kullanılan anti epileptiklerle daha çok arttığı bilinmektedir. Bilimsel ilerlemeler ve eczacılık tekniklerinin gelişmesiyle bitkilerin tedavi edici değere sahip etken maddeleri kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır. Bu çalışmada, sisplatin ve valproik asitin uzun süreli kullanımlarının meyve sineklerinin yaşama yüzdesi ve ömür uzunlukları üzerindeki olası toksik etkinin kudret narı ile giderilip giderilmeyeceği araştırılmıştır. Bu amaçla, kontrol, 0.05mM valproik asit, 0.05mM sisplatin ile 2.5 ve 5mg/mL kudret narının çekirdek ve meyvelerine ait metanol ekstraktlarını içeren deney setleri hazırlanmıştır. Ömür uzunluğu deneyleri, *Drosophila melanogaster*'in Oregon R soyuna ait dişi ve erkek popülasyonlarında ayrı ayrı çalışılmıştır. Kontrol ve uygulama gruplarına ait sonuçların istatistiksel analizleri için tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Çalışmamızda valproik asit ve sisplatin maruz kalan hem dişi hem de erkek popülasyonlarda ömür uzunluğu ve yaşama yüzdesi bakımından kontrole göre önemli bir düşüş olduğu belirlenmiştir. Kudret narının çekirdek ve meyve ekstraktlarının valproik asit ve sisplatinle birlikte uygulandığı deney gruplarında yaşama yüzdesi ve ömür uzunluğu değerlerinin kontrole yaklaştığı gözlenmiştir. Sisplatin+valproik asit grubunda daha fazla olduğu gözlenen toksik etkiye karşı kudret narının koruyucu etkisinin, bitkinin sahip olduğu bileşenlerin yüksek antioksidan aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Drosophila melanogaster*, valproik asit, sisplatin, kudret narı, ömür uzunluğu, yaşama yüzdesi

### *The effect of bitter melon against cisplatin and valproic acid-induced toxicity on the percentage of survival and lifespan in Drosophila melanogaster*

**Abstract:** In chemotherapy, cytotoxic antineoplastic agents play a leading role in killing cancer cells. Patients using anticonvulsants may also undergo cancer treatment which requires the use of an antineoplastic agent. It is known that the toxic effect of antineoplastics increases during a long time with using anti epileptics. With the advancement of scientific advances and the development of pharmaceutical techniques, the therapeutic agents of plants have been used in the treatment of many diseases such as cancer. In this study, it was investigated whether the long-term use of cisplatin and valproic acid can be eliminated with bitter melon by the possible toxic effect on the survival rate and lifespan of fruit flies. For this purpose, control and application sets containing 0.05mM valproic acid and 0.05mM cisplatin and methanol extracts of 2.5 and 5mg/mL bitter melon were prepared. Lifespan experiments were separately studied in male and female populations of the Oregon R strain of *Drosophila melanogaster*. One-way analysis of variance was used for statistical analysis of control and application groups. In our study, a significant decrease was found in both female and male populations exposed to valproic acid and cisplatin in terms of lifespan and survival rates compared to the control. It was observed that the survival percentage and lifespan closed to the control group in the experimental groups where bitter melon extracts with valproic acid and cisplatin. It is thought that the protective effect of bitter melon against the toxic effect observed in cisplatin+valproic acid group is due to the high antioxidant activities of the plant components.

