

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MALATYA'DA YETİŞEN FARKLI KAYISI ÇEŞİTLERİNİN HÜCRE
KÜLTÜR SİSTEMİNDE SİTOTOKSİK/APOPTOTİK ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

ÜNZİLE KELEŞTEMUR

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

EKİM 2016

Tezin Başlığı: **Malatya’da Yetişen Farklı Kayısı Çeşitlerinin Hücre Kültür Sisteminde Sitotoksik/Apoptotik Etkilerinin İncelenmesi**

Tezi Hazırlayan: **Ünzile KELEŞTEMUR**

Sınav Tarihi: **24.10.2016**

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Ana Bilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burhan ATEŞ

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. İsmet YILMAZ

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Fikret KARATAŞ

Fırat Üniversitesi

Doç. Dr. Gökhan DURMAZ

İnönü Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Miraç UÇKUN

Adıyaman Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “**Malatya’da Yetişen Farklı Kayısı Çeşitlerinin Hücre Kültür Sisteminde Sitotoksik/Apoptotik Etkilerinin İncelenmesi**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynaklarda yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden olduğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Ünzile KELEŞTEMUR

ÖZET

Doktora Tezi

MALATYA'DA YETİŞEN FARKLI KAYISI ÇEŞİTLERİNİN HÜCRE KÜLTÜR SİSTEMİNDE SİTOTOKSİK/APOPTOTİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ünzile Keleştemur

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

127 sayfa + xix
2016

Danışman: Prof. Dr. Burhan Ateş

Fonksiyonel gıdalar son zamanlarda kanser tedavisinde içeren birçok sağlık sorununda kullanılmaktadır. Bir fonksiyonel gıda olarak Malatya kayısının sitotoksik/apoptotik özelliklerinin ortaya konması oldukça önemlidir. Bu nedenle tez kapsamında Malatya bölgesinde yaygın olarak yetişen Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı kayısı çeşitleri ile çalışılmıştır. Bu dört kayısı çeşidine ait ham, olgun ve kuru hallerinin metanol ve aseton ekstraktları hazırlanmıştır. Hazırlanan bu ekstraktların sitotoksik/apoptotik aktiviteleri MCF-7 ve Caco-2 hücre hatlarında MTT, Wound Healing ve akridin oranj (AO)/etidyum bromür (EB) boyama testleri ile belirlenmiştir. Ayrıca ekstraktların şeker düzeyleri HPLC-RI ile ölçülmüştür.

MTT testi sonuçlarına göre MCF-7 hücre hattında en düşük IC_{50} değerleri 24 ve 48 saat uygulama süreleri için Kabaası kuru ve ham kayısı aseton ekstraktlarında sırasıyla 3,9 ile 0,5 mg/mL olarak belirlenmiştir. Caco-2 hücre hattında ise en düşük IC_{50} değerleri 24 ve 48 saat uygulama süreleri için Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktlarında 3,59 ve 1,95 mg/mL olarak tespit edilmiştir. En düşük IC_{50} değerlerine sahip kayısı ekstraktları kullanılarak yapılan Wound Healing testinde 24. saatin sonunda Caco-2 hücrelerinde kontrol gruplarında açılan yarık yaklaşık %70 düzeyinde kapanırken, kayısı ekstraktları uygulanan hücrelerde %10-30 aralığında açılmıştır. MCF-7 hücre hattında ise kontrol gruplarında açılan yarık yaklaşık %80 düzeyinde kapanırken kayısı ekstraktları uygulanan hücrelerde ise %0-12 aralığında açılmıştır. Kayısı ekstraktlarının sitotoksik/apoptotik özelliklerini ortaya koymak için gerçekleştirilen AO/EB boyama metodunda elde edilen görüntülerden hücre ölümü ve apoptotik oluşumlar morfolojik olarak açıkça görülmüştür. Ayrıca kayısı ekstraktlarındaki şeker miktarı (glukoz+fruktoz+sukroz) ham kayısı örneklerinde 32,9-54,3, olgun kayısı örneklerinde 72,7-84,9 ve gün kurusu örneklerinde ise 63,6-76,3 g/100 g kuru madde aralığında ölçülmüştür.

Sonuç olarak, Malatya kayısı ekstraktlarının şeker miktarından bağımsız bir şekilde hem Caco-2 hem de MCF-7 hücrelerinde güçlü sitotoksik/apoptotik özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Malatya kayısı, Sitotoksik, MTT testi, Wound Healing, Caco-2, MCF-7.

ABSTRACT

PhD. Thesis

INVESTIGATION of CYTOTOXIC/APOPTOTIC EFFECTS DIFFERENT SPECIES of APRICOT in MALATYA

Ünzile Keleştemur

İnönü University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

127 pages + xix
2016

Supervisor: Prof. Dr. Burhan Ateş

Recently, functional foods have been widely used in the treatment of various health problems including cancer. Cytotoxic/apoptotic properties of Malatya apricots as a functional food is highly important to reveal. Therefore, in the scope of this thesis, varieties of commonly grown apricots in Malatya, namely Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası and Soğancı were studied. Methanol and acetone extracts of raw, ripe and dried apricots are prepared from these four varieties. Cytotoxic/apoptotic activities of these prepared extracts on MCF-7 and Caco-2 cell line were determined by using MTT, Wound Healing and acridine orange (AO)/ethidium bromide (EB) staining tests. In addition to that, sugar levels were measured by HPLC-RI.

According to MTT test results performed on MCF-7 cell line for 24 and 48 hours application time, the lowest IC₅₀ values were determined as 3.9 and 0.5 mg/mL in the acetone extracts of dried and raw Kabaası apricots, respectively. In the Caco-2 cell line, the lowest IC₅₀ values for 24 and 48 hours application time were measured as 3.59 and 1.95 mg/mL in the acetone extracts of dried Kabaası apricots, respectively. In Wound Healing test, which was made by using the lowest IC₅₀ values with apricot extracts, the opened slit in the control group of Caco-2 cells closed at the level of about 70%. In the Caco-2 cells treated with apricot, the opened slit was opened in the range of 10-30% at the end of 24 hours. In the MCF-7 cell line, while the level of the slit opening in the control group closed at approximately 80%, the slit opening in apricot-treated cells opened in the range of 0-12%. Also, cell death and apoptotic formation were seen morphologically in the images obtained from AO/EB staining method, which was performed to demonstrate the cytotoxic/apoptotic properties of the apricot extract. In addition, the amounts of sugar in the raw, ripe and dried apricot extracts were measured in the range of 32.9-54.3, 72.7-84.9 and 63.6-76.3 g/100 g dried mass, respectively.

As a result, the extracts of Malatya apricot independently from the amount of sugar were determined to have strong cytotoxic/apoptotic properties in Caco-2 and MCF-7 cells.

KEYWORDS: Malatya Apricot, Cytotoxic, MTT test, Wound Healing, Caco-2, MCF-7.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Burhan ATEŞ'e;

Doktoramın başından sonuna kadar her anımda yanımda olan yardımını ve desteğini sürekli gördüğüm, beraber güldüğümüz beraber ağladığımız biricik mesai arkadaşım can dostum aynı zamanda kader ortağım Arş. Gör. Dr. Sezen KURŞUN AYAZLI'ya;

Manevi kız kardeşim, neşe kaynağım, yanında huzur bulduğum Öğr. Gör. Dr. İdil KARACA AÇARI'ya;

Değerli büyüklerim, zor anlarımda yanımda olan, sevgilerini esirgemeyen, tez yazımı aşamasında beni sürekli yüreklendiren Arş. Gör. Dr. Öznur GÜNGÖR ve Arş. Gör. Dr. Nilüfer KIVILCIM hocalarıma;

Deneyisel çalışmalarında yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Gökhan DURMAZ hocama;

Tez yazımı konusunda yardımlarını gördüğüm değerli arkadaşım Dr. Serkan KÖSTEKÇİ'ye;

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını gördüğüm Sevgi BALCIOĞLU ve Ahmet ULU 'ya;

Tez kapsamında çalışılan kayısları temin ettiğim Malatya Kayısı Araştırma Enstitüsü Müdürlüğüne ve Yılmaz UĞUR'a teşekkür ederim.

Hayatımın değer kaynakları, olmazsa olmazlarım biricik kardeşlerim Yusuf, Miraç ve Emel KELEŞTEMUR'a;

Beni bu yaşıma kadar getiren, her türlü nazımı çeken fedakâr Canım Annem ve Canım Babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmayı maddi olarak destekleyen İnönü Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi'ne (İÜBAPB, Proje No: 2013-160) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Kayısı ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.1.1. Kayısının orijini ve tarihçesi	3
2.1.2. Kayısının besin içeriği.....	4
2.1.2.1. Malatya kayısı çeşitlerinin besin içeriği.....	6
2.1.3. Kayısıda bulunan bazı doğal bileşikler ve sağlığa faydaları	6
2.1.3.1. Polifenoller.....	7
2.1.3.2. Karotenoidler	9
2.2. Kanser, Kanser Tedavileri ve Kemoterapi	12
2.2.1. Kanser	12
2.2.1.1. Kolon ve meme kanserleri	13
2.2.1.1.1. Kolon kanserinin gelişimi ve genetik temeli.....	13
2.2.1.1.2. Meme kanseri	14
2.2.1.2. Kanserde apoptozis	15
2.2.2. Kanser tedavileri	16
2.2.3. Kemoterapi.....	16
2.3. Hücre Kültürü	17
2.4. Meyve ve Sebzelerde Bulunan Doğal Bileşikler	19

2.4.1. Meyve ve sebze tüketimi ile kanserin önlenmesi ve tedavisi	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1. Materyal.....	23
3.1.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve cihazlar.....	24
3.1.1.1. Kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları	24
3.1.1.2. Kullanılan cihazlar ve üretici firmaları	25
3.1.2. Deneysel çalışmalarda kullanılan çözeltiler ve hazırlanması.....	26
3.1.2.1. Besiyerinin hazırlanması.....	26
3.1.2.2. Hücre dondurma çözeltilisinin hazırlanması.....	26
3.1.2.3. MTT çözeltilisinin hazırlanması	26
3.1.2.4. Akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımının hazırlanması	26
3.1.2.5. PBS çözeltilisinin hazırlanması.....	26
3.2. Yöntem	27
3.2.1. Kayısı çeşitlerine ait ekstraktların hazırlanması	27
3.2.1.1. Metanol ekstraktlarının hazırlanması.....	27
3.2.1.2. Aseton ekstraktlarının hazırlanması.....	27
3.2.2. HPLC ile şeker analizi	28
3.2.3. Hücre kültürü deneyleri.....	29
3.2.3.1. Hücrelerin temin edilmesi ve gelişimi	29
3.2.3.2. Hücre kültürü ortamı	30
3.2.3.3. Dondurulmuş hücre soyunun açılması	30
3.2.3.4. Hücrelerin pasajlanması	30
3.2.3.5. Hücrelerin dondurulması.....	31
3.2.3.6. Hücrelerin sayımı	32
3.2.3.7. Hücrelerin well platelere ekimi	32
3.2.3.8. Kayısı ekstraktlarının kültür ortamına eklenmesi	33
3.2.3.9. MTT testi (sitotoksikite testi)	34
3.2.3.10. Wound Healing testi.....	35
3.2.3.11. Akridin oranj/etidyum bromür boyama testi.....	36
3.2.4. Biyoaktif bileşiklerin tayini.....	37
3.2.4.1. Toplam fenolik içeriği tayini.....	37
3.2.4.2. Toplam flavanoid tayini	37

4. ARAŞTIRMA BULGULARI	38
4.1. Caco-2 Hücrelerine ait MTT Testi Sonuçları.....	38
4.1.1. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin MTT testi sonuçları.....	38
4.1.1.1. Hacıhaliloğlu ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları.....	38
4.1.1.2. Hasanbey ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları.....	40
4.1.1.3. Kabaası ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	42
4.1.1.4. Soğancı ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	44
4.1.2. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktların Caco-2 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	46
4.1.3. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin MTT testi sonuçları.....	46
4.1.3.1. Hacıhaliloğlu olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	46
4.1.3.2. Hasanbey olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	48
4.1.3.3. Kabaası olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	50
4.1.3.4. Soğancı olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	52
4.1.4. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktların Caco-2 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	54
4.1.5. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin MTT testi sonuçları.....	55
4.1.5.1. Hacıhaliloğlu kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	55
4.1.5.2. Hasanbey kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	57
4.1.5.3. Kabaası kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	59
4.1.5.4. Soğancı kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	61
4.1.6. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktların Caco-2 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	63
4.2. Caco-2 Hücrelerine ait Wound Healing Testi Sonuçları.....	63
4.2.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları.....	64
4.2.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları.....	66
4.2.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları.....	67

4.3. Caco-2 Hücrelerine ait AO/EB Boyama Testi Sonuçları.....	69
4.3.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları.....	69
4.3.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları.....	69
4.3.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları.....	70
4.4. MCF-7 Hücrelerine ait MTT Testi Sonuçları	71
4.4.1. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin MTT testi sonuçları.....	71
4.4.1.1. Hacıhaliloğlu ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları.....	71
4.4.1.2. Hasanbey ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları.....	73
4.4.1.3. Kabaası ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	75
4.4.1.4. Soğancı ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	77
4.4.2. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktların MCF-7 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	79
4.4.3. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin MTT testi sonuçları.....	80
4.4.3.1. Hacıhaliloğlu olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	80
4.4.3.2. Hasanbey olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	82
4.4.3.3. Kabaası olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	84
4.4.3.4. Soğancı olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	86
4.4.4. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktların MCF-7 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	88
4.4.5. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin MTT testi sonuçları.....	88
4.4.5.1. Hacıhaliloğlu kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	88
4.4.5.2. Hasanbey kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	90
4.4.5.3. Kabaası kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	92
4.4.5.4. Soğancı kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları	94
4.4.6. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktların MCF-7 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	96
4.5. MCF-7 Hücrelerine ait Wound Healing Testi Sonuçları	97

4.5.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları.....	98
4.5.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları.....	100
4.5.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları.....	101
4.6. MCF-7 Hücrelerine ait AO/EB Boyama Testi Sonuçları	103
4.6.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları.....	103
4.6.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları.....	104
4.6.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları.....	104
4.7. Kayısı Ekstraktlarındaki Fruktoz, Glukoz ve Sukroz Miktarları.....	105
4.8. Kayısı Ekstraktlarında Bulunan Biyoaktif Bileşiklerin İçeriği	106
4.8.1. Kayısı ekstraktlarının toplam fenolik madde içerikleri.....	106
4.8.2. Kayısı ekstraktlarının toplam flavanoid içerikleri.....	108
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	110
6. KAYNAKLAR.....	118
7. ÖZGEÇMİŞ.....	124

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1.	Taze ve kuru kayısının (100 g) besin içeriği (Görünmezoğlu, 2008)	5
Tablo 2.2.	Başlıca karotenoidler ve besin kaynakları (Bolhassani vd. 2014)	10
Tablo 3.1.	Kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları	24
Tablo 3.2.	Kullanılan cihazlar ve üretici firmaları	25
Tablo 3.3.	HPLC çalışma koşulları	29
Tablo 4.1.	Hacıhaliloğlu ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	39
Tablo 4.2.	Hasanbey ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	41
Tablo 4.3.	Kabaaşı ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	43
Tablo 4.4.	Soğancı ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	45
Tablo 4.5.	Ham kayısı çeşitlerinin Caco-2 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	46
Tablo 4.6.	Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	48
Tablo 4.7.	Hasanbey olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	50
Tablo 4.8.	Kabaaşı olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	52
Tablo 4.9.	Soğancı olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	54
Tablo 4.10.	Olgun kayısı çeşitlerinin Caco-2 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	55
Tablo 4.11.	Hacıhaliloğlu kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	56
Tablo 4.12.	Hasanbey kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	58
Tablo 4.13.	Kabaaşı kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	60

Tablo 4.14. Soğancı kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	62
Tablo 4.15. Kuru kayısı çeşitlerinin Caco-2 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri	63
Tablo 4.16. Hacıhaliloğlu ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	73
Tablo 4.17. Hasanbey ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	75
Tablo 4.18. Kabaası ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	77
Tablo 4.19. Soğancı ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	79
Tablo 4.20. Ham kayısı çeşitlerinin MCF-7 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri.....	80
Tablo 4.21. Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	81
Tablo 4.22. Hasanbey olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	83
Tablo 4.23. Kabaası olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	85
Tablo 4.24. Soğancı olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	87
Tablo 4.25. Olgun kayısı çeşitlerinin MCF-7 hücrelerine ait IC ₅₀ değerleri	88
Tablo 4.26. Hacıhaliloğlu kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	90
Tablo 4.27. Hasanbey kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	92
Tablo 4.28. Kabaası kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	94
Tablo 4.29. Soğancı kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri	96
Tablo 4.30. Kuru kayısı çeşitlerinin MCF-7 hücrelerindeki IC ₅₀ değerleri	97
Tablo 4.31. Ekstraktlarda bulunan fruktoz, glukoz ve sukroz düzeyleri (g/100 g kuru madde).....	106

