

ULUSLARARASI ÖĞRENCİ MULTİDİSİPLİNER AKADEMİK ÇALIŞMALARI KONGRES

INTERNATIONAL CONGRESS ON STUDENTS MULTIDISCIPLINARY ACADEMIC STUDENTS



29/30 KASIM 2018

ANKARA DEMORA OTEL

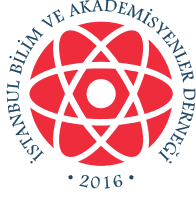
www.akademikongrescikongresi.org



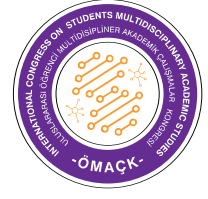
ULUSLARARASI ÖĞRENCİ MULTİDİSİPLİNER AKADEMİK ÇALIŞMALARI KONGRESİ

INTERNATIONAL CONGRESS ON STUDENTS MULTIDISCIPLINARY ACADEMIC STUDENTS

ASTEMİZOL ve İMİPRAMİN'İN DU-145 HÜCRE HATLARINDA SİTOTOKSİK ETKİSİ.....	60
<i>Onur ÖZTANRIVERDİ , Ali AŞKIN , Derya YETKİN , Şakir Necat YYILMAZ , Ülkü ÇÖMELEKOĞLU</i>	
KAKAODAN ÇİKOLATAYA TARİHSEL YOLCULUK	67
<i>Burcu KAYA</i>	
ELEKTRONİK TİCARETİN VERGİLENDİRME ÜZERİNE ETKİSİ.....	75
<i>Elçin OBUZ</i>	
HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNİN KÖK HÜCRE KONUSUNDAKİ BİLGİ VE MOTİVASYONLARI	78
<i>Yasemin GÜMÜŞ ŞEKERCİ , İlker TUTUR</i>	
SURİYELİ SİĞİNMACILARIN YAKIN DURAĞI HATAY'DA SAĞLIK SORUNLARI.....	86
<i>Yasemin GÜMÜŞ ŞEKERCİ , Döne SAÇAR</i>	
ÖLÜMÜ BEKLEME SÜRECİNDE HASTA VE AİLESİNİN GÜÇLENDİRİLMESİ	94
<i>İlker TUTUR , Yasemin GÜMÜŞ ŞEKERCİ</i>	
YAŞLILARDA EGZERSİZ.....	99
<i>Yasemin GÜMÜŞ ŞEKERCİ , Serpilay MUM</i>	
YERALTI METRO İSTASYONLARINDA OLUŞAN GÜRÜLTÜNÜN VE AKUSTİK KOŞULLARIN İNCELENMESİ	103
<i>Seniha SOYAL , Füsun DEMİREL</i>	
HAVALI TABANCA ATICILIK SPORUNDA MÜSABAKA ÖNCESİ ALINAN KAFEİN İÇECEĞİNİN KAN BASINCI VE ATIŞ SKORU ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ.....	112
<i>Kadir DİLER, Gamze ERİKOĞLU ÖREN</i>	
TEKVANDO BRANŞININ SOSYAL BÜTÜNLEŞMEYE ETKİSİ	119
<i>Hamide BIÇKIN , Gözde ALGÜN DOĞU</i>	
HAVALI TABANCA ATICILIK SPORUNDA MÜSABAKA ÖNCESİ ALINAN KAFEİN İÇECEĞİNİN KAN BASINCI VE ATIŞ SKORU ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ.....	127
<i>Kadir DİLER, Gamze ERİKOĞLU ÖRER</i>	
İNTERNET BAĞLANTISI OLMADAN SMS YOLUYLA İÇERİK AKTARIMI.....	134
<i>Hasan EROĞLU, Çelebi ULUYOL</i>	
BİTKİLERDE RDNA VE ITS SEKANSINA DAYLI FİLOGENETİK ANALİZ	139
<i>Melike YEŞİLOĞULLARI, Serap SUNAR</i>	
ERZİNCAN İLİNDE BULUNAN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLER.....	144
<i>Melike YEŞİLOĞULLARI , Mine DEĞER , Serap SUNAR</i>	
ZEYTİNDAĞ, BERGAMA, SOMA-KIRKAĞAÇ FAYLARININ KİNEMATİĞİ VE SİSMOTEKTONİĞİ	149
<i>Süha ÖZDEN , Erdem GÜNDOĞDU , Tolga BEKLER , Alper YANGÖZ , Aykut KESKİN , Denizhan GÜNEŞ</i>	