**Keywords:** *Drosophila melanogaster*, valproic acid, cisplatin, bitter melon, lifespan, survival percentage

## 1. Giriş

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve anormal şekilde yayılımı ile karakterize olan hastalıklar grubunda tanımlanmaktadır (Platin, 1996). Günümüzde kanser tedavisinde, kanser tanısı konan hastaların bireysel özellik ve hastalık durumuna göre kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve immünoterapi yöntemlerinden bir veya birkaçı kullanılmaktadır. Ancak kullanılan yönteme bağlı olarak tedavi ile ilgili zorluklar ve toksik etkiler de söz konusudur. Özellikle radyoterapi ve kemoterapi normal hücrelere de zarar vermektedir (Kızılcı, 1999, Cetik ve ark., 2015). Epilepsi, kronik ve paroksizmal seyirli genç yaşta başlayarak belirli kişilik bozukluklarına neden olduğu tartışılan ve hastaların iş ve sosyal yaşamlarını kötü yönde etkileyen kronik bir hastalıktır (Çetin ve ark., 1991). Kanserli hastalarda gözlenen epileptik nöbetler gibi nörolojik sorunlar, hem kansere hem de uygulanacak tedaviye bağlı olarak gelişebilir (Aydın ve Sohtaoğlu, 2015). Beyin tümörlü hastalardaki epilepsi sıklığı %30 ila 70 arasında değiştiği ve böyle hastalarda hastalarda epilepsi oluşma riskinin tümör tipine de bağlı olduğu bildirilmiştir (Genç ve ark., 2013). Birçok hastanın uzun süre ve bazen ömür boyu antiepileptik ilaç (AEİ) kullanması gerekmektedir. Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda diğer yan etkilerin yanı sıra uzun vadeli kullanımda toksik hasarlara sebep olduğu tespit edilmiştir (Özemer ve Yalçın, 2017). Kanser hastalarında antineoplastik kemoterapinin gelişmesi ve destek tedavisi ile mortalite ve morbidite oranlarının önemli ölçüde azalması ve hastaların yüksek dozda sitotoksik ilaçların kullanılması ve hastaların uzun süreli tedavileri ilaçların yan etkilerini artırmaktadır (Meister ve Meadows, 1993, Cetik ve ark., 2015). Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların temel prensipleri; hastanın veya konakçının normal hücrelerine zarar vermeden mikrop veya tümör hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya yok etmektir. İlaçlar, hem normal hem de kanserli hücrelerin gelişmesi ve çoğalmasını önlemek amacıyla kullanılır (Kayaalp, 2000). Kemoterapi ilaçları, etki özellikleriyle ilgili olarak, bireyde rahatsızlık verici birçok yan etkilere yol açabilmektedir (Thompson ve ark., 1997, White ve Schaefer, 2001). Bu gibi sitotoksik ilaçlara bağlı toksisite en sık görülen yan etkilerden birisidir. Antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, antineoplastikler, antiepileptikler ve antrasiklinler en sık sitotoksisiteye neden olan ilaçların başındadır (Eren ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda, kanser hastaları arasında psikiyatrik hastalık sıklığının oldukça yaygın olduğu bildirilmiştir. Kanser hastalarının büyük bir kısmında psikiyatrik bozukluklar, hastalığa tepki olarak ortaya çıkabildiği gibi kanser tanısı öncesi var olan psikiyatrik bozuklukların alevlenmesi de söz konusudur (Güleç ve Büyükkınacı, 2011). Bunun yanı sıra, Alzheimer hastalığı, bipolar bozukluk, meme ve prostat kanser genleri, 13 nolu kromozomun akrosentrik bölgesinde birlikte yer almaktadır. Bipolar bozukluğu olan bireyler arasında, meme kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu iki hastalık mekanizması çift taraflı etki göstererek birbirlerini tetikleyebilmektedir (Kesebir ve Bayrak, 2012).