Tablo 4.32. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarının sahip olduğu toplam fenolik madde içeriği (mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt).....	107
Tablo 4.33. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarının sahip olduğu toplam flavanoid madde içeriği (mg quercetin eşdeğeri flavanoid madde/100 g kuru ekstrakt).....	108



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	FAO istatistiklerine göre 2010-2014 yılları arasında kayısı üretiminde Dünya’da ilk beş sırada yer alan ülkeler (Fao, 2015).....	3
Şekil 2.2.	Karsinogenezisde karotenoidlerin (provitamin A ve/veya provitamin A olmayanların) inhibitör etkisi (Bolhassani vd. 2014).....	11
Şekil 2.3.	Normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümü (Cancer Council, 2014)	13
Şekil 3.1.	Ham kayısı (a), Olgun kayısı (b), Kuru kayısı (c)	23
Şekil 3.2.	Ekstraksiyon işleminin şematik gösterimi	28
Şekil 4.1.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	38
Şekil 4.2.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	39
Şekil 4.3.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	40
Şekil 4.4.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	41
Şekil 4.5.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	42
Şekil 4.6.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	43

Şekil 4.7.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	44
Şekil 4.8.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	45
Şekil 4.9.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	47
Şekil 4.10.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	47
Şekil 4.11.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	49
Şekil 4.12.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	49
Şekil 4.13.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	51
Şekil 4.14.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	51
Şekil 4.15.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	53
Şekil 4.16.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2	

	hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	53
Şekil 4.17.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	55
Şekil 4.18.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	56
Şekil 4.19.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	57
Şekil 4.20.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	58
Şekil 4.21.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	59
Şekil 4.22.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	60
Şekil 4.23.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	61
Şekil 4.24.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	62
Şekil 4.25.	Kontrol grubu ve SHAE, HHOME ve KKAЕ uygulanan Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki yarık aralıklarına ait grafik.....	64

Şekil 4.26.	Kontrol grubu ve Soğancı ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri.....	65
Şekil 4.27.	Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri	66
Şekil 4.28.	Kontrol grubu ve Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri.....	68
Şekil 4.29.	Kontrol grubu ve Soğancı ham kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri	69
Şekil 4.30.	Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri	70
Şekil 4.31.	Kontrol grubu ve Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri	71
Şekil 4.32.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	72
Şekil 4.33.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	72
Şekil 4.34.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	74
Şekil 4.35.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	74
Şekil 4.36.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7	

	hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	76
Şekil 4.37.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	76
Şekil 4.38.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	78
Şekil 4.39.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	78
Şekil 4.40.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	80
Şekil 4.41.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	81
Şekil 4.42.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	82
Şekil 4.43.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	83
Şekil 4.44.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	84
Şekil 4.45.	0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	85

- Şekil 4.46.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 86
- Şekil 4.47.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 87
- Şekil 4.48.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 89
- Şekil 4.49.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 89
- Şekil 4.50.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 91
- Şekil 4.51.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 91
- Şekil 4.52.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 93
- Şekil 4.53.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 93
- Şekil 4.54.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik 95
- Şekil 4.55.** 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7

hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik	95
Şekil 4.56. Kontrol grubu ve HHAE, HHOAE ve KKAЕ uygulanan MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki yarık aralıklarına ait grafik.....	98
Şekil 4.57. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri.....	99
Şekil 4.58. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri	101
Şekil 4.59. Kontrol grubu ve Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri.....	102
Şekil 4.60. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri	103
Şekil 4.61. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri	104
Şekil 4.62. Kontrol grubu ve Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri	105
Şekil 4.63. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarına ait toplam fenolik madde içeriği (mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt)	107
Şekil 4.64. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarına ait toplam flavanoid madde içeriği (mg quercetin eşdeğeri flavanoid madde/100 g kuru ekstrakt)	108

SİMGELER VE KISALTMALAR

AO	Akridin oranj
APC	Adenomatoz Polipozisi Coli
Caco-2	İnsan kolon kanseri hücre hattı
DMSO	Dimetilsülfoksit
EA	Erken apoptotik
EB	Etidyum bromür
FBS	Fetal sığır serumu
GA	Geç apoptotik
HHHAE	Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı
HHOAE	Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı
HHOME	Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IC₅₀	%50 inhibisyon sağlayan ekstrakt konsantrasyonu
KKAE	Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktı
MCF-7	İnsan meme kanseri hücre hattı
MTT	3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide
MTX	Metotreksat (bir kemoterapötik ajan)
PBS	Fosfat tamponu (Phosphate Buffered Saline)
RPMI-1640	Moore vd. tarafından geliştirilen hücre kültürü ortamı (Roswell Park Memorial Institute)
SHAE	Soğancı ham kayısı aseton ekstraktı
TE	Tespit edilemedi

1. GİRİŞ

Kanser, ölüm oranı istatistiklerine göre kardiyovasküler hastalıklardan sonra Dünya’da en yaygın görülen ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. (Thurston, 2007). Kanser, canlı dokudaki hücrelerin vücudun otonom kontrolü dışında ve durdurulamaz bir şekilde bölünmeye başlamasıyla yani kontrolsüz hücre çoğalmasıyla ortaya çıkan hastalığa verilen isimdir. Bu hastalık sonucunda tümör ya da onkogeneze denilen olgu meydana gelir. Dokunun belirli bir yerinde bulunup yayılmayan ve vücuda zararlı olmayan iyi huylu tümörler kanser sayılmamaktadır. Kanser ölümlerinin çoğu, kötü huylu (malignant) tümördeki hücrelerin, vücutta yeni bölgelere göç ederek doku ve organları harap etmesiyle meydana gelmektedir. Bu olay metastaz olarak adlandırılmaktadır. Kanser hücreleri diğer hücrelerden farklı olarak normaldeki büyüme ve bölünme sınırlarına uymazlar (Guyton, 2007; Lodish vd. 2011). Antikanser ilaçların genellikle belirli tipteki kanser türlerine karşı etkili olması, farklı kanser tiplerinin varlığını göstermektedir. Bugüne kadar, yüzden fazla kanser tipine tanı konmuştur (Ma ve Wang, 2009).

Orta çağlarda (1676) Wiseman, beslenmedeki hataların kansere neden olabileceğini söylemiştir (Arora vd. 2014). Doll ve Peto ise kanser ölümlerinin %35’inin (%10-%70 aralığında) beslenme değişiklikleri ile önlenebileceğini tahmin etmişlerdir. Willet ise; kanserlerin yaklaşık %32’sinin beslenme değişiklikleri ile önlenabilir olduğunu belirterek aralığı %20-%42 daraltmıştır (Wolfe vd. 2003; Doll ve Peto, 1981). Birçok epidemiyolojik çalışmada kansere karşı meyve ve sebze yönünden zengin bir diyetin koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca meyve ve sebze tüketiminin, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde de etkili olduğu birçok çalışmada mevcuttur. Meyvelerde bulunan doğal bileşikler, kanser de dâhil olmak üzere çeşitli hastalıkları önleyici, baskılayıcı ve tedavi edici özelliklere sahiptir (Jeong vd. 2006; Yang ve Kim, 1993; Weisburger, 1991). Bu nedenle meyve ve sebzelerde bulunan fitosteroller, triterpenler, flavanoidler, saponinler ve karotenoidler tek başlarına ya da bu bileşenlerce zengin ekstraktlar halinde birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu yararlı bileşiklerin, antioksidan ve elektrofili toplayıcıları gibi rol oynayarak, immün sistemi uyarıp kanser gelişimi ile ilgili hormonal olayları ve metabolik yolları inhibe etmekte oldukları ortaya konmuştur (Craig, 1999).

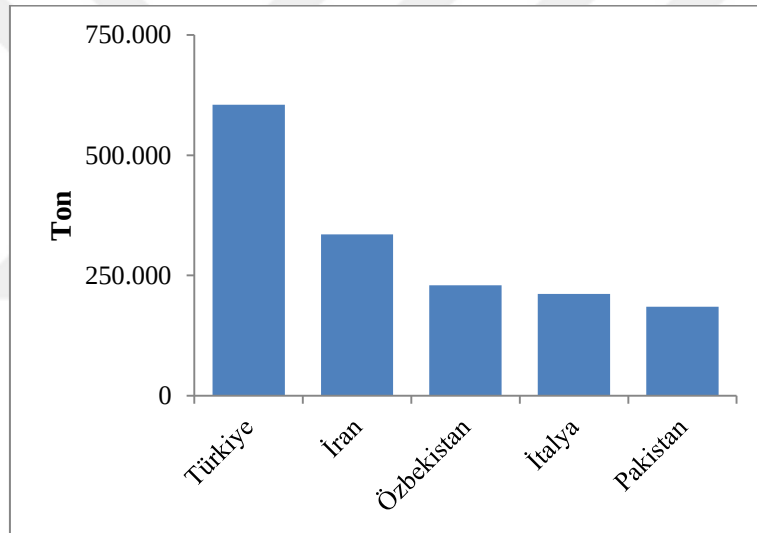
Son yıllarda önem kazanan fonksiyonel gıdalar, vücudun beslenme ihtiyacının yanında insan fizyolojisi ve metabolik fonksiyonları üzerinde ilave faydalar sağlayan, böylelikle hastalıklardan korunmada ve tedavi sürecinde olumlu katkıları bulunan gıdalar veya gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle birçok meyve ve sebzenin fonksiyonel gıda olarak değerlendirildiği çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Özellikle kansere karşı fonksiyonel özellikler içeren meyve ve sebzelerin ortaya konması oldukça önemlidir. ***Bu bağlamda çalışmanın temel amacı Malatya'da yetişen kayısı çeşitlerinden hazırlanmış ekstraktların hücre kültür sisteminde MCF-7 ve Caco-2 kanser hücre hatlarında sitotoksik/apoptotik özelliklerinin ortaya konmasıdır.***

Çalışmada Malatya'da yetişen farklı kayısı çeşitlerinden Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı kayısıları, Nisan-Haziran ayları arasında ham, Haziran-Ağustos ayları arasında ise olgun meyve olarak toplanmıştır. Olgun meyvelerin bir kısmı gün ışığı altında kurutulmuş ve kurutulan bu meyveler de çalışma kapsamında kullanılmıştır. Ham, olgun ve kuru kayısı meyvelerinin ekstraksiyonları yapılarak metanol ve aseton ekstraktları elde edilmiştir. Hücre kültürü ile bu ekstraktların MCF-7 ve Caco-2 hücrelerinde MTT testi ile sitotoksik özellikleri ortaya konmuştur. MTT testinden elde edilen sonuçlara göre IC₅₀ değerleri belirlenmiştir ve bu değerler kullanılarak bu iki hücre hattında Wound Healing testi gerçekleştirilmiştir. Özellikle kayısı ekstraktlarının apoptotik özelliklerinin ortaya konması için IC₅₀ değerleri ile akridin oranj (AO)/etidyum bromür (EB) boyama yöntemi kullanılarak floresan mikroskopla hücre görüntüleri elde edilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Kayısı ile İlgili Genel Bilgiler

Malatya denilince ilk akla kayısı (*Prunus armeniaca L.*) gelmektedir. Malatya’da yaygın olarak tarımı yapılan kayısı çeşitleri Türkiye’nin en önemli tarım ürünleri arasında yer almaktadır (Akın vd. 2008). Kayısı gerek sosyal ve ekonomik gerekse klinik açıdan olsun çok önemli bir meyvedir ve onunla ilgili yapılacak her türlü çalışmaya ihtiyaç vardır. Türkiye Dünya kayısı üretiminde lider konumundadır (Şekil 2.1) ve bu konuma en büyük katkıyı, Dünya yaş kayısı üretiminin yaklaşık %11’ini, kuru kayısı üretiminin ise yaklaşık %70’ini gerçekleştiren Malatya ili yapmaktadır (Ünal, 2010). Bu yüzden kayısı ile ilgili yapılacak her çalışma başta Malatya ili olmak üzere Türkiye için çok büyük faydalar taşımaktadır.



Şekil 2.1. FAO istatistiklerine göre 2010-2014 yılları arasında kayısı üretiminde Dünya’da ilk beş sırada yer alan ülkeler (Fao, 2015)

2.1.1. Kayısının orijini ve tarihçesi

Kayısı Dünya’nın büyük bir kısmında yetiştirilen, gülgiller ağacının sert çekirdekli bir meyvesidir. Ağacının yaprakları; geniş oval ve açık yeşil, çiçekleri ise beyazdır. Kayısı, taze sofralık olarak tüketilebildiği gibi, konserve veya kurutmalık şeklinde de korunup, yine bütün yıl tüketilebilmektedir. Kayısı, A vitamini açısından iyi bir kaynaktır ve doğal şeker içeriği yüksektir. Kuru kayısı ise mükemmel bir demir kaynağıdır (Britannica, 2016).

Prunus armeniaca L. isminin, kayısının başlangıç kökeninin Ermenistan olması şeklinde uzun süre benimsenen görüşe dayalı olarak yanlış bir şekilde verildiği düşünülmektedir. Artık günümüzde ise kayısının uzak doğu kökenli olduğu bilinmektedir. Büyük bir ihtimalle, Himalayalardan ve Çin'in kuzey ve batı bölgelerinden, Rusya ve Ermenistan'a yayılmıştır. Güneybatı Asya tepeleri de yabancı (kendi kendine yetişen) tür çeşitliliğinin ikinci bir merkezi olarak kabul edilmektedir. Kayısı, Çin'in kuzey tepelerinde ve Kafkas dağlarına kadar Orta Asya'da uzanan tepeler, dağlar ve platolar boyunca geniş bir bölgede yabancı ve yarı-yabancı olarak bulunmaktadır. Tarihteki ilk kayıtlara göre kayısının kültüre alınması, yaklaşık 4000 yıl önce Çin'de imparator Yu'ya kadar dayanmaktadır. Bu kayıtlarda kayısı tarımının nasıl yapıldığından da bahsedilmektedir. Yine Çin'in eski kayıtlarında MS 600 yıllarında, kayısının aşılansak farklı türlerde kaliteli kayısı ağaçlarının geliştirilmesinden bahsedilmektedir (Adachi vd. 2007).

2.1.2. Kayısının besin içeriği

Meyve türleri arasında, kayısı besin değeri açısından ilgi çekmektedir ve bu meyvenin bileşimi onun zengin bir besin kaynağı olduğunu göstermektedir (Tablo 2.1). Kayısı, şekerleri, lifleri, mineralleri (özellikle potasyum, kalsiyum, demir, magnezyum, çinko, fosfor ve selenyum gibi), biyoaktif fitokimyasalları ve A vitamini, C vitamini, tiamin, riboflavin, niasin ve pantotenik asit gibi vitaminleri içermektedir. Aynı zamanda kayısı meyvesi iyi bir antioksidan kaynağıdır (Leccese vd. 2007).

Kayısı meyvesine ait uçucu bileşenlerin analizi de yapılmıştır. Kayısıya lezzet veren bu uçucu bileşenlerden ilk defa izole edilenler arasında, terpen hidrokarbonlar, terpen alkoller ve laktonlar bulunmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda bunların yanında, C6 lipid degradasyon ürünleri ve ketonlar da tespit edilmiştir. Bunların yanında bazı kayısı çeşitlerinde kamfen, γ -terpinen, heksanol, benzaldehit, γ -bütirolakton ve nerol bileşenleri tespit edilmiştir. Hoş meyve aromasından sorumlu olan birçok ester de kayısı bileşeni olarak bulunmuştur. Kayısı gibi birçok *Prunus* türlerinin tipik bir bileşeni benzaldehit, muhtemelen siyanojenik glikozit ve amigdalinden ortaya çıkmaktadır (Takeoka vd. 1990).

Kayısı meyvesi, en lezzetli yumuşak meyvelerden biri olarak kabul edilmekte, tadı ve aroması da oldukça beğenilmektedir. Çeşitleri arasında büyük

farklılıklar gösteren meyvenin karakteristik lezzetini içeriğindeki şekerler, organik asitler, fenolik bileşikler ve uçucu yağların kombinasyonu sağlamaktadır. İçeriğindeki temel karbohidratlar glukoz, fruktoz ve ardından da sukrozdur. Kayısının antioksidan kapasitesi aralarında, rutin, klorojenik asit, neoklorojenik asitin de olduğu fenolik bileşiklerin varlığına dayandırılmaktadır. Kayısı meyvesinde en bol bulunan flavanoller kateşin ve epikateşindir. Ancak bu durum çeşitlere göre farklılık gösterebilmektedir. Aynı zamanda kayısı meyvesinde organik asitlerden baskın olarak sitrik asit ve malik asit bulunmaktadır. Güzel çiçeği ve meyve aroması ağırlıklı olarak etil asetat, heksil asetat, limonen, β -siklositral, γ -dekalakton, 6-metil-5-hepten-2-on, 2-heksenal ve heksenal gibi uçucu bileşiklerden oluşmaktadır. Ayrıca farklı çeşitlerdeki kayıılarda uçucu bileşik içerikleri de birbirinden farklı olabilmektedir (Roussos vd. 2016).