SÖZEL SUNUM TAM METİNLER



ASTEMİZOL ve İMİPRAMİN'İN DU-145 HÜCRE HATLARINDA SİTOTOKSİK ETKİSİ

Onur ÖZTANRIVERDİ¹, Ali AŞKIN¹, Derya YETKİN², Şakir Necat YYILMAZ³, Ülkü ÇÖMELEKOĞLU⁴

¹Mersin Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Mersin / Türkiye

²Mersin Üniversitesi, İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Mersin / Türkiye

³Mersin Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Mersin / Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri, Biyofizik Anabilim Dalı, Mersin / Türkiye

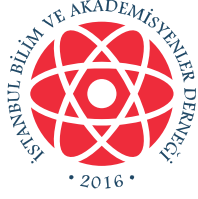
(Bu Çalışma Bilim Kurulu Tarafından Sözel İkinci Eser Olarak Seçilmiştir)

Öz: Kanser dünyada en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Dünyada erkekler arasında ise prostat kanseri en sık görülen kanser tipidir. Kanser tedavisi için radyoterapi ve kemoterapinin de dahil olduğu farklı yöntemler kullanılmaktadır. Fakat etkin ve kesin bir tedavinin olmaması ve mevcut tedavilerde sıklıkla yan etkiler görülmesi nedeniyle yeni tedavi metotları arayışları sürmektedir. Bunlar arasında daha önce farklı amaçlar için kullanılan ilaçların kanser üzerine etkilerinin incelenmesi de yer almaktadır. Bu çalışmada kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılayıp baskılamadıklarını test etmek amacıyla, bir antihistaminik olan Astemizol ile bir tri-siklik antidepressan olan İmipramin'in etkileri araştırılmıştır. Bu nedenle DU-145 prostat kanseri hücre hatları çoğaltılmış ve xCELLigence gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi uygulanarak Astemizol ve İmipramin'in proliferasyon üzerine etkileri değerlendirilmiştir. xCELLigence gerçek-zamanlı hücre analizinde kontrol grubu (ilaç uygulanmamış) ile birlikte her bir ilaç için 1 µM, 20 µM, 50 µM, 75 µM konsantrasyonları prostat kanser hücrelerine uygulanarak 96 saat boyunca proliferasyon üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda 1 µM İmipramin'in ve 50 µM Astemizol'un kanser hücre proliferasyonunu kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) baskıladığı bulunmuştur (sırasıyla %13 ve % 20 oranlarında). Diğer dozlarda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlenmemiştir ($p>0.05$). Sonuç olarak; bu çalışma, Astemizol ve İmipramin'in kanser hücreleri üzerine çoğalmayı durdurucu etkileri olabileceğini, fakat bu etkilerinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalar gerektiğini göstermektedir. Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince 2015-TP2-1188 Proje Numarası ile desteklenmiştir.

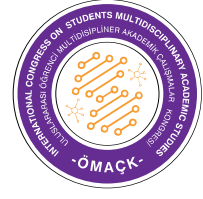
Anahtar Kelimeler: Sitotoksite, xCELLigence, Prostat, Kanser, DU-145, Astemizol, İmipramin

GİRİŞ ve KURAMSAL ÇERÇEVE

Herhangi bir hücrenin çevre koşullarının da etkisiyle kromozom ve fonksiyonel genlerinde meydana gelen değişimler nedeniyle kontrolsüz olarak çoğalmaya başlamasının ardından komşu dokulara sızması veya uzak organlara taşınarak yayılması (metastaz) ile gelişen geniş bir grup hastalık kanser olarak adlandırılır. Kanser tüm canlıların yapı taşı olan bir hücrede başlar. Karsinojen ajanlar, DNA molekülündeki pürin ve pirimidin bazları ve şeker molekülleri ile reaksiyona girerek veya kromozomların yapısında bulunan proteinlerle çapraz