Birçok çalışmada antioksidanların kemoterapiye bağlı toksisite şiddeti ve sıklığını azalttığı bildirilmektedir (Christen ve ark., 2000). Literatürde antioksidanların kemoterapiye bağlı toksisiteyi azaltarak, daha yüksek ve etkin dozların kullanılabilmesi için yer almaktadır (Blumenthal ve ark., 2000; Simone ve ark., 2007; Block ve ark., 2008; Cetik ve ark., 2015; Borek, 2017). Antioksidanlar, hem direkt, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir (Akkuş, 1995; Gultekin ve ark., 2001; Mates, 2000; Mercan, 2004). Kanser ve epilepsi gibi birbirlerini de tetikleyebilen hastalıklarda kullanılan ilaçların oluşturduğu toksisite üzerine antioksidan maddelerin etkilerinin aydınlatılması ve daha ileri düzeyde araştırmaların yapılması gerekmektedir. Kudret narı olarak bilinen ve içerdiği fenolik bileşenleri sayesinde kuvvetli antioksidan özellik gösteren *Momordica charantia*, antidiyabetik, antikanser, anti-inflamasyon, antiviral ve kolesterol düşürücü etkilere de sahiptir (Semiz ve Şen, 2007; Budrat ve Shotipruk, 2008; Jagessar ve ark., 2008; Haque ve ark., 2011; Top, 2018). Çalışmamızda meyve sineği olarak bilinen *Drosophila melanogaster*'in yaşama yüzdesi ve ömür uzunluğu üzerinde antineoplastik bir ajan olan sisplatin ve antikonvülsan olarak alınan valproik asitin birlikte kullanımında oluşacak toksik etkilere karşı son yıllarda önemi giderek artan kudret narının koruyucu etkisi araştırılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Bitki Materyalleri

Çalışmada kullanılan *Momordica charantia* ticari olarak alınmış ve teşhis ettirilmiştir. Bitki çekirdek ve meyve ekstresi elde etmek için maserasyon yöntemi uygulanmıştır.

### 2.2. Kimyasallar

Cisplatin (CAS:15663) ve Valproic acid (CAS: 9966-1) Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. Sisplatin (CP), valproik asit (VPA) ve kudret narının *Drosophila melanogaster* larvaları üzerinde yapılan 24 saatlik uygulamalar sonucunda tespit edilen LD<sub>50</sub> dozuna göre, çalışma konsantrasyonları CP ve VPA için 0.05mM; koruyucu olarak kullanılan kudret narının çekirdek ve meyvelerine ait metanol ekstraktları için ise 2.5 ve 5mg/mL olarak belirlenmiştir.

### 2.3. Yaşama Yüzdesi (Larval Mortalite) Deneyleri

*Drosophila melanogaster*'in *Oregon R* soyuna ait 3. evre (72±4 saat) larvalar kullanılarak yaşama yüzdesi deneyleri yapılmıştır. Bu amaçla, önceden stok halinde elde edilmiş 1-3 günlük çiftleşmemiş *Drosophila* bireylerinin ♀♀ X ♂♂ olacak şekilde taze besiyerlerine aktararak 3 gün boyunca 25±1°C ve %40- 60 bağıl neme sahip etüvde beslenmesi sağlanmıştır. 3. günün sonunda uygulama grupları için toplanan her 100 larva 0.05mM dozunda CP, VPA ile farklı konsantrasyonlarda (2.5 ve 5mg/mL) *Momordica charantia* meyve (MCF) ve *Momordica charantia* çekirdek (MCS) içeren Standart *Drosophila* Besiyerine (SDM) aktarılmıştır. Tüm deney grupları her gün kontrol edilerek ilk ergin birey çıkışından itibaren 7 gün boyunca sayılarak bireyler

cinsiyete göre not edilmiştir. Tüm deneyler 3 kez tekrar edilmiştir.

#### 2.4. Ömür Uzunluğu Deneyleri

*Drosophila melanogaster*'in ömür uzunluğu üzerine sisplatin, valproik asit ve kudret narının etkisi dişi ve erkek populasyonlarında ayrı ayrı çalışılmıştır. Bu amaçla, aynı yaştaki bireyleri elde etmek için, taze besin ortamı içeren besiyerlerinde çaprazlamalar yapılarak stoklar oluşturulmuştur. Çaprazlamadan yaklaşık 10 gün sonra pupadan çıkan aynı yaşlı (1-3 günlük) virjin dişi bireyler ile erkek bireylerden her uygulama grubu için 100 birey toplanmıştır. Toplanan bireyler boş tüplere alınarak uygulamadan 2 saat önce aç bırakılmıştır. Daha sonra bu bireyler CP, VPA, MCF ve MCS maddelerini içeren kültür tüplerinde 2 saat beslenmişlerdir. Deney boyunca etüvde muhafaza edilen bireyler takip edilerek haftada iki kere besiyeri değişimi yapılmıştır. Birey sayıları her uygulama günü başlangıcı ve sonunda kontrol edilerek ölen bireyler kaydedilmiş ve ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kontrol ve uygulama gruplarında sayım ve besiyeri değişimine son birey ölene kadar devam edilmiştir.