Tablo 2.1. Taze ve kuru kayısının (100 g) besin içeriği (Görünmezoğlu, 2008)

İçerik	Yaş Kayısı	Kuru Kayısı
Su (g)	85,3	25
Enerji (cal)	51	260
Protein (g)	1,0	5
Yağ (g)	0,2	0,5
Karbohidrat (g)	12,8	66,5
Posa (g)	0,6	3
β -karoten (A vitamini) (I.U)	2700	10900
Tiamin (B1 vitamini) (mg)	0,03	0,01
Riboflavin (B2 vitamini) (mg)	0,04	0,16
Niasin (mg)	0,6	3,3
Vitamin C (mg)	10	12
Kalsiyum (mg)	16	67
Demir (mg)	0,5	5,5
Sodyum (mg)	1,0	26
Potasyum (mg)	281	979
Fosfor (mg)	23	108

2.1.2.1. Malatya kayısı çeşitlerinin besin içeriği

Malatya bölgesine ait bazı kayısı çeşitlerinin diğer bölgelerdeki kayısı çeşitlerine nazaran, kuru madde ve şeker oranı bakımından daha yüksek bir içeriğe sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda fenolik bileşikler, karotenoidler ve β -karoten açısından da iyi bir kaynak olduğu gösterilmiştir. Majör şekerlerden glukoz, fruktoz ve sukrozu içermektedir. Buna ek olarak, Malatya kayısı çeşitlerinde sorbitol içeriği diğer kayısı çeşitlerine göre oldukça yüksek olarak bulunmuştur. Bu içeriğin yüksek olması Malatya kayısının eşsiz özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Malik asit tüm Malatya kayısı çeşitlerinde baskın olan bir organik asittir. Ayrıca Malatya kayısı potasyum içeriği bakımından oldukça zengin olup, önemli minerallerden Mg, Zn ve Se’u da içermektedir. Özet olarak, Malatya kayısı besin değeri yüksek olan fonksiyonel gıda bileşenleri açısından zengin bir içeriğe sahiptir (Akin vd. 2008).

2.1.3. Kayısıda bulunan bazı doğal bileşikler ve sağlığa faydaları

Son yıllarda, gıdalarda bol miktarlarda bulunan, antioksidan özellikleri ve kronik hastalıklara karşı mücadele yeteneğine sahip polifenoller ve karotenoidlere olan ilgi giderek artmaktadır. Yiyeceklerin içindeki antioksidanların canlı sistemlerde oksidatif hasara karşı etkili koruma sağlayabildiği gösterilmiştir (Ali vd. 2011). Karotenoidler fotosentez yapan organizmaların hepsinde mevcut, doğadaki pigmentlerin en yaygın grubu olarak tanımlanmaktadır. Meyve ve çiçeklerdeki sarıdan kırmızıya kadar, renklerin çoğundan karotenoidler sorumlu olmaktadır (Bramley, 2003). Besinsel antioksidanların kardiyovasküler hastalıkların riskini azalttığı anlaşılmış, görmede rol oynayan karotenoidlerden lutein ve zeaksantin yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen sarı nokta hastalığını önleyebildiği bulunmuştur (Camppbell ve Padilla-Zakour, 2013).

Besinsel özelliklerinin yanı sıra, kayısı meyvesinin yüksek miktarda antioksidan içeriği nedeniyle farmakolojik yönden de bazı önemli özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Kayısı; hafif laksatif, ateş düşürücü, antiseptik, kusturucu ve oftalmik özellikleri ile de kullanılmaktadır (Ali vd. 2011). Enomoto ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 3 adet Japon kayısının günlük tüketimi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan kişilerde mide ve kronik atrofik

gastrit (CAG) ilerlemeleri ile oluşan mukozal inflamasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (Enomoto vd. 2010).

Literatürdeki Malatya kayısı ile yapılan çalışmalar özetlenecek olursa; Malatya bölgesine ait kayısı çeşidi ile yapılan bir çalışmada, kayısı ve/veya β -karoten tedavisi ile oksidatif stres bozukluğundan korunulabileceği ve biyokimyasal ve histolojik düzeyde MTX (metotreksat) ile uyarılan bağırsak hasarının iyileştirilebileceği gösterilmiştir (Vardi vd. 2008). Kayısı ile ilgili başka bir çalışmanın sonucuna göre, miyokardiyal I/R (miyokardiyal iskemi-reperfüzyon modeli)'ye maruz kalan sıçanlarda antioksidan fenolik içeriği ile ilgili olarak kayısının *in vivo* kardiyo-koruyucu aktivite gösterdiği bulunmuştur (Parlakpınar vd. 2009). Ayrıca, Kurus ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kayısı açısından zengin bir diyet sayesinde alkolün sıçan testislerinde yol açtığı histopatolojik değişiklikler üzerinde önleyici bir role sahip olabileceği anlaşılmıştır (Kurus vd. 2009). Yine Malatya kayısı ile yapılan başka bir çalışmada ise, kayısının muhtemelen antioksidan savunma sistemlerini harekete geçirerek, sıçanlarda hepatoprotektif etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Yurt ve Celik, 2011). Bütün bu çalışmalar potansiyel sağlık yararları açısından kayısı meyvesinin değerlendirilmesi gereğini önemle vurgulamaktadır.

Kayısı çekirdeği de, analjezik (ağrı kesici), antiastım, spazm önleyici, göğüs sedatif olarak kabul edilmekte ve yağları da, benzaldehit, kozmetik ve aroma bileşiklerinin üretiminde kullanılmaktadır (Ali vd. 2011).

2.1.3.1. Polifenoller

Polifenoller meyve, sebze ve bunların kabukları, tohum, çiçek ve kabuklu yemişler de dahil olmak üzere bitkilerde yaygın olarak bulunan sekonder metabolitlerdir. Polifenollerin bitkilerdeki sentezi, şikimat enzimleri ve fenilpropanoid sekonder metabolit yolları aracılığıyla gerçekleşmektedir (Vogt, 2010; Knaggs, 2003). Polifenollerin bitkilerdeki fonksiyonları pigmentasyon, otçul böcekleri caydırmak için acı veya buruk tat (Landete, 2012), antioksidan (Agati vd. 2012) ve UV radyasyon absorpsiyonu (Pollastri ve Tattini, 2011; Lattanzio vd. 2008) da dahil olmak üzere çok sayıdaki görevi kapsamaktadır. Bu bitki kimyasalları, enzimatik olmayan antioksidan bir grup olup, besinlerle alınmaktadır. Yaklaşık 4000 kadar bileşik bulunduran bu grup 13 sınıfta (flavanoidler, fenolik asitler,

antosiyeninler, kateşinler, flavonlar, flavanoller, flavanonlar, izoflavonlar, lignanlar, proantosiyenidinler, prosiyenidinler, resveratrol, tanenler) toplanmıştır. Polifenollerin antialerjik, antiinflamatuvar, antiaging, antiviral, antioksidan ve antikarsinojen özellikte oldukları bildirilmiştir. (Nichols ve Katiyar, 2010; Derviş, 2011).

White, Bate-Smith, Swain ve Haslam tarafından belirlenen esaslara göre, polifenoller, 500 ile 3000 Dalton arasında moleköl ağırlığına, 5 ile 7 arasında aromatik halkaya, 12 ile 16 arasında hidroksil grubuna ve bazı proteinleri, alkaloidleri ve jelatini çöktürme yeteneğine sahip suda çözünebilen bitki fenolikleridir (Quideau vd. 2011; Haslam, 2007). Ancak son on yılda çoğu polifenol araştırmalarında giderek yukarıdaki tanıma uymayan flavanoidler gibi daha küçük fenolik bileşiklere odaklanılmıştır. Bugüne kadar doğada bulunan 500'den fazla sayıdaki fenoliğin 400 farklı besin içerisinde bulunduğu tespit edilmiştir (Neveu vd. 2010).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda polifenollerini içeren gıdaların tüketildiklerinde sağlık üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Bu bağlamda polifenoller üzerine yapılan bilimsel çalışmalarda hızlı bir artış görülmüş ve bu bileşiklerin sahip oldukları antioksidan özelliklerinden dolayı kanser ve kalp-damar hastalıkları başta olmak üzere pek çok dejeneratif ve yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen hastalıklara karşı koruyucu veya bu hastalıkları tedavi edici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Philpott ve Ferguson, 2004). Bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları açıklamak için, son yirmi yıl içinde yürütülen önemli sayıda *in vitro* ve hayvan çalışmaları olmuştur. Polifenollerin önemli bir özelliği, oksidatif reaksiyonlarda yer alan şelat metal iyonlarının ya da radikallerin süpürülmesi işlevini sağlayan hidroksil grupları (Rice-Evans, 1995) sayesinde antioksidan olarak rol oynama yeteneğidir (Perron vd. 2008; Ali vd. 2013). Protein hasarına ve hücrelerin bozulmasına katkı sağlayan süperoksit veya hidroksil radikalleri gibi oksidanlara karşı besinsel polifenollerin sağlığa faydalarının altında yatan mekanizmanın ilk hipotezlerinden biri sahip oldukları antioksidan aktiviteleri olmuştur. Ancak insan vücudunda mevcut olan polifenollerin konsantrasyonları (nM'dan düşük μ M aralığında), özellikle hücreler tarafından üretilen endojen antioksidan seviyeleri ile karşılaştırıldığında hücre içi ya da hücre dışı redoks ortamına önemli ölçüde katkı sağladığına dair çok az kanıt vardır (Hollman vd. 2011). Polifenoller ancak katalaz veya süperoksit dismutaz gibi oksidanları azaltan

enzimlerin aktivitesini değiştirerek ya da NADPH oksidaz veya lipoksigenaz gibi pro-oksidan enzimleri inhibe ederek, dolaylı olarak antioksidan etki sağlayabilirler (Sies, 2010). Bununla birlikte, bu mekanizmaları araştıran *in vitro* veya hayvan deneyleri ile insan çalışmalarını birleştirerek polifenollerin sağlığa yararlarını göstermek bu bileşiklerin sınırlı miktarlarda absorbe edilmesinden ve ayrıntılı bir metabolizmaları olduğundan dolayı oldukça zordur (Woodcock, 2013).

2.1.3.2. Karotenoidler

Karotenoidler hayvanlarda sentezlenmeyen sadece bitkilerin hücre içi organellerinde (kloroplastlar ve kromoplastlar) sentezlenen enzimatik olmayan antioksidan sınıfına giren doğal bileşiklerdir (Tablo 2.2; Kadian ve Garg, 2012). şimdiye kadar 600'den daha fazla sayıda karotenoid türü doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Bunlardan yaklaşık 40 kadarı tipik insan diyetinde mevcuttur ve insan kan ve dokularında yaklaşık 20 tür karotenoid belirlenmiştir (Kadian ve Garg, 2012). Karotenoidler poliizoprenoid bileşiklerdir ve iki ana gruba ayrılabilirler: a) hidrokarbon karotenoidleri (karotenler olarak da bilinir) ve b) oksijenlenmiş hidrokarbon türevleri (ksantofiller olarak da bilinir). Kimyasal, biyokimyasal ve fiziksel özelliklerini etkileyen konjuge çift bağ sistemleri (doğal izoprenoid pigmentler) karotenoidlerin yapısal karakteristiklerindendir (Kadian ve Garg, 2012). Karotenoid biyosentetik yolu hemen hemen karoteneogenezis için tam bir yolak sağlayan birçok organizmada yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Çevresel ve gelişimsel sinyaller karotenoid birikiminin etkilenmesi suretiyle karotenoid gen ifadesini düzenleyebilmektedir (Cazzonelli, 2011). İnsan serumunda en bol miktarda bulunan karotenoidler β -karoten (A vitamini öncülü: erkek: 0,47 $\mu\text{mol/L}$, kadın: 0,41 $\mu\text{mol/L}$), α -karoten (erkek: 0,065 $\mu\text{mol/L}$, kadın: 0,081 $\mu\text{mol/L}$), β -kriptoksantin (kısmi A vitamini aktivitesi; 0,13 $\mu\text{mol/L}$), likopen (erkek: 0,47 $\mu\text{mol/L}$, kadın: 0,41 $\mu\text{mol/L}$), lutein ve zeaksantindir (A vitamini olmayanların öncülü; 0,35 $\mu\text{mol/L}$). Besinsel karotenoidlerin bağırsak yoluyla emilimi için, yiyecek matriksinden salınması ve misel karışımlarıyla (safra tuzlarının karışımı ve çeşitli lipid türleri) birleşmesi gerekmektedir. Bu nedenle, karotenoid emilimi yemeklik yağın varlığını gerektirmektedir. Bağırsak hücreleri içerisindeki karotenoidler, şilomikron denilen trigliserid bakımından zengin lipoproteinlerle birleşirler ve dolaşıma katılırlar. Trigliseridler şilomikron kalıntılarının oluşumu ile sonuçlanan lipoprotein lipaz denilen bir enzimin aktivitesi aracılığıyla dolaşımdaki şilomikronlardan tkutilir.

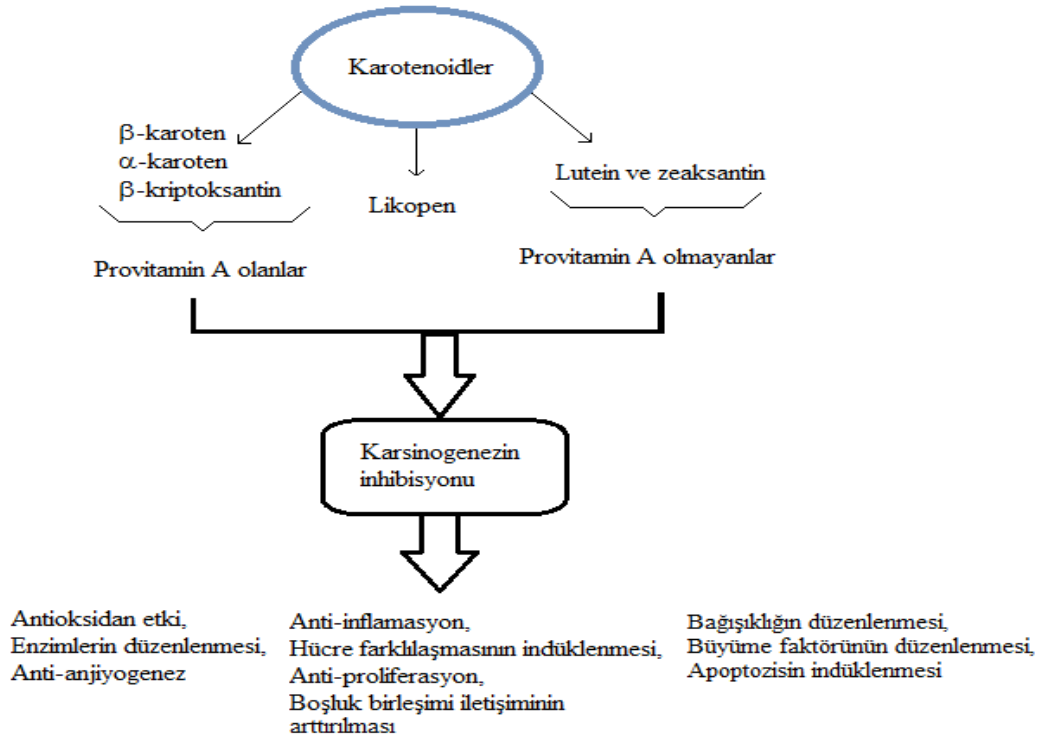
Şilomikron kalıntıları lipoproteinlere katılan karotenoidler tarafından karaciğere alınırlar ve geri dolaşıma salgılanırlar. Bağırsak ve karaciğerdeki provitamin A karotenoidleri retinal (A vitamininin bir formu) üretmek için birleşebilmektedirler (Cazzonelli, 2011). Düzenleyici mekanizmalar henüz insanda aydınlatılmamış olmakla beraber, A vitamini depoları yüksek olduğunda, provitamin A karotenoidlerinin bölünmesinin inhibe olduğu görülmektedir (Cazzonelli, 2011).