SÖZEL SUNUM TAM METİNLER



bağlar oluşturarak DNA molekülünde baz delesyonları, zincir kırıkları ve inversiyon gibi yapısal değişikliklere yol açarlar. Bu değişiklikler sonucunda DNA'nın replikasyonu, genlerin transkripsiyonu ve translokasyonu veya aktivasyonunda değişiklikler olur. Onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör gen inaktivasyonları, hücrenin kontrolsüz çoğalması, kontak inhibisyonun kaybolması, invazyon ve metastaz yeteneği kazanması gibi malign özellikler kazanmasına yol açar (Ousingsawat, 2018, Aliustaoğlu, 2009).

Kanser farklı organlarda meydana gelmektedir. Bu hastalıkların ortak özelliği, normal hücre döngüsü düzenleyicileri tarafından kontrol edilemeyen hücre çoğalmasıdır. Kanser, yeryüzünde insan popülasyonu arasında kalp ve damar hastalıkları ile birlikte en yaygın ölüm nedeni olarak düşünülmektedir (Suzuki, 2017). Prostat kanseri ise, GLOBOCAN 2018 verilerine göre tüm dünyada erkekler arasında en yaygın kanser tipidir⁷.

Prostat, genç erişkin erkeklerde 18-20 gr ağırlığında olan bir salgı bezidir. Karın içi organlardan mesanenin (idrar torbası) alt bölümünde, rektumun hemen önünde bulunur. Prostat semen sıvısının büyük çoğunluğunun salgılamasını sağlar ve spermilere hareketlilik kazandıran birtakım maddeleri içerir. Prostat hücrelerinde hücre döngüsü sırasında genlerde meydana gelen hasarlar kontrolsüz hücre bölünmesine ve sonuç olarak prostat kanserine neden olabilmektedir.

Bir hastalığın tedavisinde kullanılan bir ilaç, başka bir hastalık tedavisi için de kullanılabilir. Bu durum kanser araştırmaları için de söz konusudur. Kanser için insanlarda görülme sıklığı, gerekse de tedavi edilmesinin güçlüğü çeşitli alternatif tedavi yöntemleri geliştirme zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır ve bu amaçla çalışmalar yapılmaktadır. Antihistaminikler ve trisiklik antidepresan ilaçlar da bu alternatifler arasında yer almaktadır. Astemizol bir anti-histaminik, İmipramin ise bir trisiklik antidepresandır. Gerek Astemizol, gerekse İmipramin'in proliferasyonu inhibe edici etkileri *in vivo* ve *in vitro* malignitelerde farklı çalışmalara konu edilmiştir (Roy, 2008, Kong, 2011, Nadine, 2013).

AMAÇ

Bu çalışmada bir antihistaminik olan Astemizol ve bir trisiklik antidepresan olan İmipramin'in prostat kanser hücre hattı DU-145 üzerine sitotoksik etkisinin olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır.

KAPSAM

Çalışma hücrelerin çoğaltılması ile gerçek-zamanlı hücre analizi aşamalarını kapsamaktadır. Çalışmada DU-145 hücreleri çoğaltılmış, daha sonra Astemizol ve İmipramin'in sitotoksik etkilerini değerlendirebilmek amacıyla gerçek-zamanlı hücre analizi yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel analiz ile değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Hücrelerin çoğaltılması

Çalışmada kullanılan prostat kanser (DU-145) hücreleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Üretici firmanın önerdiği RPMI medyumunu (2,5 mM L-Glutamin)

⁷ <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>

bazal medyum olarak kullanıldı. Bazal medyum içine inaktive edilmiş %10 fetal sığır serumu (FBS), %1 penisilin-streptomisin ve %1 amfoterisin ilave edilerek katkılı medyum hazırlandı ve +4 °C’de muhafaza edildi.

Hücreler kültür ortamına alınarak % 80 konfluent olana dek 37°C ve %5 CO₂ inkübasyon ortamına bırakıldı. Hücre sayımı için Cedex XS (Roche, Mannheim, Germany) cihazı kullanıldı.

Gerçek-zamanlı hücre analizi

Sitotoksik analiz için xCELLigence (Roche, Mannheim, Germany) cihazı kullanıldı.