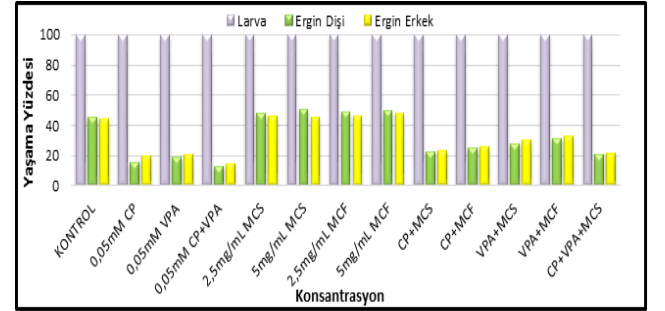
**İstatistiksel Analiz:** Yapılan deneylerden elde edilen verilerle ilgili istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı ile yapılmıştır. Kontrol ve uygulama gruplarının yaşama yüzdeleri ve ortalama ömür uzunluğu değerlerini karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde  $p<0.05$  ve  $p<0.01$  değeri dikkate alınmıştır. Hayatta kalış eğrileri ile  $F_1$  nesillerine ait birey sayılarını gösteren grafikler de Microsoft Windows Office- Excel programı kullanılarak çizilmiştir.

#### 3. Bulgular

**Tablo 1.** CP, VPA, MCS ve MCF uygulanan *D. melanogaster*'in ♀♀ ve ♂♂ populasyonlarına ait ortalama ömür uzunlukları ve gruplar arası önem kontrolleri

Uygulama Grupları ve Grup No	♀♀ N	YY (%)	Max. Ömür	Ortalama Ömür Uzunluğu±SH	Gruplar arası önem kontrolü (sadece anlamsız farklar)	♂♂ N	YY (%)	Max. Ömür	Ortalama Ömür Uzunluğu±SH	Gruplar arası önem kontrolü (sadece anlamsız farklar)
KONTROL (1)	100	46	74	70.68±1.6		100	45	76	73.31±0.96	
0.05mM CP (2)	100	16	27	19.10±0.81		100	20	30	20.85±0.92	
0.05mM VPA (3)	100	19	33	22.85±1.07	1-6*	100	21	36	25.22±1.14	1-6*
CP+VPA (4)	100	13	22	13.04±0.58	1-7*	100	15	25	13.64±0.67	1-7*
2.5mg/mL MCS (5)	100	48	75	65.59±1.69	1-8*	100	47	75	66.19±1.5	1-8*
5.0mg/mL MCS (6)	100	51	76	69.03±1.44	5-6*	100	47	77	70.39±1.34	5-6*
2.5mg/mL MCF (7)	100	49	77	68.43±1.53	5-7*	100	47	76	70.02±1.25	5-7*
5.0mg/mL MCF (8)	100	50	79	72.05±1.41	6-7*	100	48	78	71.95±1.27	6-7*
CP+MCS (9)	100	23	44	34.36±1.38	6-8*	100	24	46	37.42±1.38	6-8*
CP+MCF (10)	100	25	47	37.10±1.40	7-8*	100	26	49	41.61±1.36	7-8*
VPA+MCS (11)	100	28	51	42.10±1.57	9-10*	100	31	52	43.76±1.58	9-10*
VPA+MCF (12)	100	32	54	45.01±1.62	11-12*	100	33	56	47.30±1.70	11-12*
					13-14*					13-14*

Bu çalışmanın ilk aşamasında, CP ve VPA toksisitesine karşı kudret narının koruyucu etkisi *D. melanogaster*'de yaşama yüzdesi deneyleri ile araştırılmış, ikinci aşamasında ise meyve sineklerinin ömür uzunluğu üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Uygulama gruplarına ait larval mortalite oranları incelendiğinde, CP toksisitesinin VPA toksisitesinden daha fazla olduğu görülmüştür. Bununla birlikte MCF ekstraktının MCS ekstraktına göre daha fazla koruyuculuğunun olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).