Tablo 2.2. Başlıca karotenoidler ve besin kaynakları (Bolhassani vd. 2014)

Karotenoidler	Besin kaynakları
α -karoten	Sarı-turuncu sebzeler, koyu-yeşil sebzeler
β -karoten	Yeşil yapraklı sebzeler, turuncu ve sarı meyve ve sebzeler
β -kriptoksantin	Turuncu meyveler, mısır, bezelye, yumurta sarısı
Likopen	Domates, karpuz, kayısı, şeftali
Lutein/zeaksantin	Koyu yeşil yapraklı sebzeler, kırmızı biber, darı, domates, mısır, yumurta sarısı
Astaksantin	Yeşil algler, somon, alabalık, eklembacaklı kabuklular
Kantaksantin	Somon, eklembacaklı kabuklular
Fukoksantin	Kahverengi yosun, heterokont

Genel olarak, karotenoidler güçlü kanser kemopreventif özelliklere sahiptirler (Kawabata vd. 2012; Tanaka vd. 2012; Firdous vd. 2010). Karotenoidlerin kanser kemopreventif aktivitelerinin altında yatan mekanizmalar, karsinogen metabolizmasının düzenlenmesini; hücre büyümesi ve hücre döngüsü ilerlemelerinin düzenlenmesini (örneğin, hücre döngüsünün G1 fazında geciktirilmesi, siklin D1 protein seviyelerinin azaltılması, hem Cdk4 hem de Cdk2 kinaz aktivitelerinin inhibisyonu, pRb'nin hipofosforilasyonu), hücre proliferasyonunun inhibisyonunu; antioksidan aktivitesini; bağışıklığın düzenlenmesini; hücre farklılaşmasının kuvvetlendirilmesini (örneğin, ilgili proteinlerin farklılaşmasının aktivasyonu: retinoid gibi reseptörler (RAR),

adipositlerin farklılaşmasındaki nükleer reseptörlerin etkileri (PPaR γ), steroid/ksenobiyotik reseptör/gebelik X reseptör (SXR/PXR) veya temel yapı androstan reseptör (CAR) gibi ksenobiyotik ve nadir görülen (orfan) nükleer reseptörleri, DNA bağlı AP-1 komplekslerinin bileşiminin değişmesi ile AP-1 transkripsiyonel aktivitesinin büyüme faktörü uyarılmış stimülasyonunun azaltılmasını, Akt/GSK3 β / β -katenin boyunca bağlantısı aracılığıyla Wnt/ β -katenin sinyalizasyonunun inhibisyonu); hormon ve büyüme faktörü sinyallerini (örneğin, insülin büyüme faktörünün (IGF)-1 inhibisyonu); hücreden hücreye boşluk bağlantı iletişiminin uyarılmasını; apoptozis ve retinoid bağımlı sinyalleri içermektedir (Kadian ve Garg, 2012; Tanaka vd. 2012; Yoshiko ve Hoyoku, 2007). Şekil 2.2’de karsinogenezde karotenoidler için önerilmiş mekanizmalar gösterilmiştir (Shardell vd. 2011; Tanaka vd. 2012; Thomson vd. 2007). Bulgular A vitaminine dönüşüm potansiyeli olmadan karotenoidlerin kullanımının daha fazla koruma ve toksisiteden kaçınma sağlayabileceğini önermiştir. Özet olarak, veriler, farklı kanser hücre hatlarında (meme, kolon, prostat...) karotenoidlerin antiproliferatif etkisinin hücresel tip, zaman ve doza bağlı olduğunu göstermiştir (Teodoro vd. 2012).



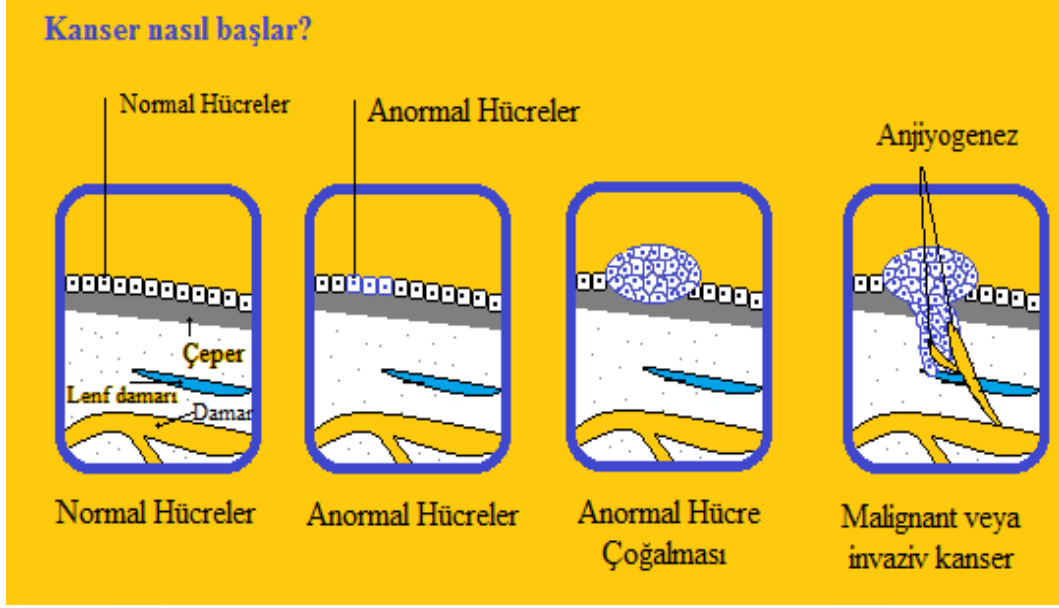
Şekil 2.2. Karsinogenezde karotenoidlerin (provitamin A ve/veya provitamin A olmayanların) inhibitör etkisi (Bolhassani vd. 2014)

2.2. Kanser, Kanser Tedavileri ve Kemoterapi

2.2.1. Kanser

Kanser nedeniyle dünyada yılda her 100,000 insandan yaklaşık 100-350 civarı insan hayatını kaybetmektedir. Hücrelerin büyüme ve çoğalması olaylarındaki kontrol mekanizmalarında var olan hatalar genellikle kanseri doğurmaktadır. Yetişkinlik dönemi ve normal gelişme sürecinde büyüme sinyalleri, büyümeyi engelleyici sinyaller ve ölüm sinyallerini kapsayan karmaşık genetik kontrol sistemleri aracılığıyla hücre oluşumu ve ölümü arasındaki denge düzenlenmektedir. Hücre çoğalması olayı yetişkin bir dokunun kendini yenileme stratejisi olarak devamlı meydana gelmektedir. Örneğin, bağırsak epitel hücrelerinin yaşam süreleri sadece birkaç gün ile sınırlıdır ve yerine yeni hücreler gelmektedir. Yine bazı beyaz kan hücrelerinin de yaşam süreleri benzerdir, yani onlar da hızlı bir şekilde yenilenmektedir. Deri hücreleri ise ancak 2-4 hafta kadar yaşayıp ölürlür. Buna rağmen yetişkinlerde bulunan çoğu hücre, yara iyileşme süreci hariç, normalde çoğalmamaktadırlar. Böyle hücreler örneğin, karaciğer, kalp kası ve sinir hücreleri organizmanın tüm yaşam süresi boyunca durağan bir şekilde kalmaktadırlar. Organizmadaki hücrelerde meydana gelen ve yukarıda da bahsedilen normal büyüme oranları kontrol altında tutulmaktadır ve bu kontrol mekanizmalarında meydana gelen herhangi bir problem aşırı hücre bölünmesine sebep olmakta ve bunun bir sonucu olarakta kanser denilen hastalık ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.3; Weinberg, 2006; Lodish vd. 2011).

Kanserleşme olayı, proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerin ait olduğu iki geniş gen grubundaki mutasyonlar yüzünden meydana gelmektedir. Proto-onkogenler mutasyonlar sonucunda onkogenlere dönüşerek, hücre büyümesini teşvik eden genin aşırı aktif olmasına neden olmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu ile ise normalde bu genlerin sınırladığı hücre bölünmesi inaktive olur ve olağan dışı bir şekilde hücre bölünmesi meydana gelir (Weinberg, 2006; Lodish vd. 2011).



Şekil 2.3. Normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümü (Cancer Council, 2014)

Normal hücrelerin sınıflandırılması, embriyonik dönemde köken aldıkları dokulara göre yapılmaktadır. Tümörler de benzer bir şekilde sınıflandırılmaktadır. Eğer kötü huylu tümörler, bağırsak, deri ve sinir epitelı gibi epitel dokudan kaynaklanıyorsa karsinoma; kas, kan ve bağ doku gibi mezodermden köken alıyorsa sarkomalar olarak sınıflandırılırlar. Bunların içinde bilinen en yaygın kötü huylu tümörler karsinomalardır (%90'dan fazlası). Kötü huylu sarkoma sınıfına giren lösemiler kanda ve bireysel hücre olarak çoğalırken, bir diğer sınıf olan lenfomalar kitle halindeki tümörlerdir. Tümörlerin çoğu sert kitleler halindedir (Lodish vd. 2011).

2.2.1.1. Kolon ve meme kanserleri

2.2.1.1.1. Kolon kanserinin gelişimi ve genetik temeli

Kolon kanseri oluşum sürecine baktığımızda, kolon da bulunan tek bir hücrede APC tümör baskılayıcı genindeki bir mutasyon ile çevresindeki hücreler bölünmezken, bu hücrenin bölünmesi uyarılır ve polip denilen iyi huylu (benign) tümör meydana gelir. Kolon kanserinin, bu iyi huylu tümörlü halden, bir seri mutasyonun beraber oluşması sonucu ortaya çıktığı pek çok araştırmada gösterilmiştir. Kolon kanserinin ilk basamağı bir tümör baskılayıcı gen olan APC (Adenomatöz Polipozisi Coli) geninin kaybıdır. Bu genin kaybıyla beraber kolon

duvarının iç kısmında polip denilen yapılar oluşmaktadır. Diğer tümör baskılayıcı genler gibi APC geni de hücre döngüsü esnasında belirli hücrelerin çoğalmasını durdurmaktadır ve bunu, bir proto-onkogen olan MYC gen ifadesinin aktivasyonundan koruyarak yapmaktadır. MYC gen ifadesi aktive olduğunda hücre döngüsü esnasında G1 fazından S fazına geçişi artırmaktadır. Polip denilen olgu, APC mutasyonunda homozigot olan hücrelerin normal hücrelere göre daha fazla çoğalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Polipe ait hücrelerden biri başka bir mutasyona uğradığında yeni oluşan hücreler bu kez daha fazla bölünür ve daha büyük bir adenoma oluştururlar. APC geninde meydana gelen başka bir mutasyonun ardından p53 geni inaktif olur ve kötü huylu karsinoma oluşmaya başlar (Kinzler ve Vogelstein, 1996; Lodish vd. 2011).

Farklı kişilerden alınan kolon kanseri hücreleri incelendiğinde yukarıda bahsedilen çoklu mutasyonların olduğu ve bu mutasyonların dört farklı geni kapsadığı görülmüştür. Bu genler, APC ve p53 gibi tümör baskılayıcı genler, biri henüz bilinmeyen bir gen ve diğeri ise ras gen ailesinin bir üyesi olan K-ras dominant onkogenidir. Bu mutasyonlar sırasıyla, tümör oluşumunun erken aşamasında büyümeyi artırıcı yönde olan mutasyonlar ve akabinde metastaz yolu ile geç aşamadaki kötü huylu tümör oluşumunu gerçekleştiren mutasyonlardır. Bütün bu mutasyonların talihsiz bir sonucu olarak kolon kanseri meydana gelmektedir. Elde edilen son verilere göre, ara sıra oluşan poliplerde bulunan hücrelerde yaklaşık 11,000 genetik farklılık bulunmakta olup ve bunlardan sadece bazıları kolon kanseri ile ilgili olarak bulunmuştur (Kinzler ve Vogelstein, 1996; Lodish vd. 2011).

2.2.1.1.2. Meme kanseri

Meme kanseri meme dokularında başlayan bir kanser türüdür. Bu kanser türünün iki ana tipi vardır. Bunlardan en çok görülen tipi, duktal karsinoma olup, memeden meme ucuna süt taşıyan tüplerde yani süt kanallarında başlar. Diğeri, lobüler karsinoma, sütün üretildiği, lobüler denilen meme bölgelerinde başlar. Nadir durumlarda, meme kanseri memenin diğer alanlarında da başlayabilmektedir (MedlinePlus, 2016).

2016 yılında tahminen 40,890 meme kanserinden kaynaklı ölüm vakası beklenmektedir (American Cancer Society, 2016). Meme kanserinin oluşumu hakkında net bir bilgiye sahip olmamamızın yanında kadınlarda kanserden ölme

nedenine göre ikinci sırada yer alan kanser türüdür. Meme kanseri son yıllarda kadınlarda görülen sigara içiciliğinin artmasına bağlı olarak ilk sıradan ikinci sıraya taşınmıştır. Meme kanserinin teşhisi mamogram (x-ray) kullanılarak yapılmaktadır. Tanı için memedeki kitleden biyopsi alınarak, östrojen veya progesteron reseptör varlığı araştırılır. Meme kanserinde yüksek seviyelerde bulunan bu reseptörlerin varlığı tümör büyümesini teşvik etmektedir (Al-Haji vd. 2003; Lodish vd. 2011).

Meme kanseri tedavisi günümüzde cerrahi, radyasyon ve kemoterapi olmak üzere üç farklı tedavinin kombini halinde yapılmaktadır. İlk önce cerrahi müdahale ile tümörler alınıp, ardından 6 hafta süren bir radyasyon tedavisi ve son olarak üç farklı ajan ile 8 hafta boyunca kemoterapi uygulaması yapılmaktadır. Bu tedaviler hasta için birçok olumsuz yan etkiyi de beraberinde getirmektedir. Bunun yanında meme kanserinin çözümü için yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve bunlar için de pek çok mekanizmanın aydınlatılması gerekmektedir (Al-Haji vd. 2003; Lodish vd. 2011).

2.2.1.2. Kanserde apoptozis

Kanser, apoptozise uğramayan hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması olayıdır. Apoptozis, genetik olarak düzenlenmiş hücre intiharı, sağlıklı bir organizmada doku homeostazında ve organların yapısal şeklinin gelişmesi sırasında kullanılmaktadır. Apoptozun duraksaması özellikle beyinde doku dejenerasyonuna neden olabilir çünkü nöronlar kendi kendini yenileyemez ve hasar onarılmadan kalır. Apoptozis tehlikeye düştüğünde, bunu kontrolsüz çoğalma takip edebilir ve kanser meydana gelebilir. Farklı senaryolar doğrultusunda programlanmış hücre ölümü, hem ölümcül genetik programı yürütmenin yanında hem de hücre ölümü için sinyalleri işler. Kaspazlar ve Bcl2 aile üyeleri gibi tüm gen aileleri bu sürecin uygulanması için ipleri elinde tutar ve apoptozis de dâhil 100 insan geni üzerinde bu faktörlerin bir derlemesi listelenmiştir (Grimm, 2013).

Birçok tedavi edici ve kemopreventif ajan, apoptozisi indükleyerek kanser hücrelerini ortadan kaldırır. Apoptozisin indüklenmesi çeşitli hücresel proteinler ve/veya faktörler aracılığıyla yapılır. Kaspazlar apoptotik uyarıcılarla hücre ölümünün yürütülmesi için gerekli olan proteazlardır. Apoptozisin indüklenmesinde endoplazmik retikulum sitresinin bir rolü de rapor edilmiştir. Glukoz-düzenleyici protein 78, endoplazmik retikulum sitresli şartlar altındayken ifade olan bir

endoplazmik retikulum şaperon proteini olduğundan sonuç olarak endoplazmik retikulum belirteci olarak tanınmaktadır. Oksidatif stres ise apoptozun indüklenmesi ile bağlantılı olan diğer bir faktördür (Jung vd. 2012).

2.2.2. Kanser tedavileri

Kanser tedavisi tek başına ya da kombinasyon şeklinde yapılan farklı tedavi şekillerini içermektedir. Çoğu kanser, klinik açıdan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi olarak tedavi edilmektedir (Dhanikula ve Panchagnula, 1999). Ayrıca günümüzde kullanılmakta olan antikör tedavisi, immünoterapi, gen tedavisi ve kanser aşılı da kanser tedavisi için umut verici tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır (Bozkurt, 2004). Kemoterapi ile tedavi ilk olarak azot hardalı ve antifolat ilaçların kullanımı ile 1940'lar da başlamıştır (Chabner ve Roberts, 2005). Kanser tedavisinde klasik alkilleyici ajanlar ve antimetabolitler kemoterapi ajanları olarak kullanılmıştır. Daha yakın zamanda ise doğal kaynaklardan elde edilen ürünlerin daha etkili antitümör ajan olduğu düşünülmektedir (Bozkurt, 2004).