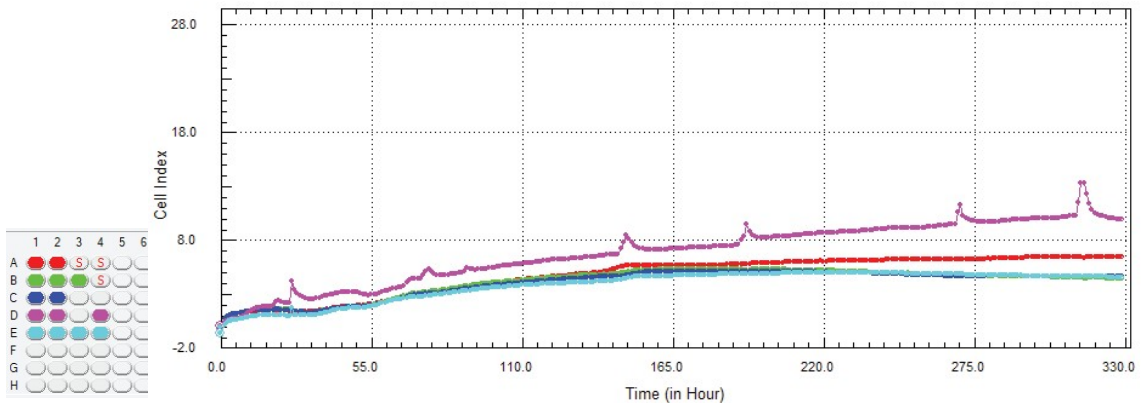
Analiz için her e-plate kuyucuğuna 100 µl besiyeri içinde 5000 hücre olacak şekilde hücrelerin ekimi yapıldı. Deneysel grupları kontrol grubu ve ilaç doz grupları olarak belirlendi. Kontrol grubu (ilaç uygulanmamış) (n=2) iken ilaç doz grupları 1 µM (n=3), 20 µM (n=3), 50 µM (n=2) ve 75 µM (n=4) İmipramin ve 1 µM (n=3), 20 µM (n=4), 50 µM (n=4) ve 75 µM (n=4) Astemizol konsantrasyonları olacak şekilde deneyler gerçekleştirildi. Hücre çoğalması ilaçlar eklendikten sonra 96 saat boyunca xCELLigence sisteminde takip edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizi için SPSS programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile sürekli ölçümlere ait grupların normallik kontrolleri test edildi. Gruplar arası anlamlılık için tek-yönlü varyans analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri elde edildi. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak alındı.