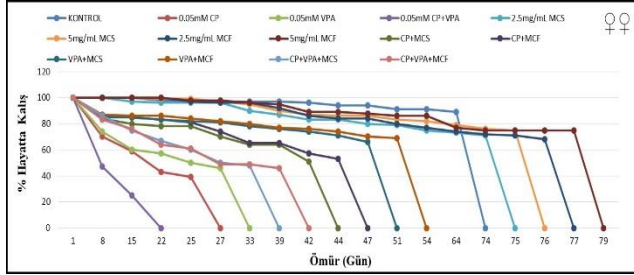
**Şekil 1.** Farklı konsantrasyonlarda CP, VPA, MCS ve MCF uygulanan *D. melanogaster*'de larval mortalite oranı

Yaşama yüzdesi deneylerinde CP ve VPA gruplarında larval mortalitenin arttığı, bu gruplarda dişi bireylerin erkeklere oranla daha fazla etkilendiği, CP ve VPA ile birlikte MCF ve MCS uygulanan gruplarda konsantrasyon artışına paralel olarak yaşama yüzdesi değerlerinin kontrole yaklaştığı gözlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 1, Tablo 1).

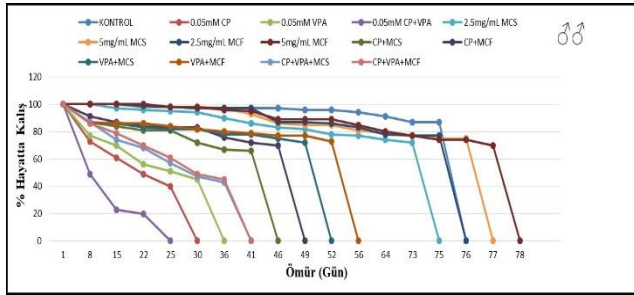
Çalışmamızda yalnızca CP ve VPA uygulanan gruplarda hem dişi hem de erkek bireylerde ömür uzunluğu kontrole göre azalırken, CP ve VPA ile birlikte MCF ve MCS uygulanan gruplara ait tüm bireylerde ortalama ömür uzunluğunun arttığı gözlenmiştir (Tablo 1, Şekil 2 ve Şekil 3).

CP+VPA+MCS (13)	100	21	39	28.36±1.17	100	22	41	29.13±1.23
CP+VPA+MCF (14)	100	22	46	29.53±1.33	100	24	41	29.89±1.22

CP: Sisplatin, VPA: Valproik asit, MCS: *Momordica charantia* çekirdek, MCF: *Momordica charantia* meyve, YY: Yaşama yüzdesi, Max.: Maksimum, SH: Standart hata, N: Birey sayısı \*: Gruplar arasındaki fark p>0.05 düzeyinde önemsizdir.



Şekil 2. Ergin yaşamları süresince farklı konsantrasyonlarda CP, VPA, MCS ve MCF içeren besiyerinde yaşayan *D. melanogaster*'in dişi bireylerine ait hayatta kalış eğrileri



Şekil 3. Ergin yaşamları süresince farklı konsantrasyonlarda CP, VPA, MCS ve MCF içeren besiyerinde yaşayan *D. melanogaster*'in erkek bireylerine ait hayatta kalış eğrileri

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Literatürde CP'nin toksisitesi üzerine yeterli sayıda veri olmasına karşın VPA ve *Momordica charantia* ile yapılan çalışmaların sayısının az olduğu görülmüştür. Toksik ve koruyucu etkileri olan bu maddeler ilk kez birlikte kullanılmış ve yapılan bu çalışmayla toksik ilaçların birlikte kullanımı konusunda kaçınılması gereken noktalarla, kudret narının koruyucu etkisi üzerine yeni bir yaklaşım getireceği gösterilmiştir.