2.2.3. Kemoterapi

İlaçla yapılan tedavi şekline kemoterapi denilmektedir. Kanser hastalarının tedavisinde hızla bölünen ve çoğalan tümör hücrelerinin öldürülmesi ya da büyümesinin durdurulması için uygulanan yöntemlerden birisidir. Kemoterapi tek başına uygulandığı gibi, cerrahi, radyoterapi vb. diğer tedavi yöntemleriyle beraber de uygulanabilmektedir. Aynı zamanda kanser tedavisinde cerrahi müdahale sonrası koruyucu olarak da kemoterapi uygulanmaktadır. Bu şekilde yapılan kemoterapiye adjuvan kemoterapi adı verilmekte ve tümör tipine, evresine göre uygulama sayısı baştan belirlenmektedir (örneğin 4 veya 6 kür gibi). Günümüzde meme, kalın bağırsak, yumurtalık, testis ve bazı kemik tümörlerinde adjuvan kemoterapinin nüksleri azaltmada ve sağkalımı uzatmadaki katkısı gösterilmiştir ve tüm dünyada standart olarak uygulanmaktadır (Faykan, 2016).

Kemoterapi ilaçları, hücrelere (sito) zehirli (toksik) anlamına gelen sitotoksikler olarak adlandırılmaktadır. Bu ilaçların bazıları tamamen laboratuvar ortamında geliştirilebilirken, bazıları da bitkiler gibi doğal kaynaklardan elde edilebilmektedir. Farklı dozaj güçlerinde ve farklı kombinasyonlarda kullanılabilen kemoterapi ilaçlarının birçok türü mevcuttur (Cancer Council, 2014).

Kemoterapi ile tedavide yapısı ve etki mekanizması birbirinden farklı birçok ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ile tedavi ya hücre öldürücü (sitotoksik) ya da hücre çoğalmasını durdurucu (sitostatik) olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Yapılacak tedaviye göre, kemoterapi ilaçları tek başına verilerek uygulanabildiği gibi, birlikte, değişik yollardan verilerek de uygulanmaktadır. Ayrıca interferon, interlökin gibi bağışıklık sistemini güçlendiren ilaçlar, bir kısım hormonlar veya hormon baskılayıcılar ile son yıllarda sayıları giderek artan hedefe yönelik biyolojik ilaçlar (monoklonal antikorlar) da kemoterapide kullanılan ilaç kapsamına girmektedirler (Faykan, 2016).

Kemoterapide kullanılmak üzere, son yıllarda doğal antioksidanların özellikle yiyeceklerdeki polifenollerin potansiyel kanser kemopreventif özelliklerini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır (Arora vd. 2014).

2.3. Hücre Kültürü

Birçok teknik kısıtlamalar yüzünden yapılan araştırmalarda, bir bitki veya hayvanı bütün olarak kullanmak mümkün değildir. Bunun yerine yapılacak işlem bitki veya hayvanlardan alınan organların kullanımudur. Yalnız organizmadan uzaklaştırılmış olsa bile bu organlardaki kompleks organizasyon onların çalışmasını zorlaştırmaktadır. Bu yüzden de çalışmalar genellikle canlıdan izole edilip kültüre alınan hücrelerle yapılmaktadır (Lodish vd. 2011; Sarıboyacı, 2011). Hücre kültürü, hücrelerin canlı bir doku veya organdan çeşitli yollarla izole edilip yani hem primer hücrelerin hem de bir hücre süspansiyonundaki hücrelerin belirli bir besi ortamı ile kültür kaplarında doku ile bağlantısı olmadan *in vitro* olarak çoğaltılmasıdır (Harrison ve Rae, 1997; Pizzoferrato vd. 1994). *In vitro* testler; herhangi bir kimyasal bileşik ile kültüre alınmış hücreler arasındaki biyolojik yanıtları incelemektedir. Son yıllarda hücre kültüründe yapılan çalışmalar oldukça önemli bir yere sahiptir.

Hücre kültürlerinin üretimi primer doku eksplantları veya hücre süspansiyonları olmak üzere iki yolla yapılmaktadır. Genel olarak hücre kültürleri süspansiyon kültür ve monolayer kültür olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Süspansiyon kültürler; kültür kabına yapışmayan ve kan, kemik iliği ve bazı tümör hücreleri gibi hücreler ile yapılan kültürlerdir. Monolayer kültürler ise fibroblastlar ve epitel hücreler gibi çoğalmak için kültürlerinin yapıldığı kabın yüzeyine yapışma ihtiyacı hisseden hücreler ile yapılan kültürlerdir. Kandan izole edilmiş örneğin;

lösemi ve lenfoma gibi hücre serileri tutunmadan yani süspansiyon kültür halinde çoğalma eğilimindeyken, çeşitli doku ve organlardan izole edilmiş örneğin; deri, akciğer ve böbrek gibi hücre serileri ise tutunarak monolayer kültür şeklinde yaşama ve proliferasyon eğilimindedir (Sarıboyacı, 2011; Lodish vd. 2011).

In vitro ortamda hücre çoğalması olmaksızın yani doğrudan doku veya organdan alınan eksplantın ilk ekiminin yapıldığı kültüre primer kültür, burada oluşan yeni hücrelerin kültür kabından alınıp başka kültür kabına ekilerek çoğaltılmasıyla elde edilen kültürlere de sekonder kültür denir. Yapılan bu işlem ise subkültür veya pasajlama olarak isimlendirilir. Pasajlama işlemi ile kültürleri yapılan hücreler, kültür ortamı (besiyeri, ısı, pH, atmosfer, nem vb.) ve manipülasyonlar (izolasyon, besiyerinin değişimi, farklılaştırma, örnekleme, pasajlama, mikroskopik/morfolojik kontrol vb.) hücreler için optimum koşullarda gerçekleştirildiğinde, asıl kökenlerinin özelliklerini yansıtmayı sürdürebilmektedirler. Primer hücre kültürleri sınırlı bir yaşam süresine sahip olmasına rağmen devamlı hücre serileri ise anormal ya da transformasyona uğramış ölümsüz hücrelerdir. Hücre kültüründe çoğu omurgalı hücresi, sınırlı sayıda bölünmeden sonra hücre ölümü/yaşlanması denilen bir sürece girerek bölünmeyi durdurur (Ganong, 2002; Sarıboyacı, 2011; Harrison ve Rae, 1997; Pizzoferrato vd. 1994).

Doku eksplantlarından veya hücre süspansiyonlarından elde edilen hücre serileri, koşulları belirlenmiş bir kültür ortamında (besiyeri, inkübatör, ısı, nem ve atmosfer/CO₂) sayıları hızla arttırılarak birçok biyokimyasal analiz için kullanılabilir. Günümüzdeki kültürler genellikle hücre süspansiyonlarından elde edilen hücrelerle yapılmaktadır (Ganong, 2002; Lodish vd. 2011).

Kanser hücrelerinden elde edilen hücre serileri ile normal hücreler birbirinden farklı özellikler taşımaktadır. Örneğin, kanser hücrelerinden elde edilen hücre serileri çoğalmak için bir yüzeye tutunma ihtiyacı hissetmezler ve çok yüksek bir yoğunluğa ulaşabilirler. Aynı zamanda bu hücre serileri sıvı azotta (-196°C) dondurularak saklanabilirler. Tekrar çözündükleri zaman da canlılıklarını koruyabildikleri için hücre kültürü çalışmalarında yaygın olarak kullanılabilirler (Sarıboyacı, 2011; Lodish vd. 2011).

Hücre serisi, kültürde birçok proliferasyondan sonra stabil kalabilen yani teorikte sınırsız bölünme kapasitesine sahip, homojen hücre popülasyonuna verilen isimdir. Hücre serileri deyince ilk akla gelen kanser hücreleridir. Kanser hücreleri, ya hastadan doğrudan ya laboratuvarında onkogen kullanılarak (SV40 T) ya da gen mutasyonuyla elde edilebilmektedirler (Sariboyacı, 2011).

2.4. Meyve ve Sebzelerde Bulunan Doğal Bileşikler

Bitkilerde mevcut olan doğal bileşiklerin tümüne birden fitokimyasal denilmektedir. Fitokimyasal kelimesindeki fito (ing. phyto) latince kökenli olup, bitki anlamına geldiğinden fitokimyasallara, bitki kimyasalları da denilmektedir. Fitokimyasallar; bitkilerin çeşitli kısımlarından değişik yöntemlerle elde edilebilen ve birçok kronik hastalığın riskini azaltan biyolojik olarak aktif bitki bileşikleri olarak tanımlanmaktadır. Yapılan tahminlere göre, şimdiye kadar 5,000'in üzerinde farklı bitki kimyasalı tanımlanmıştır. Buna rağmen halen tanımlanmayı bekleyen birçok bitki kimyasalının olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda bu bitki kimyasallarının sağlık açısından yararlarının araştırılarak belirlenmesi (Liu, 2004) ve yakın zamanda bunların ilaç olarak kullanılabilmesi için de içerdikleri aktif bileşiklerin saflaştırılması gerekmektedir. Bundan dolayı artık birçok çalışmada, bitkilerden izole edilmiş biyolojik olarak aktif bileşikleri kanser tedavisinde kullanma girişimine yönelim artmıştır (Yang vd. 1997; Son ve Hwang, 1990; Ito vd. 1986).

Meyve ve sebzelerde bulunan doğal bileşikler, nesiller boyunca geleneksel tedavide kullanılıp etkilerinin kanıtlanmasından dolayı, insanlarda kanser tedavisinde kullanılan farmakolojik olarak aktif, en başarılı bileşikler arasında yer almaktadır. Meyve ve sebzelerin düzenli olarak tüketilmesi ile kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklara yakalanma riskinin azaldığı bildirilmiştir (Doll, 1990; Dragsted vd. 1993).

Fitokimyasallar yani bitki kimyasalları kendilerine ait birçok özellikten dolayı antikanser aktivite gösterebilmektedirler. Fitokimyasallardan özellikle fenolik bileşikler ve alkaloidler antikanser aktiviteye sahiptirler. Tıbbi bitkiler, çoğunluğu yüksek antioksidan aktivite gösteren polifenoller, flavanoidler, C vitamini, E vitamini ve karotenoidler, quinonlar, kumarinler, lignanlar, alkaloidler, aminler gibi

serbest radikalleri temizleyen birçok antioksidan çeşidine sahiptir (Van Duyn ve Pivonka, 2000).

Aynı zamanda yenilebilen, yenilemeyen ve de tıbbi (şifalı) bitkilerde bulunan ve güçlü antiinflamatuvar özellikler ile donatılmış, çok geniş bir yelpazesi olan fitokimyasalların deney hayvanlarının pek çok organında tümör oluşumunu önlediği ve neoplastik hücrelerin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Gerçekten de, birçok epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, çeşitli sebze, meyve, kepekli tahıllar, baklagiller ve baharat tüketimindeki artış ile kanser riskinde azalma arasında güçlü bir ilişkinin var olduğunu ikna edici kanıtlar ile sunmuşlardır. Besin kaynaklarında çok sayıda mevcut olan fitokimyasallar, kanserin başlangıcını, teşvikini ve de ilerlemesini içeren çeşitli sinyal yollarının düzenlenmesinin yanında, inflamatuvar kaskadın inhibisyonu yoluyla karsinogenezi bastırma yeteneğine de sahiptirler (Samadi vd. 2015).

Meyve ve sebzelerde bulunan doğal bileşikler, önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı yaşam için gerekli olan temel kaynaklardır. Ayrıca meyve ve sebzeler antioksidan özellik gösteren fenolikler ve flavanoidler gibi fitokimyasalları da içerirler. Bu doğal bileşikler antioksidan özelliklerinden dolayı serbest radikalleri tutma veya reaktif türlerin oluşumunu engelleme gibi fonksiyonlara sahiptirler (Liu vd. 2002). Aynı zamanda bu antioksidanların; antikarsinojen ve antimutajen etki gösterdiği de bulunmuştur. Deschner ve ark. (1991) tarafından, farelerde azoksimetanol uyarıcısıyla çoğalan epitel kolon kanseri hücrelerinin kuersetin ile inhibe edildiği gösterilmiştir. Ayrıca Eberhardt ve ark. (2000) ise elma fitokimyasal ekstraktının, karaciğer kanseri ve kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir.

Meyve ve sebzeler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kemoprotektif etkilerini gösterebilen fenolikler, terpenoidler, tiyoller, karotenoidler, tokoferoller ve glukozinolatları içeren çoğu bileşiği ihtiva ederler.

2.4.1. Meyve ve sebze tüketimi ile kanserin önlenmesi ve tedavisi

Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü tarafından yayınlanan ve bu konuda dünya çapında yapılan araştırmaların kapsamlı bir derlemesi ile değerlendirilen raporda; yüksek oranda sebze ve meyve tüketiminin

(400 g/gün'den daha fazla), tüm kanserlerdeki görülme sıklığını en az %20 önleyebileceği tahmin edilmiştir (Van Duyn ve Pivonka, 2000).

Meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan flavanoidlerin, koroner kalp hastalığı riskini ve mortaliteyi azaltmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Hertog vd. 1993). Bu gibi bulgular, Ulusal Araştırma Konseyi (National Research Council)'ne bir günde beş veya daha fazla porsiyon meyve ve sebzenin tüketilmesini tavsiye etmesine neden olmuştur. Aynı zamanda Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü toplam enerjinin %7'si veya daha fazlasını sağlayan çeşitli meyve ve sebzelerin yıl boyunca tüketilmesini önermiştir. Aynı Enstitü, kanserin önlenmesi için, çeşitli meyve ve sebzelerden günlük 5 ile 10 porsiyona karşılık gelen 400 ile 800 g kadar meyve ve sebze tüketilmesinin hedeflenmesi gerektiğini belirlemişlerdir (Van Duyn ve Pivonka, 2000).

Fitokimyasal bileşiklerden karotenoidler kanser oluşumunu engelleyici özellikleri ile ön plana çıkarken, alkaloidler ve fenolik bileşikler ise özellikle kanser veya tümör önleyici olarak aktivite göstermeleriyle ön plana çıkmaktadırlar. Alkaloidler, hücredeki iğ ipliklerine etki ettiklerinden dolayı kanserli hücrelerin hücre döngüsü boyunca ilerlemesini engellerken, fenolik bileşiklerin ise daha çok hücre döngüsü kontrol proteinleri ve apoptozis mekanizmasının uyarılması üzerinde etkili olduğu açıklanmıştır. İzoflavanoidler ise, anjiyogenez olayını ve endotelial büyüme faktörünü inhibe ederek, kanser hücrelerinin fonksiyonlarını kaybederek, tümör büyümesini engellemekte ve apoptozise yol açmaktadırlar (Pillai vd. 2004).

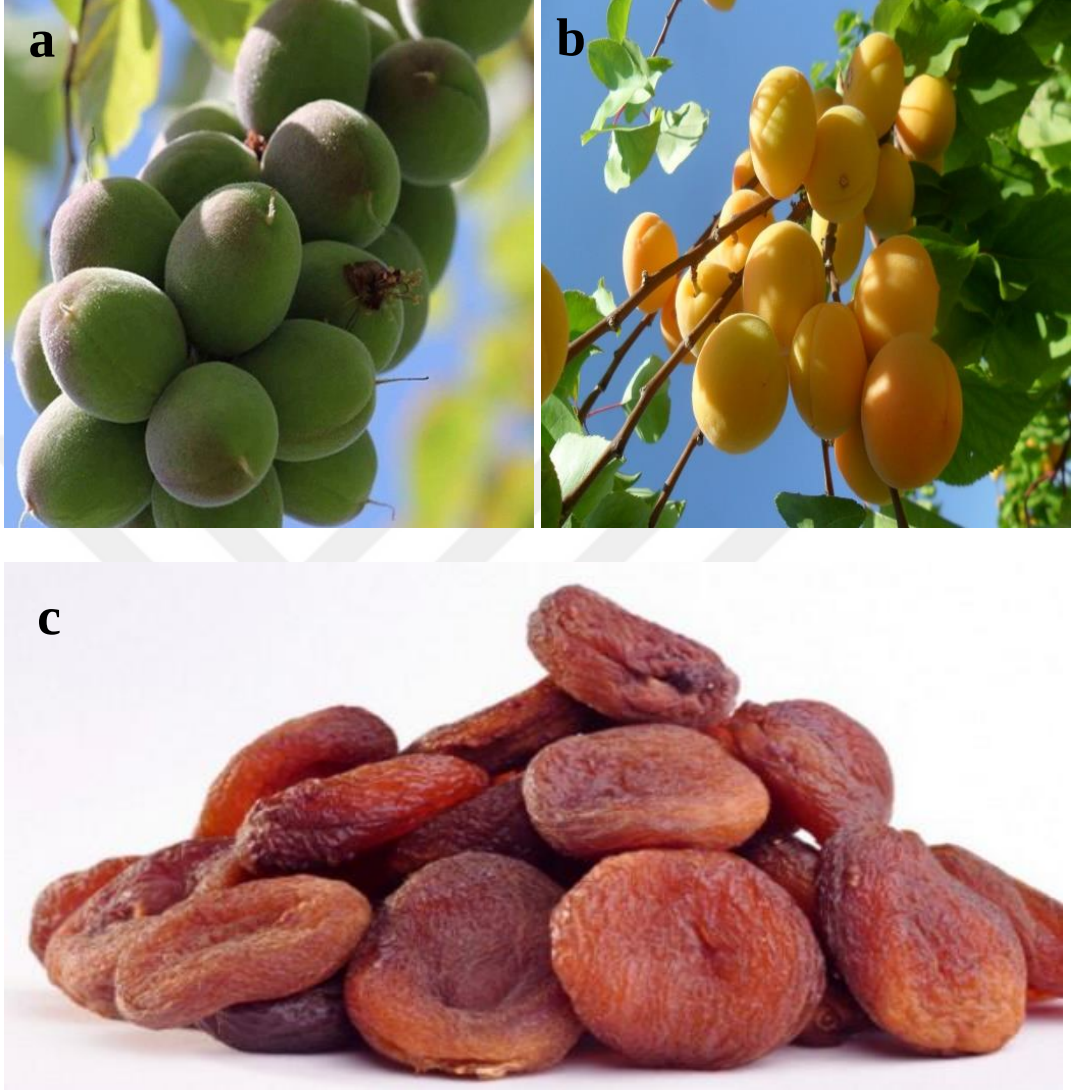
Fitokimyasal bileşiklerin sahip olduğu etki mekanizmaları, hücre kültürleri ve moleküler hedef düzeyinde (reseptörler, reseptör proteinleri, matriks proteinleri, büyüme faktörleri, transkripsiyon faktörleri vb. gibi) araştırılabilmektedir. Özellikle kanser hücre kültürleri gibi, sitotoksikite görüntüleme modelleri, sitotoksik ve antikanser özelliklere sahip olan bitkisel ekstraktların seçimi için başlangıç kaynaklarını sağlamaktadırlar (Itharat vd. 2004). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde meyve ve sebze gibi bitkisel kökenli gıdalardan elde edilen ekstraktların etki mekanizmalarının belirlenebilmesi için çok sayıda araştırmanın yapıldığı ve bu araştırmaların günümüzde halen devam etmekte olduğu görülmektedir.