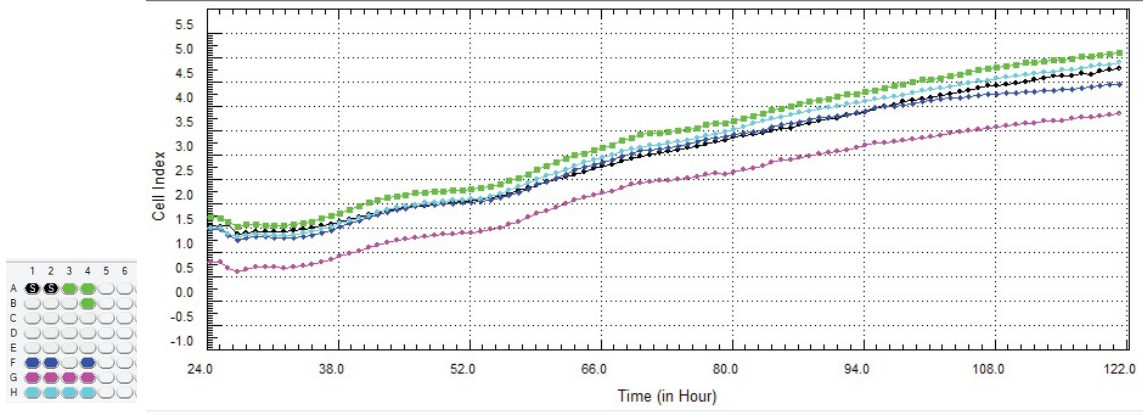
BULGULAR

Gerçek zamanlı hücre analizi deneyi için yapılan çalışma sonunda kontrol ve doz grupları için hücre indeksi (CI) verileri elde edildi. Bu veriler kontrol grubu ve doz gruplarında hücre çoğalmasındaki değişimi göstermektedir. Kontrol grubu ile birlikte İmipramin’in 1 µM, 20 µM, 50 µM ve 75 µM (Grafik 1) ve Astemizol’un 1 µM, 20 µM, 50 µM ve 75 µM (Grafik 2) dozlarında hücre indeksinde değişimi ifade eden grafikler elde edildi. Ayrıca, tüm doz grupları için ilaç dozlarına bağlı olarak CI değerlerindeki değişimleri gösteren CI/zaman grafikleri elde edildi (Grafik 3).



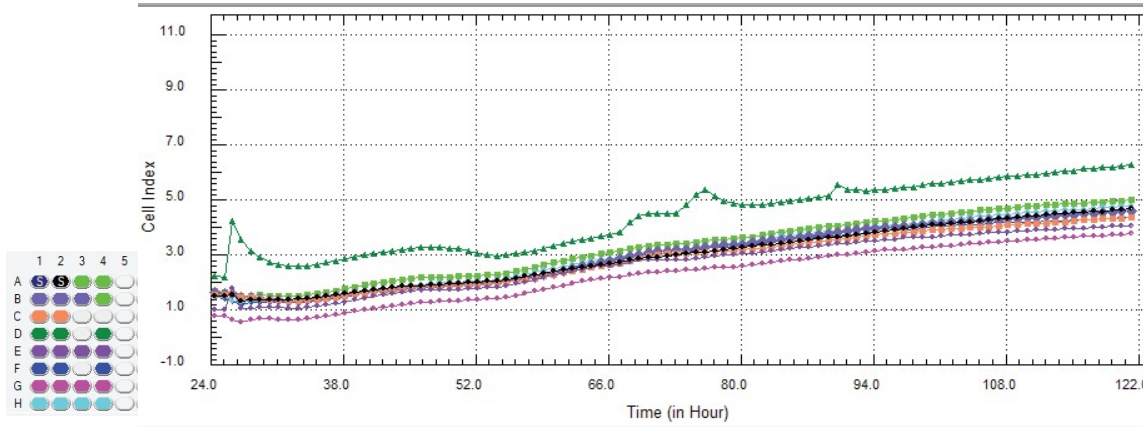
Grafik 1. İmipramin İçin Gerçek-Zamanlı Hücre Analizi ile Elde Edilen Hücre

İndeksi Grafiği. Solda doz gruplarının kuyucuklara yerleşimi gösterilmektedir. Doz grupları: kırmızı; kontrol grubu, yeşil; 1 μ M, pembe; 20 μ M, mavi; 50 μ M, açık mavi; 75 μ M.



Grafik 2. Astemizol İçin Gerçek-Zamanlı Hücre Analizi ile Elde Edilen Hücre İndeksi Grafiği.