Sisplatinin tek başına veya diğer antineoplastik ajanlarla ya da radyoterapi ile birlikte testis, over, mesane, prostat, serviks, özofagus, akciğer kanseri, ağız, baş-boyun kanserleri gibi solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanıldığı, ayrıca sisplatinin iyileştirici etkisinin yanında toksik etkisinin de olduğu rapor edilmiştir (Bouliskas ve Vougiouka, 2003). Çalış (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, antikonvülsan etkili ilaçların bir bölümü olan antiepileptiklerin merkezi sinir sistemini seçici olarak deprese eden ilaçlar olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaçların kemik iliği depresyonu, karaciğer ve böbrek tahribatı, gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk ve sitotoksik hasar oluşturabilecek yan etkilere sahip olduğu da belirtilmiştir. Antineoplastiklerin antiepileptiklerle birlikte uygulandığı tedavi yönteminde antineoplastiklerin toksik etkisinin daha da arttığı gözlenmiştir (Yeni ve Gürses, 2015). Can (2005), kuvvetli bir antineoplastik ajan olan

sisplatinin etki mekanizması ve yan etkilerini araştırarak, antineoplastiklerin tek başına veya farklı ilaç gruplarıyla birlikte kullanıldıklarında kalp, böbrek, solunum sistemi, karaciğer, üreme ve sinir sistemi hücreleri üzerinde hasara sebep olabileceğini ifade etmiştir. Yıldırım ve ark., (2010), 25 hasta ve 25 sağlıklı birey üzerinde antiepileptik ilaç olarak 50-100ng/mL valproik ve 4-12ng/mL karbamazepin kullandıkları bir çalışmada, bireylerde ilacın iştme, denge ve koordinasyon üzerine toksik etkilerini karşılaştırmış, klasik antiepileptik ilaçların (AEİ) denge ve koordinasyon üzerine kronik kullanımda kalıcı etkilerinin olduğunu, sisplatin kullanan hastalarda ise karbamazepin ve valproik asit seviyesinin azaldığını tespit etmiştir.

Ryu ve ark., (2012) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, proteinleri upregüle edebilen ve valproik asit ile kombine HSV-TK (MSCs-TK) eksprese eden insan kemik iliği mezenşimal kök hücreleri kullanılarak gen terapisinin anti-glioma etkisi değerlendirilmiştir. Valproik asitin diğer ilaçlarla kombinasyon tedavisinin, tekli tedavi gruplarına kıyasla, tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği ve glioma taşıyan farelerin hayatta kalmasını uzattığı gösterilmiştir. İnsanlar ve deney hayvanlarında antiepileptik ilaçlardan valproik asitin epilepsi nöbetlerinde kuvvetli bir şekilde etkili olduğu fakat uzun süreli kullanımlarda ve farklı ilaç bileşimleriyle beraber kullanımının toksisiteyi artırarak vücutta hasar artışına sebep olduğu belirlenmiştir (Yeni ve Gürses, 2015).

Son yıllarda doğal kaynakların tedavi edici özelliklerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Kudret narı (*Momordica charantia* L.) içerdiği sağlığa yararlı bileşenler sayesinde şifalı bitkiler arasında kendine önemli bir yer edinmiştir. Bitki, meyve ve tohum özütlerinin birçok tıbbi öneme sahip olduğu ve sıklıkla alternatif tıp sisteminde kullanıldığı yapılan çalışmalar sayesinde bilinmektedir (Jayasooriya ve ark., 2000). Kudret narında bulunan fenolik bileşiklerin mikroorganizmalarda bulunan enzimleri inhibe ettikleri ve böylece zararlı etkilerini ortadan kaldırdıkları belirtilmiştir (Şahin, 2007; Kültür, 2007) Kudret narının kanser hücrelerinin oluşumunu ve gelişimini engelleyen proteinler içerdiği ifade edilmiştir (Ganguly ve ark., 2000). Momordin, alfa-momorcharin, beta-momorcharin, cucurbitacin B tümör oluşumunu önleyerek antikanserojenik etki göstermektedir (Grover ve Yadav, 2004; Taylor, 2002). Ray ve ark., (2010), *Momordica charantia* ekstraktının etkinliğini değerlendirmek için *in vitro* model olarak insan meme kanser hücrelerini, MCF-7 ve MDA-MB 231 ve insan meme epitel hücrelerini kullandıkları bir çalışmada kudret narının hücre proliferasyonunda ve apoptotik hücre hasarında belirgin bir düşüşe neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca kanserli hücrelerin büyümesinin engellenmesi için *Momordica charantia*'nın sinyal iletim yollarını modüle ettiği ve meme