Yapılan çok sayıdaki çalışma da, antioksidan aktiviteye sahip kimyasalların, bitkilerde yüksek miktarlarda bulunduğu gösterilmiş ve bu kimyasalların, çeşitli dejeneratif hastalıkları engellemedeki rolü belirlenmiştir. Özellikle polifenolik fitokimyasalların antibakteriyel, bağışıklığı düzenleyici, karaciğer hasarını önleyici, antitümör ve antioksidan kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir (Van Duyn ve Pivonka, 2000). Epidemiyolojik çalışmalar, antioksidan bileşiklerin büyük bir kısmının antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, antitümör, antimutajenik, antibakteriyel veya antiviral aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Doğal antioksidanların tüketilmesi; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi hastalıkların riskinin azalmasıyla doğrudan ilişkilidir.

İn vitro ve *in vivo* birçok çalışma da, gıdalarda bulunan ve kemopreventif özelliğe sahip olan bileşiklerin hücre savunması ve hücre ölümü mekanizmalarını düzenleyerek kanser oluşum sürecini engellediği gösterilmiştir (Sun vd. 2002; Ollson vd. 2004). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, meyve ve sebze tüketiminin zengin bir diyet, kanser riskini azaltabilmektedir (Van Duyn ve Pivonka, 2000).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal



Şekil 3.1. Ham kayısı (a), Olgun kayısı (b), Kuru kayısı (c)

Çalışmada kullanılan Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı kayısı çeşitleri Malatya Kayısı Araştırma Enstitüsü Müdürlüğünden temin edilmiştir. Bu kayısı çeşitlerine ait ham meyveler Nisan-Haziran ayları arasında, olgun meyveler ise Haziran-Ağustos ayları arasında toplanmıştır. Toplanan tüm çeşitlere ait olgun kayısıların bir kısmının çekirdekleri çıkarılarak gün ışığı altında kurutulmuştur ve çalışma kapsamında tüm çeşitlere ait ham, olgun ve kuru kayısılar metanol ve aseton ekstraksiyonları yapılarak kullanılmıştır.

3.1.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve cihazlar

3.1.1.1. Kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasallar ve üretici firmaları

Kimyasallar	Üretici
Acridinorange	Carl Roth, Almanya
Aseton	Carlo Erba, Fransa
DMSO (Dimetilsülfoksit)	Carlo Erba, Fransa
Etanol	Merck, Almanya
Ethidium bromide	Sigma, ABD
FBS (Fetal Bovine Serum)	Pan Biotech, Avrupa
HCl	Carlo Erba, Fransa
Metanol	Carlo Erba, Fransa
MTT (3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide)	AppliChem, Almanya
Penicillin-Streptomycin	Sigma, ABD
RPMI-1640 Medium	Sigma. ABD
Trypan blue	Sigma, ABD
Trypsin-Edta	Biological Industries, İsrail

3.1.1.2. Kullanılan cihazlar ve üretici firmaları

Tablo 3.2. Kullanılan cihazlar ve üretici firmaları

Cihazlar	Üretici
%5 CO ₂ İnkübatör	Esco, Singapur
Blender	Tefal, Fransa
Buzdolabı	Arçelik, Türkiye
Çalkalayıcı	WiseShake, Almanya
Derin Dondurucu (-40°C)	Uğur, Türkiye
Distile Su Cihazı	Millipore, Almanya
Evaporatör	IKA, Almanya
Hassas Terazı	Shimadzu, Japonya
Hemositometre	Marienfeld, Almanya
Homojenizatör	IKA, Almanya
HPLC	Shimadzu, Japonya
İnverted Floresan Mikroskop	Olympus, Japonya
Laminar Flow Kabin	Teknomar, Türkiye
Mikroplate Reader	Eon Biotek, ABD
Otoklav	Astell Scientific, İngiltere
pH Metre	Hanna, İtalya
Santrifüj	Nüve, Türkiye
Sıvı Azot Tankı	International Cryogenics, ABD
Su Banyosu	WiseBath, Almanya
Vorteks	Dragon Lab, Çin

3.1.2. Deneysel çalışmalarda kullanılan çözeltiler ve hazırlanması

3.1.2.1. Besiyerinin hazırlanması

Deneylerde Caco-2 (insan bağırsak kanseri hücreleri) ve MCF-7 (insan meme kanseri hücreleri) hücre hatlarının besiyeri olarak kullanılan RPMI-1640 Medium ticari olarak satın alındı ve kullanılmadan önce içerisine %10 FBS ve %1 Penicillin-Streptomisin eklendi. Daha sonra besiyeri 0,20 µm'lik filtreden süzülerek kullanıma hazır hale getirildi.

3.1.2.2. Hücre dondurma çözeltisinin hazırlanması

Hücre dondurma çözeltisi %90 FBS ve %10 DMSO oranları kullanılarak son hacim 1 mL olacak şekilde hazırlandı. Hücre pelletleri bu çözeltinin içerisine alınarak donduruldu. Dondurulan hücreler sıvı azot tankına yerleştirilerek saklandı.

3.1.2.3. MTT çözeltisinin hazırlanması

MTT çözeltisi karanlık ortamda 5 mg/mL konsantrasyona sahip olacak şekilde PBS ile hazırlandı. Çözelti hazırlandıktan sonra 0,20 µm'lik filtreden geçirilerek sterilizasyonu sağlandı. Hazırlanan çözelti +4 °C'de bir hafta süreyle bozunmadan saklanabilmektedir.

3.1.2.4. Akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımının hazırlanması

Akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı 100 µg/mL akridin oranj ve 100 µg/mL etidyum bromür olacak şekilde karanlık ortamda PBS ile hazırlandı. Hazırlanan boya karışımı daha sonra 0,20 µm'lik filtreden geçirildi. Akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı -20 °C'de uzun süre bozunmadan saklanabilmektedir.

3.1.2.5. PBS çözeltisinin hazırlanması

8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,44 g Na₂HPO₄ ve 0,24 g KH₂PO₄ beraber tartıldı. 900 mL deiyonize suda çözüldü. pH 7,4 olacak şekilde ayarlandı ve son hacim 1 litreye deiyonize su ile tamamlandı. Hazırlanan PBS çözeltisi otoklavda 1 atm basınçta 121 °C'de 20 dakika boyunca steril edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kayısı çeşitlerine ait ekstraktların hazırlanması

2015 yılının hasadı olan Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı çeşitlerine ait olgun, ham ve kuru meyvelerin ekstraksiyonları yapıldı. Ekstraksiyonlar için, literatürde en fazla tercih edilen metanol ve aseton olmak üzere iki farklı polar çözücü kullanıldı. Deneydeki ekstraksiyonların polar çözücü ile yapılmasının nedeni ise polar çözücüler (metanol veya etanol gibi alkoller) ekstraksiyon için yüksek verim sağlarken, apolar çözücüler (toluen, n-heksan ve sikloheksan vb.) ekstraksiyon veriminin zayıf olmasına neden olmaktadır (Schneider vd. 2009).

3.2.1.1. Metanol ekstraktlarının hazırlanması

Hassas terazide kayısı örneklerinden ellişer gram tartıldı ve örnekler 500 mL'lik bir behere alındı. Her bir örneğin üzerine 150 mL metanol ilave edildi. Metanol içerisindeki örnekler, 5 dakika boyunca blender ile parçalandı. Parçalanmış örnekler, 3 dakika boyunca yüksek hızlı homojenizatör ile homojenize edildi (blender ile parçalama ve homojenizasyon işlemleri buz içerisinde yapılmıştır). Homojenat 12 saat boyunca çalkalayıcı üzerinde 100 rpm de çalkalandı. Bu sürenin sonunda vakum altında süzülen örneklerin çözücüleri 37 °C'de evaporatör yardımıyla uçuruldu. En son olarak kuru toz elde etmek için, evaporatör sonrası örnekler liyofilize edildi ve liyofilize edilerek kurutulmuş örnekler (Şekil 3.2), deney gününe kadar -40 °C'de saklandı.

3.2.1.2. Aseton ekstraktlarının hazırlanması

Hassas terazi ile tüm örnekler ellişer gram olacak şekilde tartıldı. Her bir örneğin üzerine 200 g %80'lik aseton çözeltisi eklendi. Daha sonra örnekler, 5 dakika boyunca el blenderı ile parçalandı. Parçalanmış örnekler, 3 dakika boyunca yüksek hızlı homojenizatör ile homojenize edildi (blender ile parçalama ve homojenizasyon işlemleri buz içerisinde yapılmıştır). Ardından homojenat 12 saat boyunca çalkalayıcı üzerinde 100 rpm de çalkalandı. Bu sürenin sonunda vakum altında süzülen örneklerin çözücüleri 37 °C'de evaporatör yardımıyla uçuruldu. En son kuru toz elde etmek için, evaporatör sonrası örnekler liyofilize edilerek (Şekil 3.2), deney gününe kadar -40 °C'de saklandı.

Tablo 3.3. HPLC çalışma koşulları

HPLC çalışma koşulları

Model	:	Shimadzu UFLC XR
Kolon	:	Nova 100 NH ₂ , 3µm, 4,6 x 250 mm
Kolon fırını	:	Shimadzu CTO-10AS VP
Dedektör	:	Shimadzu RID-10A
Basınç	:	130 bar
Pompa	:	Shimadzu LC-20AD XR
Mobil faz	:	Asetonitril: Su (80:20)
Akış hızı	:	1 mL/dk
Enjeksiyon miktarı	:	20 µL

3.2.3. Hücre kültürü deneyleri

3.2.3.1. Hücrelerin temin edilmesi ve gelişimi

Hücre kültürü deneyleri İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Hücre Kültürü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Deneylerde kullanılan MCF-7 hücreleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalından, Caco-2 hücreleri ise Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden temin edildi. Hücrelerin gelişimi her gün inverted mikroskop altında incelendi. Hücreler konfluent olana kadar 3 günde bir eski besiyerleri steril kabin içerisinde yeni besiyerleri ile değiştirildi. Hücreler konfluent (hücre kültür flaskının yüzeyini tamamen kaplaması durumu) olduklarında ise yoğunluk durumuna göre pasajları yapıldı. Hücrelerin bir kısmı ise çalışmayı güvence altında tutmak amacıyla sıvı azot tankında dondurularak saklandı.

3.2.3.2. Hücre kültürü ortamı

Hücre kültüründe yapılan deneylerde hücrelerin *in vitro* ortamda yaşayıp çoğalabilmeleri için suni ortamlar ve gerekli besiyerleri sağlanması gerekmektedir. Hücrelerin tipine, adaptasyon kabiliyetine ve hücre kaynağı organizmanın türüne göre besiyeri ihtiyaçları farklılık gösterebilmektedir. Hücrelerin farklı besiyerlerinde farklı davranabilmeleri yüzünden çalışmanın amacına göre hücrenin besiyeri ihtiyaçlarının belirlenmesi gerekmektedir. Çalışmalarımızda besiyeri ortamı olarak her iki hücre hattı için de RPMI-1640 medyum kullanıldı. Ayrıca besiyerinin içerisine %10 FBS ve %1 penicillin-streptomycin eklendi.

Hücre kültürü deneylerimizde model olarak MCF-7 ve Caco-2 hücreleri kullanıldı. Hücreler yukarıda hazırlanışı tarif edilen besiyeri ile beslendi. Hücrelerin gelişimi, %5 CO₂'li inkübatörde, 37 °C'de ve %95 nemli ortamda gerçekleşti. Hücrelerin besiyerleri ise hücrelerin gelişimi konfluent olana kadar haftada iki defa değiştirildi.

3.2.3.3. Dondurulmuş hücre soyunun açılması

-196°C'den alınan kriyoviyalin 3/4'ü suyun içinde kalacak şekilde 37 °C'lik su banyosunda tutularak hızlı bir şekilde dondurulmuş hücre çözeltisinin erimesi sağlandı. Öte yandan 25 cm²'lik flask içerisine 6 mL besiyeri eklendi. Kriyoviyalin içerisindeki hücre süspansiyonu 6 mL besiyeri içeren flaska yavaşça aktarıldı. Hücreler DMSO içerisinde oldukları için manipulasyonların nazik olması gerekmektedir. Hücrelerin flask tabanının yüzeyine tutunup çoğalması için flask inkübatöre bırakıldı. Ertesi gün besiyeri değiştirilerek mikroskop altında incelendi. Kültür ortamı her gün inverted mikroskop ile kontrol edildi. Hücreler konfluent olana kadar haftada 2 gün eski besiyerleri yenisiyle değiştirildi ve konfluent olduklarında ise pasajlama işlemi yapıldı.

3.2.3.4. Hücrelerin pasajlanması

Hücrelerin pasajlanabilmeleri için hücre kültür flasklarının yüzeylerini tamamen kaplaması yani konfluent olması gerekmektedir. Hücreler konfluent olduğunda hücreleri flask yüzeyinden ayırmak ve ayrılan hücreleri pasajlamak için öncelikle flask içerisindeki besiyeri aspire edilerek uzaklaştırıldı. Flask yüzeyine tutunmuş olan hücreler serumdan arındırılmak için PBS ile yıkandı ve PBS aspire

edilerek ortamdan uzaklaştırıldı. Her 25 cm²'lik flask içerisinde 1,5 mL tripsin eklendi. Tripsin sıcaklık arttıkça daha etkili çalıştığı için, hücreler inkübatörde tripsinle 5 dakika bekletildi ve mikroskop ile hücrelerin yüzeyden ayrılıp ayrılmadığı kontrol edildi. Böylece hücrelerin daha hızlı bir şekilde yüzeyden ayrılması sağlanmış oldu. Tripsin hücreleri yüzeyden ayırdıktan sonra hücrelerle uzun süre bekletilirse hücre membranına zarar vermeye başlamaktadır. Bu yüzden flask yüzeyinden ayrılmış hücrelerin üzerine tripsini inhibe etmek için, tripsin hacminin en az iki katı serumlu besiyeri ortama ilave edildi. Daha sonra hücreler pipetlenerek (tritürasyon) tek hücre süspansiyonu haline getirildi ve bir falkon tüpe aktarıldı. Hücre süspansiyonu 1800 rpm'de 5 dk santrifüjlendi ve süpernatant uzaklaştırıldı. Hücreler 1 mL besiyerinde sulandırılıp, sayıldı. 25 cm²'lik flaska 6 mL besiyeri içerisinde 500,000 hücre olacak şekilde ekimi yapıldı ve flasklar %5 CO₂'li inkübatöre kaldırıldı. Hücre ekiminden bir gün sonra hücreler mikroskop altında incelenerek flask yüzeyine yapışmayan hücrelerin uzaklaştırılması amacıyla besiyeri değiştirildi. Hücre kültürü deneyleri için yeterli hücre sayısına ulaşılan kadar bu işleme devam edildi.