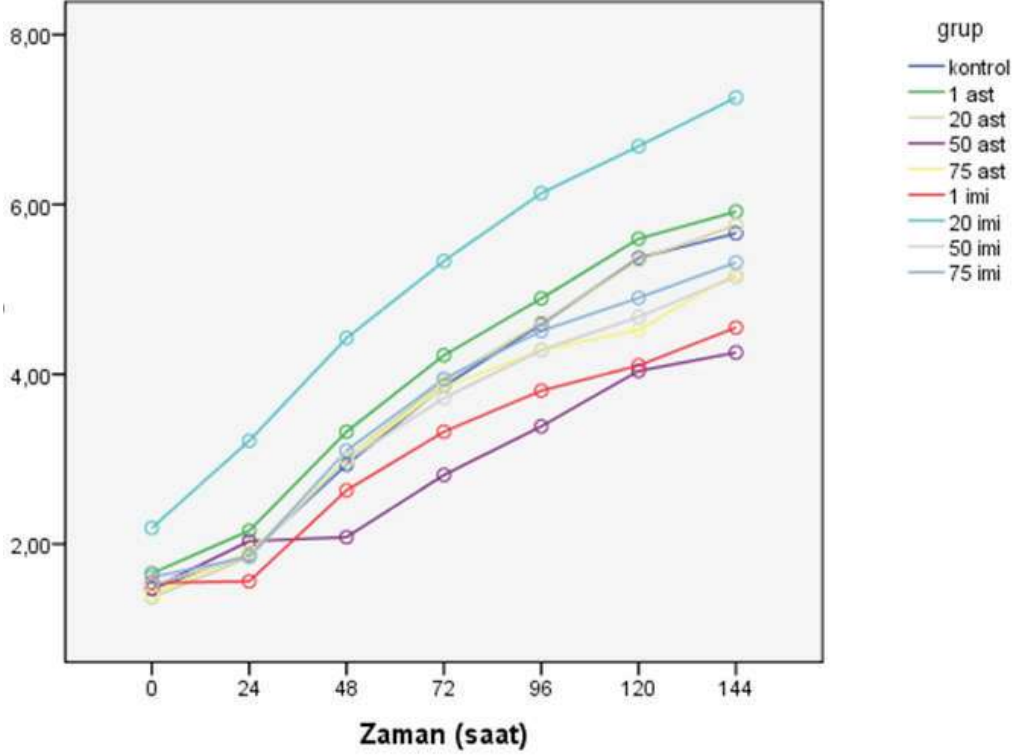
Solda doz gruplarının kuyucuklara yerleşimi gösterilmektedir. Doz grupları: siyah; kontrol grubu, yeşil; 1 μ M,; açık mavi 20 μ M, pembe; 50 μ M, mavi; 75 μ M.



Grafik 3. İmipramin ve Astemizol İçin Gerçek-Zamanlı Hücre Analizi ile Elde Edilen Hücre İndeksi Grafiği.

Astemizol için yeşil; 1 μ M,; açık mavi 20 μ M, pembe; 50 μ M, mavi; 75 μ M. İmipramin için: eflatun; 1 μ M,; koyu yeşil 20 μ M, turuncu; 50 μ M, mor; 75 μ M.

Bu verilerde kontrol gruplarındaki anlamlı değişimleri görebilmek için istatistiksel analizler sonucu doz-yanıt eğrileri elde edildi (Grafik 4).

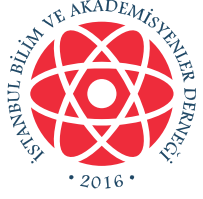


Grafik 4. Farklı doz gruplarında hücre-indeks değerlerinin zamana bağlı değişimini ifade eden doz-yanıt grafiği.

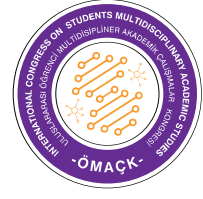
Kontrol: lacivert; Astemizol: açık yeşil 1 μM , açık gri 20 μM , mor: 50 μM , sarı: 75 μM ; İmipramin: kırmızı 1 μM , açık mavi 20 μM , gri 50 μM , mavi 75 μM .

SONUÇ

Tümör hücreleri sağlıklı hücrelere göre hızlı proliferasyon gösteren hücrelerdir. Bu nedenle bu hücrelerin çoğalma hızlarını azaltmak veya durdurmak tedavi sırasında özel öneme sahiptir. Mevcut çalışmada kullanılan ilaçların proliferasyon üzerine etkilerini kontrol etmek amacıyla çalışmalar gerçekleştirildi. Bu amaçla kullanılan yöntem gerçek-zamanlı hücre analizi yöntemidir. Bu uygulamalar sonucunda kontrol ve ilaç doz gruplarında proliferasyon hızının zamana göre değişimini ifade eden hücre indeksi verileri elde edildi. Gerçek-zamanlı hücre analizi çalışmalarında İmipramin ve Astemizol gruplarında anlamlı değişim görülmesi, bu ilaçların kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskılayıcı bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Doz belirleme amacıyla yapılan çalışmalar için gerçek-zamanlı hücre analizi kullanılmış ve farklı ilaç konsantrasyonlarının sitotoksik etkileri incelenmiştir. Çalışmada ayrı ayrı 1 μM , 20 μM , 50 μM ve 75 μM İmipramin ve Astemizol konsantrasyonlarının prostat kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Astemizol'un 1