kanserinin önlenmesi için bir diyet takviyesi olarak kullanılabileceğini ifade etmiştir. Araştırma bulgularından elde edilen sonuçların literatür ile örtüştüğü görülmektedir.

CP ve VPA uygulanan gruplarda yaşama yüzdesi ve ömür uzunluğu üzerinde gözlenen toksik etkiye karşı MCF ve MCS ekstrelerinin koruyucu etki göstermesinin muhtemel sebebinin sahip olduğu fenolik bileşenler olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, günümüzde bitkisel tedavinin gelişmesine paralel olarak önem kazanan koruyucu etkili *Momordica charantia*'nın çevre ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri konusunda literatüre katkı sağlayacaktır.

### Teşekkür

İlk yazarın Yüksek Lisans Tezi'nden veriler içeren ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri (EBYUBAP) Birimi tarafından desteklenen FYL-2018-560 nolu projenin bir bölümü olan bu çalışma için desteklerinden ötürü EBYUBAP birimine teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

- Akkuş İ 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, No: 38, Sağlık dizisi 5, Konya.
- Aydın Ş, Sohtaoglu M 2015. Akciğer kanserine eşlik eden nörolojik sorunlar. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni 9(4):307-313.
- Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C 2008. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. Int J Cancer 123(6): 1227-1239.
- Blumenthal RD, Lew W, Reising A, Soyne D, Osorio L, Ying Z, Goldenberg DM 2000. Antioxidant vitamins reduce normal tissue toxicity induced by radio-immunotherapy. Int J of Cancer 86(2): 276-280.
- Borek C 2017. Dietary antioxidants and human cancer. J Restor Med 6(1): 53-61.
- Budrat P, Shotipruk A 2008. Extraction of phenolic compounds from fruits of bitter melon (*Momordica charantia*) with subcritical water extraction and antioxidant activities of these extracts. Chiang Mai Journal of Science, 35(1): 123-130.
- Boulikas T, Vougiouka, M 2003. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. Oncol Rep 10(6): 1663-1682.
- Can G 2005. Antineoplastik ilaçların yan etkileri ve hemşirelik yaklaşımları. HEAD 2(2): 8-15.
- Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH 2000. Design of physicians: health study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. Ann Epidemiol 10(2): 125-134.
- Çalış Ü 2004. Antiepileptik İlaçlar. Farmasötik Kimya, Cilt I, Irmak Matbaası, Ankara, 326-347.
- Cetik S, Ayhanci A, Sahinturk V 2015. Protective effect of carvacrol against oxidative stress and heart injury in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rat. Braz Arch Biol Technol 58(4): 569-576.
- Çetin M, Ceylan ME, Özögretmen H, Şengezer A 1991. Epileptiklerde psikososyal durumun ve antiepileptik ilaçların kan düzeyleri ile klinik cevaplar arasındaki

ilişkinin araştırılması. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu, İstanbul, 110-116.