3.2.3.5. Hücrelerin dondurulması

25 cm²'lik flask içerisinde bulunan besiyeri vakum pompası yardımıyla aspire edilerek ortamdan uzaklaştırıldı. Hücreler, serumdan arındırılmak için PBS ile dikkatli bir şekilde yıkandı ve PBS'de yine aynı şekilde ortamdan uzaklaştırıldı. Flask içerisindeki tutunmuş hücrelerin üzerine tripsin konularak inkübatörde 5 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda yüzeyden kalktıkları gözlenen hücrelere, hacminin en az iki katı kadar serumlu besiyeri eklenerek tripsin inhibe edildi. Hücrelerin birbirinden ayrılmaları ve kültür ortamında homojen dağılması için pipetleme işlemi yapılarak, hücreler tek hücre süspansiyonu haline getirildi. Süspansiyon bir falkon tüpe aktarılarak 1800 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüjlendi ve süpernatant uzaklaştırıldı. Hücre pelleti üzerine %90 FBS ve %10 DMSO'dan oluşan 1 mL dondurma çözeltisi eklendi. 1 mL dondurma çözeltisi içerisindeki 3 milyon hücre dondurma tüpleri içerisinde (kriyoviyal) bırakıldı. Aşamalı bir şekilde dondurma işlemi gerçekleştirmek amacıyla tüpler ilk olarak 24 saat boyunca -20 °C'ye ardından 24 saat de -80 °C'ye bırakıldı ve son olarak -80 °C'den alınan tüpler sıvı azot tankına (-196 °C) transfer edildi.

3.2.3.6. Hücrelerin sayımı

Flask içerisinde bulunan besiyeri vakum pompası yardımıyla aspire edilerek ortamdan uzaklaştırıldı. Hücreler, serumdan arındırılmak için PBS ile dikkatli bir şekilde yıkandı. PBS’de yine vakum pompası yardımıyla aspire edilerek ortamdan uzaklaştırıldı. Hücreler tripsinle inkübatörde 5 dakika inkübe edildi. Tripsin, hacminin en az iki katı kadar serumlu besiyeri eklenerek inhibe edildi. Hücrelerin birbirinden ayrılmalari ve kültür ortamında homojen dağılması için pipetleme işlemi yapılarak, hücreler tek hücre süspansiyonu haline getirildi. Süspansiyon bir falkon tüpüne aktarıldı. Hücre süspansiyonu 1800 rpm’de 5 dakika boyunca santrifüjlendi ve süpernatant uzaklaştırıldı. Hücre pelleti üzerine 1 mL besiyeri eklenerek tekrar pipetleme işlemi yapıldıktan sonra bu karışımdan bir ependorfa 100 µL alındı ve üzerine 100 µL trypan blue eklendi. Trypan blue ve hücre çözeltisinin karışması için nazikçe birkaç kez pipetleme yapıldı.

Hemositometrenin üzerine lameli yerleştirdikten sonra, hemositometre ile lamel arasına trypan blue içeren hücre çözeltisinden pipetle bir miktar bırakılarak mikroskopta 4 adet 16 küçük karede bulunan hücrelerin sayımı gerçekleştirildi. Hemositometrede sayılan rakam 4’e bölünüp, 10^4 ile çarpıldı. Trypan blue ile hücre çözeltisi iki kat seyreltildiğinden çıkan sonuç 2 ile çarpıldı ve bulunan bu sayı 1 mL’deki yaklaşık hücre sayısını temsil etmektedir. Falkon tüpü içerisinde kaç mL besiyeri var ise son olarak çıkan sayı ile çarpılarak ortalama hücre sayısı bulundu.

3.2.3.7. Hücrelerin well platelere ekimi

MCF-7 hücreleri ile yapılan tüm deneylerde pasaj sayısı 10-16 arasındaki hücreler kullanılmıştır. Bu hücreler ile gerçekleştirilen MTT testinde, 96’lık well platenin her bir kuyucuğunda 100 µL besiyeri içerisinde 5,000 hücre olacak şekilde 8 kollu pipet yardımıyla ekim yapıldı. Ekimi yapılan hücreler 24 saat %5 CO₂’li inkübatörde inkübasyona bırakıldı. MTT testi için kullanacağımız hücreler yukarıda anlatıldığı şekilde deneye hazır hale getirildi. MCF-7 hücreleri ile yapılan Wound Healing ve akridin oranj/etidyum bromür boyama yönteminde ise, 6’lık well platenin her bir kuyucuğunda mL’de 250,000 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. Ekimi yapılan hücreler 24 saat süre ile %5 CO₂’li inkübatörde inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plate yüzeyine tutunan hücreler Wound Healing ve akridin oranj/etidyum bromür boyama yöntemi için hazır hale getirildi.

Caco-2 hücreleri ile yapılan tüm deneylerde pasaj sayısı 14-21 arasındaki hücreler kullanılmıştır. Bu hücreler ile gerçekleştirilen MTT testinde, 96'lık well platede her bir kuyucuğa 100 µL besiyeri içerisinde 10,000 hücre olacak şekilde 8 kollu pipet yardımıyla ekim yapıldı. Ekimi yapılan hücreler 24 saat süre ile %5 CO₂'li inkübatörde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plate yüzeyine tutunan hücreler MTT testi için deneye hazır hale getirildi. Caco-2 hücreleri ile yapılan Wound Healing ve akridin oranj/etidyum bromür boyama yönteminde ise, 6'lık well platenin her bir kuyucuğunda mL'de 500,000 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. Ekimi yapılan hücreler 24 saat süre ile %5 CO₂'li inkübatörde inkübe edildi.

3.2.3.8. Kayısı ekstraktlarının kültür ortamına eklenmesi

MCF-7 ve Caco-2 hücreleri ile yapılan MTT testinde, 24 saat inkübasyon için bekletilen 96'lık well platenin öncelikle tüm kuyularındaki besiyeri vakum pompası yardımıyla aspire edildi (ortamdan uzaklaştırıldı). Hücrelerin üzerine 500 µg/mL, 5, 10, 25 ve 75 mg/mL konsantrasyonlara sahip besiyerinde (RPMI-1640) hazırlanmış ekstrakt çözeltilerinden 100 µL eklendi. MTT testlerinde, tüm örnekler için aynı konsantrasyonlar kullanılmıştır. Kontrol kuyularındaki hücrelerin üzerine ise sadece 100 µL besiyeri (RPMI-1640) eklenmiştir. Hücrelerin farklı konsantrasyondaki örneklerle 24 ve 48 saat süre boyunca inkübasyonu için plateler tekrar inkübatöre bırakılmıştır.

Wound Healing testinde de, 24 saat inkübasyon için bekletilen 6'lık well platenin kuyularında bulunan besiyeri uzaklaştırıldı. Kontrol kuyuları da dahil tüm test kuyuları dikkatli bir şekilde PBS ile yıkandı. Pipet ucu yardımıyla kuyulara eşit büyüklükte çizgiler çizildi (yaralar oluşturuldu). Yüzeyden kalkmış hücreleri uzaklaştırmak için tekrar PBS ile birkaç kez yıkandı. Hücrelerin üzerine MTT sonuçlarına göre, IC₅₀ değeri en düşük olan (en düşük IC₅₀ değeri en yüksek hücre büyüme inhibisyonu anlamına gelmektedir) ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktlarının konsantrasyonu uygulandı ve hemen mikroskop kamerası ile görüntü alındı (0. saat). Plate daha sonra inkübatöre kaldırıldı ve 12. ve 24. saatlerde de görüntüler alındı.

Akridin oranj/etidyum bromür boyama yönteminde ise, Wound Healing testinde olduğu gibi ilk başta, 24 saat inkübasyonun ardından kuyucukların yüzeyine tutunmuş olan hücreler üzerindeki besiyeri uzaklaştırıldı. Hücreler dikkatli bir şekilde PBS ile yıkandı ve yine MTT sonuçlarına göre, hücrelerin üzerine en düşük

IC₅₀ değerine sahip olan ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktlarının konsantrasyonu uygulandı. Plate hücrelerin örnekler ile beraber 24 saat inkübasyonu için inkübatöre kaldırıldı.

Caco-2 hücre hattında Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı ham kayısı çeşitleri arasında, ekstraksiyonu aseton ile yapılmış Soğancı ham kayısı çeşidine ait ekstrakt 3,76 mg/mL ile en düşük IC₅₀ değerine sahip olduğundan Wound Healing ve akridin oranj/etidyum bromür boyama deneylerinde kullanılmıştır. Olgun kayısı çeşitleri arasında Hacıhaliloğlu olgun kayısı çeşidine ait metanol ekstraktı 23,44 mg/mL ile en düşük IC₅₀ değerine sahip olduğundan Wound Healing ve akridin oranj/etidyum bromür boyama deneylerinde kullanılmıştır. Kuru kayısı çeşitleri arasında ise 3,59 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı çeşidine ait aseton ekstraktı kullanılmıştır.

MCF-7 hücre hattında ise en düşük IC₅₀ değerlerine göre ham kayısı çeşitleri arasından 4,26 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı, olgun kayısı çeşitleri arasından 29,08 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı, kuru kayısı çeşitleri arasından da 3,9 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı Wound Healing ve akridin oranj/etidyum bromür boyama deneylerinde kullanılmıştır.

3.2.3.9. MTT testi (sitotoksiste testi)

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan kayısı çeşitlerine ait ekstraktların sitotoksitelerinin belirlenmesi için MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid) testi uygulanmıştır. Bu amaçla 12 ml PBS içinde 60 mg MTT tozu olacak şekilde hazırlanan 5 mg/mL konsantrasyona sahip çözelti, dış yüzeyi alüminyum folyo ile kaplandıktan sonra +4 °C'de kullanılacağı zamana kadar bekletildi. MTT testi ile bir hücre topluluğundaki canlı hücreler kolorimetrik ve kantitatif olarak saptanabilmektedir. Bu yöntem, sağlam kalan hücrelerdeki mitokondrinin, MTT boyasının tetrazolyum halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. Tetrazolyum halkasının parçalanması sonucu, açık sarı renkli MTT boyası, koyu mavi-mor renkli suda çözünmeyen formazana indirgenmektedir. Sonuçta canlı ve mitokondri fonksiyonu bozulmamış hücreler mor renge boyanmakta, ölü ya da mitokondri fonksiyonu bozulmuş hücreler boyanmamaktadır.

Bu da hücre canlılığının bir belirteci olarak kabul edilmekte ve spektrofotometrik olarak bulunan değer yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilmektedir.

Ekstrakt çözeltilerinin eklenmesinin ardından inkübasyon için inkübatöre bırakılan plateler alınarak, kuyucukların içerisindeki besiyeri vakum pompası yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa 10 µL MTT çözeltisi ve 90 µL RPMI-1640 ilave edilerek 4 saat süreyle 37 °C’de %5 CO₂ içeren inkübatörde tekrar inkübasyona bırakıldı. 4 saat sonunda MTT ihtiva eden besiyeri ortamdan uzaklaştırıldı ve MTT maddesinin uygulanması sonucu oluşan formazan kristallerini çözünür duruma getirmek için her kuyucuğa 100 µl DMSO (Dimetilsülfoksit) ilave edildi ve 540 nm dalga boyunda, mikropate okuyucu ile optik yoğunlukları (OD) ölçüldü. Kontrol grubu olarak sadece taze besiyeri kullanıldı. Kontrol kuyucukları okutularak elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alındı ve bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edildi. Ekstrakt çözeltileri eklenmiş olan kuyucuklardan elde edilen absorbans değerleri kontrol absorbans değerine oranlandı ve % canlılık olarak aşağıdaki formül ile hesaplanarak bulundu.

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

%50 inhibisyon sağlayan ekstrakt konsantrasyonu (IC₅₀), ekstrakt konsantrasyonuna karşı inhibisyon yüzdesi çizilerek grafik aracılığıyla hesaplanmıştır. Düşük IC₅₀ değeri yüksek antitümör kapasitesini göstermektedir. Bütün analizler üç paralel olarak çalışılmış ve her bir paralel deney 6-8 arası tekrarı içermektedir. Sonuçlar ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir.

3.2.3.10. Wound Healing testi

Hücrelerin göçü Wound Healing (yara iyileştirme) deneyi yapılarak incelenmiştir. MCF-7 ve Caco-2 hücrelerinin ekimi 6’lık well platenin her bir kuyucuğunda MCF-7 ve Caco-2 hücreleri için sırasıyla mL’de 250,000 ve 500,000 hücre olacak şekilde 2 mL besiyeri kullanılarak yapıldı ve 24 saat inkübasyon için plate inkübatöre kaldırıldı.

24 saat inkübasyondan sonra, hücreler üzerindeki besiyeri ortamdan uzaklaştırıldı ve pipet ucu ile kuyucuğun ortasına düz ve eşit büyüklükte olacak şekilde çizgi çizildi (wound). Daha sonra kalkan hücreleri uzaklaştırmak için, kuyular PBS ile dikkatli bir şekilde birkaç kez yıkandı. Belirli konsantrasyonlardaki kayısı ekstraktlarını içeren besiyeri eklendikten sonra hücre proliferasyonundaki

değişimi kontrol etmek için 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. Hücrelerin mikroskopik olarak gözlemlenmeleri 0, 12 ve 24 saat muameleden sonra kaydedildi. Görüntüler 4x büyütme altında floresan mikroskop (Olympus, Japonya) kullanılarak alınmıştır. Sonuçlar LCmikro kullanılarak analiz edilmiştir.

3.2.3.11. Akridin oranj/etidyum bromür boyama testi

Apoptoz ve nekrozun tespiti floresan mikroskopunda akridin oranj ve etidyum bromür boya çifti ile değerlendirilerek karşılaştırıldı. Bu yöntem, canlı, apoptotik ve nekrotik hücreler arasında ki ayrımı izin vererek, floresan DNA bağlayıcı boyalar AO ve EB'nin farklı alımını ve boyanmış çekirdekteki kromatin yoğunlaşmasının morfolojik yönünü birleştirir. AO hem canlı hem ölü hücreler tarafından alınır veya çift sarmallı nükleik asitlerin içerisine eklenmesinin bir sonucu olarak yeşil floresan ya da tek sarmallı nükleik asitlerle bağlanabilmesinin bir sonucu olarak kırmızı floresan yayar. EB ise sadece canlı olmayan (ölü) hücreler tarafından alınır ve DNA içerisine kenetlenerek kırmızı floresan yayar. Dolayısıyla canlı hücre düzgün parlak yeşil bir çekirdek ve turuncu bir sitoplazmaya sahiptir. Erken apoptotik bir hücrenin hala membranı bozulmamıştır (bütündür), fakat DNA'sı parçalanmaya başlamıştır ve hala yeşil bir çekirdeğe sahiptir. Fakat hücrenin kromatini parlak yeşil yamalar şeklinde yoğunlaşmasından dolayı görünür hale gelir. Geç apoptotik bir hücre çekirdeğindeki yoğunlaşmış kromatinden dolayı parlak turuncu olarak gözükür ve nekrotik bir hücre düzgün parlak turuncu bir çekirdek olarak gözükür (Takahashi vd. 2004; Nikhil vd. 2013).

Plazma-membran geçirgenliğini, çekirdek morfolojisi ve kromatin yoğunlaşmasını kontrol etmek amacıyla, hücreler akridin oranj/etidyum bromür boya karışımı (100 µg/ml AO ve 100 µg/ml EB) ile boyanmıştır. MCF-7 ve Caco-2 hücreleri için sırasıyla 250,000 ve 500,000 hücre analiz için 6'lık well plate içerisine ekilmiş ve 24 saat boyunca belli konsantrasyona sahip kayısı ekstraktları ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında dikkatli bir şekilde PBS ile yıkanmıştır. Daha sonra PBS'de çözülen AO/EB boya karışımından 500 µl 6'lık well platenin kuyularına eklenmiştir. Görüntüler 20x büyütme altında floresan mikroskop kullanılarak incelenmiştir.

3.2.4. Biyoaktif bileşiklerin tayini

3.2.4.1. Toplam fenolik içeriği tayini

Kayısı ekstraktlarının toplam fenolik içeriği tayini spektrofotometrik Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak belirlendi. Bu analiz için standart gallik asit çözeltisinin 0,01-1 mg/mL aralığındaki 9 farklı konsantrasyonu ile bir kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir ($R^2=1$). Sonuçlar elde edilen eğrinin regresyon eşitliğinden yararlanılarak hesaplanmış ve mg gallik asit (GA) eşdeğeri olarak ifade edilmiştir. Bu yöntemde 10 mg/mL örneğin 40 μ L'si 125 μ L deiyonize su içerisine eklendi ve üzerine 125 μ L Folin-Ciocalteu reaktifi bırakıldı. 5 dakika sonra bu karışıma 1 ml (% 2'lik) sodyum karbonat çözeltisi ilave edilerek iyice karıştırıldı. Elde edilen karışım 30 dakika karanlıkta bekletildikten sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 755 nm'de okundu.