SÖZEL SUNUM TAM METİNLER



μM ve $20 \mu\text{M}$, ve İmipramin'in ise $20 \mu\text{M}$ dozlarında kontrol grubuna göre etkisi gözlenmezken, Astemizol'un $75 \mu\text{M}$ ve İmipramin'in $50 \mu\text{M}$ ve $75 \mu\text{M}$ dozlarında kısmi bir azalma meydana gelmiştir. Özellikle $1 \mu\text{M}$ (en düşük) İmipramin dozu ve $50 \mu\text{M}$ Astemizol dozunda belirgin azalma meydana gelmiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

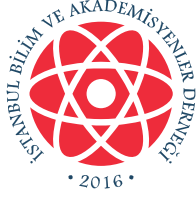
Roy ve ark., Astemizol, İmipramin ve E-4031'in sırasıyla $30 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$ ve 200nM konsantrasyonlarında MCF-7 meme kanseri hücrelerinin proliferasyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında Astemizol'un proliferasyon üzerine anlamlı etkisinin bulunduğunu, E-4031'in (hErg-spesifik kanal blokleri) ise etki göstermediğini tespit etmişlerdir. İmipramin'in bazı dozlarında tümör hücre proliferasyonunun azaldığını gözlemişlerdir (Roy, 2008). Bu bulgular, bu çalışmada elde edilen bulgularla kısmen çelişmektedir. Bu çalışmada $1 \mu\text{M}$ İmipramin ve $50 \mu\text{M}$ Astemizol konsantrasyonunda proliferasyonda birbirine yakın düzeylerde ciddi azalma gözlenirken, diğer konsantrasyonlarda ya azalma gözlenmemiş, ya da kısmi düzeyde bir azalma gözlenmiştir. Bir başka çalışmada ise Gavrilova-Ruch ve ark. (2002) İmipramin'in proliferasyon hızını azalttığını rapor etmişlerdir. Ouadid-Ahidouch ve ark. (2001), MCF-7 meme kanseri hücrelerinde sırasıyla $2, 5$ ve $10 \mu\text{M}$ Astemizol konsantrasyonlarında sırasıyla % 23, % 55 ve % 89 oranlarında doza bağımlı olarak proliferasyonun inhibe olduğunu tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada, Kong ve ark. (2014) Astemizol'un farklı tip lenfoma hücre hatlarında proliferasyonu doza bağlı olarak azalttığını belirlemişlerdir.

Geniş bir protein ailesini teşkil eden iyon kanal ailesinin bazı üyeleri kanserde değişen ekspresyon ve aktivite özellikleri nedeniyle araştırmalar için odak haline gelmiştir. Bunların arasında bazıları "kansere özgü" ekspresyon ve aktivite özellikleri içerdiği için Eag kanalları "onkogenik kanallar" olarak kabul edilir. İyon kanallarının spesifik, yapısal ve fonksiyonel özellikleri mevcuttur ve bu özelliklere bağlı olarak farklı manipülasyon yöntemleri aktivitelerinin değiştirilebilir olmasını sağlamaktadır. Kanserdeki çeşitli voltaj-kapılı iyon kanallarının değişen ekspresyonu ve etkinliği ve hastalığın başlangıcı ve ilerlemesine katkıda bulunan anahtar olaylardaki rolü nedeniyle iyon kanalları kanser tedavisinde yeni bir terapötik hedef olarak düşünölmeye başlanmıştır.

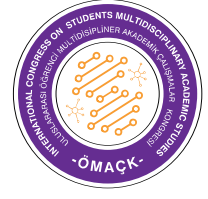
Farklı tümör hücrelerinde, Difenhidramin, Triprolidin, Simetidine, Ranitidin, Famotidin gibi bazı histamin antagonistleri malignant hücrelerdeki histaminin proliferatif etkisini inhibe etmektedir (García-Quiroz, 2011). Ayrıca trisiklik antidepressanların da kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği farklı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. İnsan eter-á-go-go (hEag) potasyum kanalının farmakolojik inhibitörü olan İmipramin, hEag'ın kanser hücresi çoğalmasında rol oynayıp oynamadığını göstermek için farklı çalışmalarda kullanılmıştır. İmipramin'in sodyum, potasyum ve kalsiyum akımlarını baskıladığı gösterilmiştir (Ogata, 1989).