- Eren E, Ata A, Arıcan A 2012. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve nefrotoksisite. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 26(3): 229-235.
- Grover JK, Yadav SP 2004. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. J Ethnopharmacol 93(1): 123-132.
- Güleç G, Büyükkınacı A 2011. Kanser ve psikiyatrik bozukluklar. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 3(2): 343-367.
- Ganguly C, De S, Das S 2000. Prevention of carcinogen-induced mouse skin papilloma by whole fruit aqueous extract of *Momordica charantia*. Eur J Cancer Prevention, 9(4): 283-288.
- Genç F, Kutlu G, Gömceli YB, İnan LE 2013. Ankara eğitim ve araştırma hastanesi epilepsi bölümünde düzenli takip edilen dirençli epilepsi hastalarının demografik ve klinik bulguları. Epilepsi 19(2): 79-84.
- Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kılınc I 2001. *In vivo* changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. Arch. Toxicol 75(2): 88-96.
- Haque EM, Alam BM, Hossain SM 2011. The efficacy of cucurbitane type triterpenoids, glycosides and phenolic compounds isolated from *Momordica charantia*: a review. Int J Pharm Sci Rev Res 2 (5): 1135-1146.
- Jagessar RC, Mohamed A, Gomes G 2008. An evaluation of the antibacterial and antifungal activity of leaf extracts of *Momordica charantia* against *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Nature and Science, 6(1): 1-14.
- Jayasooriya AP, Sakono M, Yukizaki C, Kawano M, Yamamoto K, Fukuda N 2000. Effects of *Momordica charantia* L. powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. J Ethnopharmacol 72(1-2): 331-336.
- Kayaalp O 2000. Tıbbi Farmakoloji. Cilt: 1, Ankara, Feryal Matbaacılık, s.372, 378-380, 384-400.
- Kesebir S, Bayrak A 2012. Bipolar Bozukluk ve Kanser. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 4(2): 223.
- Kızılcı S 1999. Kemoterapi alan kanserli hastalar ve yakınlarının yaşam kalitesini etkileyen faktörler. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 3(2): 18-26.
- Kültür Ş 2007. Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). J Ethnopharmacol 111(2): 341-364.
- Meister LA, Meadows AT 1993. Late effects of childhood cancer therapy. Curr Probl Pediatr 23(3): 102-131.
- Mercan U 2004. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. Van Vet J 15(1): 91-96.
- Platin N 1996. Hemşireler için kanser el kitabı. Onkoloji Hemşireliği Derneği, Ankara.
- Ray RB, Raychoudhuri A, Steele R, Nerurkar P 2010. Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits breast cancer cell proliferation by modulating cell cycle regulatory genes and promotes apoptosis. Cancer Res 70(5): 1925-1931.
- Ryu CH, Park KY, Kim SM, Jeong CH, Woo JS, Hou Y, Jeun SS 2012. Valproic acid enhances anti-tumor effect of mesenchymal stem cell mediated HSV-TK gene therapy in intracranial glioma. Biochem Biophys Res Commun 421(3): 585-590.
- Semiz A, Şen A 2007. Antioxidant and chemoprotective properties of *Momordica charantia* L. (Bitter melon) fruit extract. Afr J Biotechnol 6(3): 273-277.

- Simone CB, Simone NL, Simone V, Simone CB 2007. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 1. *Altern Ther Health Med* 13(1): 22-28.
- Şahin G 2007. Türkiye'den toplanan bazı *Paeonia* türlerinin antibakteriyel etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Taylor L 2002. Technical data report for bitter melon (*Momordica charantia* L.). *Herbal secrets of the rainforest*, 1-103.
- Thompson J, Nugent SMJ, Walczak RJ 1997. *Clinical Nursing*, 4<sup>th</sup> Ed., St Louis. Mosby, pp.1330-1331.
- Top R 2018. Bazı önemli tıbbi bitkilerin antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Bartın Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- White L, Schaefer KP 2001. *Foundations of Nursing: Caring for the whole person*. Texas, Delmar, pp. 659- 681.
- Yeni NS, Gürses C 2015. Epilepsi çalışma grubu tanı ve tedavi rehberi. Galenos Yayınevi, İstanbul.
- Yıldırım F, Çe P, Bilgin R, Gedizlioğlu M 2010. Karbamazepin, valproik asit ve levetirasetam kullanan epilepsi hastalarında denge koordinasyon testleri ve beyin sapı uyarılmış potansiyellerinin değerlendirilmesi. *Epilepsi Dergisi* 16(3): 161-166.