Sonuç olarak, astemizol ve imipramin Eag kanallarının farmakolojik inhibitörleridir. Bu ilaçların hücre çoğalmasını durdurucu etkileri Eag kanal inhibisyonuna dayandırılabilir (Roy, 2008, Hemmerlein, 2018).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar; ilaçların bazı dozlarının belirgin etkisinin olduğunu, fakat bu etkinin düzeyinin tümör hücre çoğalmasını durdurucu düzeyde olmadığını, ancak sınırlayıcı düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu da bu ilaç gruplarının tümör tedavisi için düşünülebileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte tedavi için tek başına yeterli olamayacağını fakat başka tedaviler için destekleyici unsur olarak düşünülebileceğini akla getirebilmektedir.



SÖZEL SUNUM TAM METİNLER



KAYNAKÇA

- Aliuştaoğlu, M., (2009). Temel Kanser Fizyopatolojisi, Klinik Gelişim, 22 (3): 46-49.
- García-Quiroz, J., Camacho, J., (2011). Astemizole: an Old Anti-histamine as a New Promising Anti-cancer Drug. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11, 307-314.
- Gavrilova-Ruch, O., Schönherr, K., Gessner, G., Schönherr, R., Klapperstück, T., Wohrab, W., Heinemann, S.H., (2002). Effects of İmipramine on ion channels and proliferation of IGR1 melanoma cells. *J. Membrane Biol.*, 188, 137-149.
- Hemmerlein, B., Weseloh, R., Queiroz, F. M., Knötgen, H., Sánchez, A., Rubio, M., Martin, S., Schliephacke, T., Jenke, M., Radzun, H., Stühmer, W., Pardo, L., (2006). Overexpression of Eag1 potassium channels in clinical tumours. 5 (41): 1-13. doi:10.1186/1476-4598-5-41.
- Kong, X., Chen, L., Jiao, L., Jiang, X., Lian, F., Lu, J. Zhu, K. Du, D., Liu, J. Ding, H., Zhang, N., Shen, J., Zheng, M., Chen, K., Liu, K. Jiang, H., Luo, C. (2014). Astemizole arrests the proliferation of cancer cells by disrupting the EZH2-EED interaction.
- Nadine S.J., Joel T.D., Pawel K.M., ve diğ., (2013). A drug repositioning approach identifies tricyclic antidepressants as inhibitors of small cell lung cancer and other neuroendocrine tumors. . American Association for Cancer Research, 1365-1377. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0183.
- Ouadid-Ahidouch, H., Bourhis, X.L., Roudbaraki, M., Toillon, R.A., Delcourt, P., Prevarskaya, N., (2001). Changes in the K⁺ current-density of MCF-7 cells during progression through the cell cycle possible involvement of a h-ether.a-gogo K⁺ channel. *Receptors and Channels*, Vol. 7, pp. 345-356.
- Ogata, N., Yoshii, M., Narahashi, T., (1989). Psychotropic drugs block voltage-gated ion channels in neuroblastoma cells. Department of Pharmacology, Northwestern University Medical School, Chicago, I L 60611 (U.S.A.), *Brain Research*, 476 (1989) 140-144.
- Ousingsawat, J., (2007), Potassium channels in prostate and colonic Cancer, Yayımlanmamış doktora tezi, Regensburg Üniversitesi, Regensburg.
- Roy, J., Vantol, B., Cowley, E. A., Blay, J., Linsdell, P., (2008). Pharmacological separation of hEAG and hERG K⁺ channel function in the human mammary carcinoma cell line MCF-7. *Oncology Reports*, 19: 1511-1516.
- Suzuki, M., Tomoike, H., Sumiyoshi, T., Nagatomo, Y., Hosoda, T., Nagayama, M., Ishikawa, Y., Sawa, T., Imuro, S., Yoshikawa, T., Hosoda, T., (2107). Incidence of cancers in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. *IJC Heart & Vasculature*: 11 –16.

İNTERNET KAYNAKLARI

<https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>