3.2.4.2. Toplam flavanoid tayini

Ekstraktların toplam flavanoid içeriği kolorimetrik yöntem kullanılarak belirlendi. Bu analiz için standart quercetin çözeltisinin 0,01-1 mg/mL aralığındaki 9 farklı konsantrasyonu ile bir kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir ($R^2=0,9991$). Sonuçlar elde edilen eğrinin regresyon eşitliğinden yararlanılarak hesaplanmış ve mg quercetin eşdeğeri olarak ifade edilmiştir. Bu yöntemde 625 μ L deiyonize suyun üzerine 10 mg/mL örneğin 125 μ L'si ilave edildi ve ardından 37,5 μ L %5'lik sodyum nitrit çözeltisi eklendi. 5 dakika sonra bu karışıma 75 μ L %10'luk alüminyum klorür çözeltisi ilave edildi. 6 dakika sonra 250 μ L 1 M sodyum hidroksit çözeltisi eklenerek karışımın absorbansı spektrofotometrede 510 nm'de okundu.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

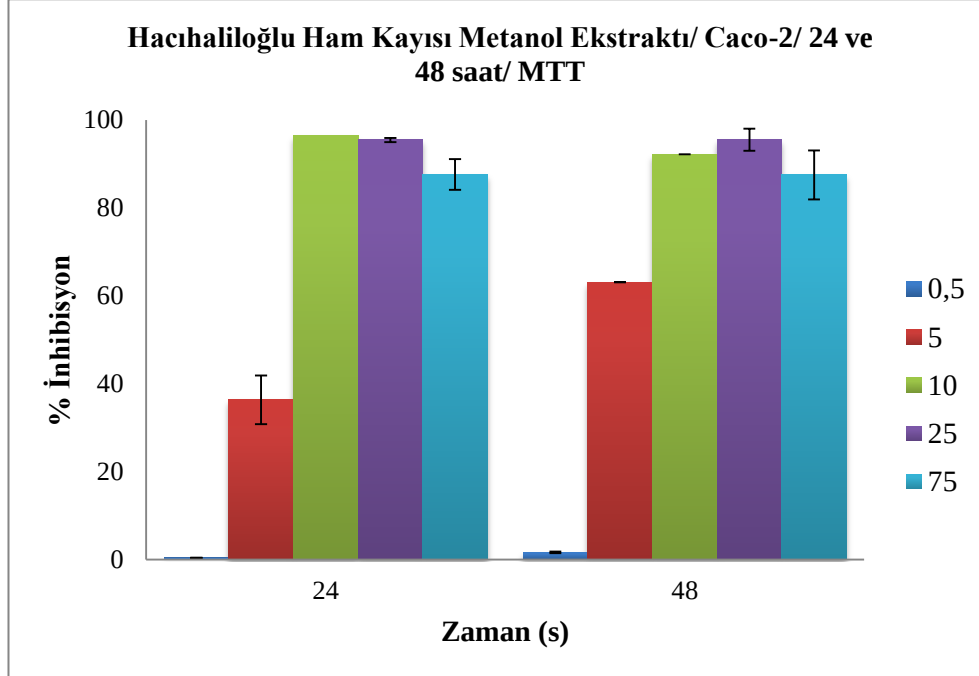
4.1. Caco-2 Hücrelerine ait MTT Testi Sonuçları

Dört farklı kayısı çeşidine ait ham, olgun ve kuru kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının beş farklı konsantrasyona sahip çözeltisi (0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL) Caco-2 hücreleri ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilmiş ve spektrofotometrik olarak absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbanslar ile Caco-2 hücrelerine ait % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Hücre proliferasyonunda meydana gelen inhibisyon MTT testi ile belirlenmiştir.

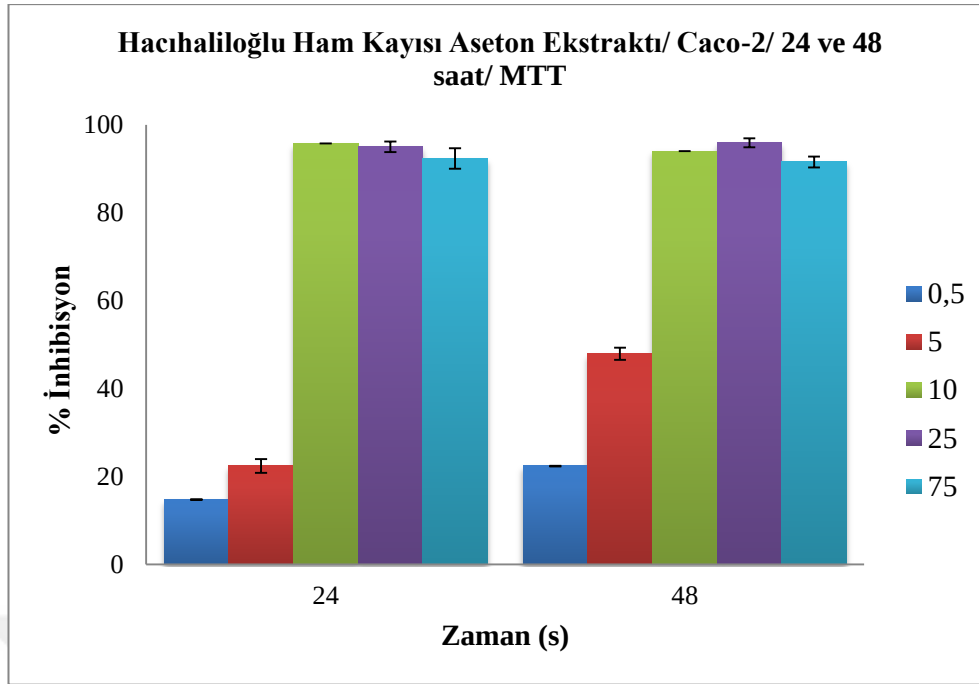
4.1.1. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin MTT testi sonuçları

4.1.1.1. Hacihaliloğlu ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hacihaliloğlu ham kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerine ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.1. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.2. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.1. Hacıhaliloğlu ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

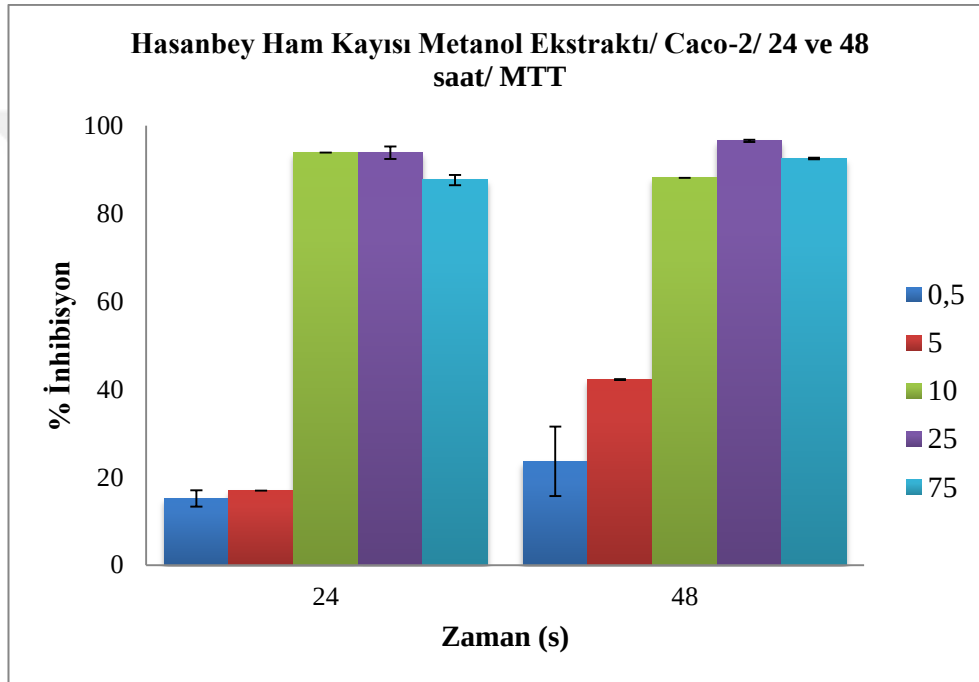
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	0,31	36,33	96,49	95,48	87,65
		$\pm 0,06$	$\pm 5,54$	$\pm 0,01$	$\pm 0,48$	$\pm 3,50$
	48 saat	1,63	63,09	92,24	95,55	87,53
		$\pm 0,19$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 2,54$	$\pm 5,56$
Aseton Ekstraktı	24 saat	14,74	22,38	95,81	95,04	92,38
		$\pm 0,03$	$\pm 1,58$	$\pm 0,01$	$\pm 1,18$	$\pm 2,33$
	48 saat	22,37	47,91	94,06	95,96	91,58
		$\pm 0,08$	$\pm 1,41$	$\pm 0,01$	$\pm 1,00$	$\pm 1,21$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.1’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hacıhaliloğlu ham kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerinde 24

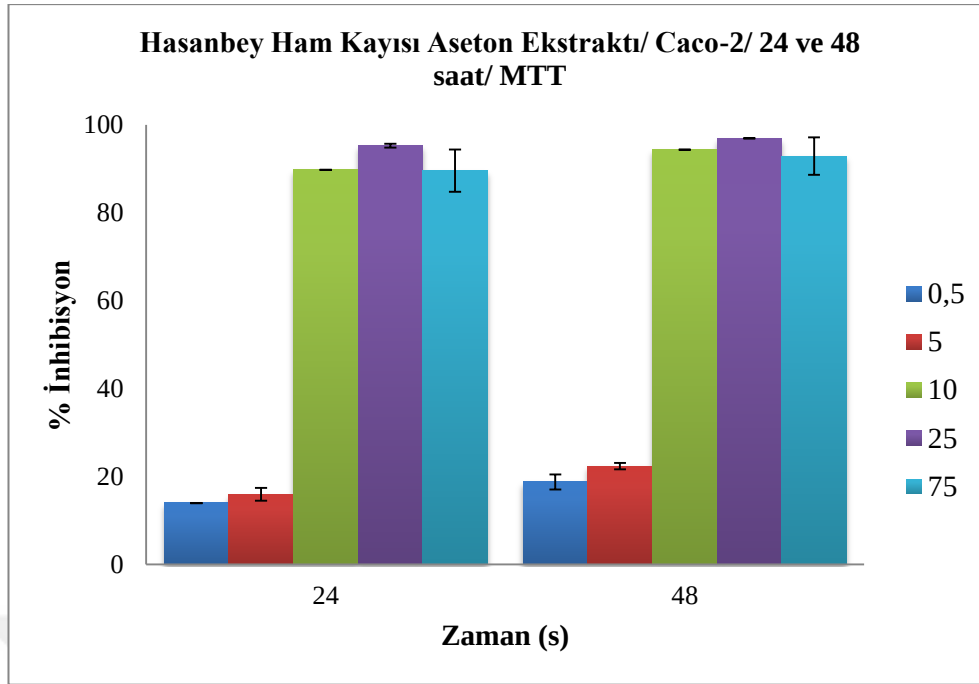
saat sonunda %96,49 değeri ile en yüksek hücre büyüme inhibisyonu 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir. 48 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu ise %95,96'lık bir inhibisyonla 25 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir.

4.1.1.2. Hasanbey ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hasanbey ham kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin % inhibisyon grafikleri Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4.3. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.4. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.2. Hasanbey ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

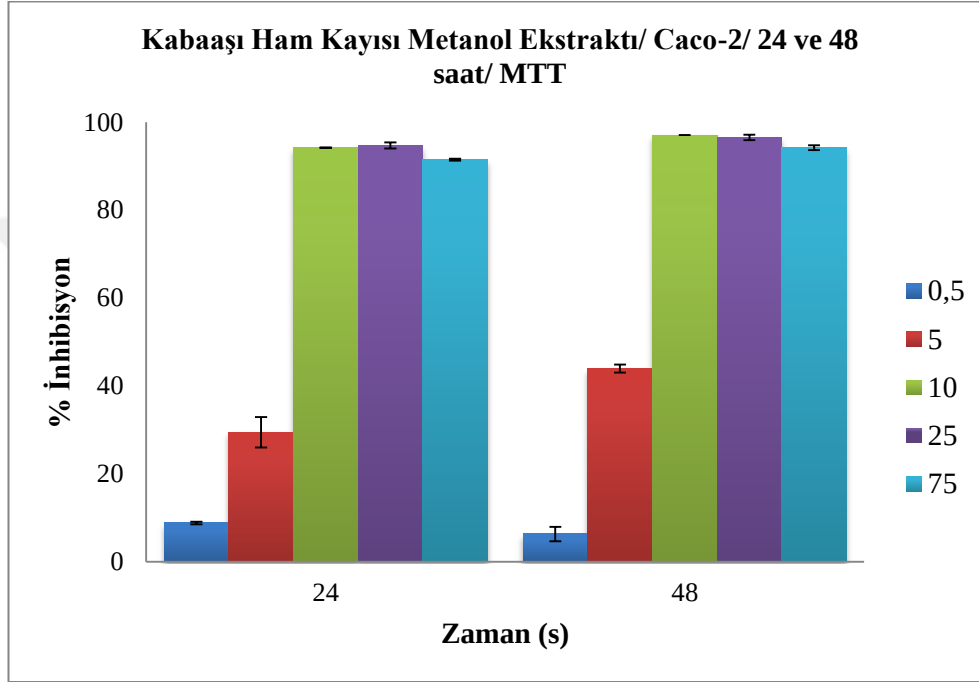
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	15,14	16,95	93,89	93,86	87,65
		$\pm 1,84$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 1,41$	$\pm 1,19$
	48 saat	23,60	42,25	88,16	96,58	92,54
		$\pm 7,93$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$	$\pm 0,24$	$\pm 0,20$
Aseton Ekstraktı	24 saat	13,95	15,94	89,77	95,31	89,59
		$\pm 0,03$	$\pm 1,48$	$\pm 0,02$	$\pm 0,46$	$\pm 4,79$
	48 saat	18,73	22,35	94,37	96,98	92,93
		$\pm 1,70$	$\pm 0,72$	$\pm 0,01$	$\pm 0,09$	$\pm 4,25$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.2’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hasanbey ham kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerinde 24 ve 48

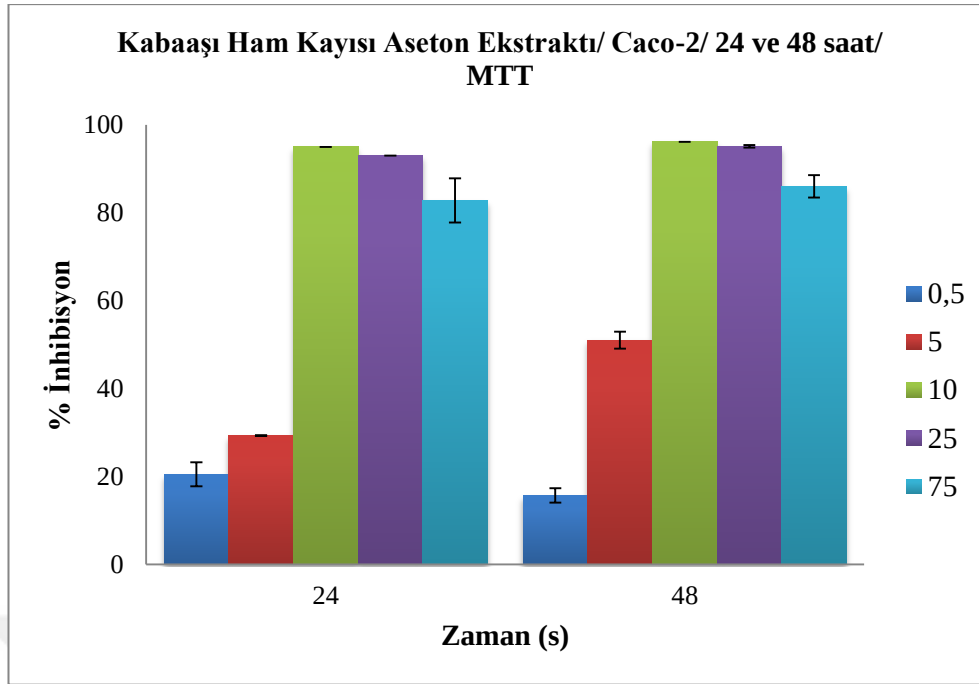
saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu sırasıyla %95,31 ve %96,98’lik bir inhibisyonla 25 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir.

4.1.1.3. Kabaası ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Kabaası ham kayısı çeşidinin metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerine ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.5. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.6. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.3. Kabaaşı ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

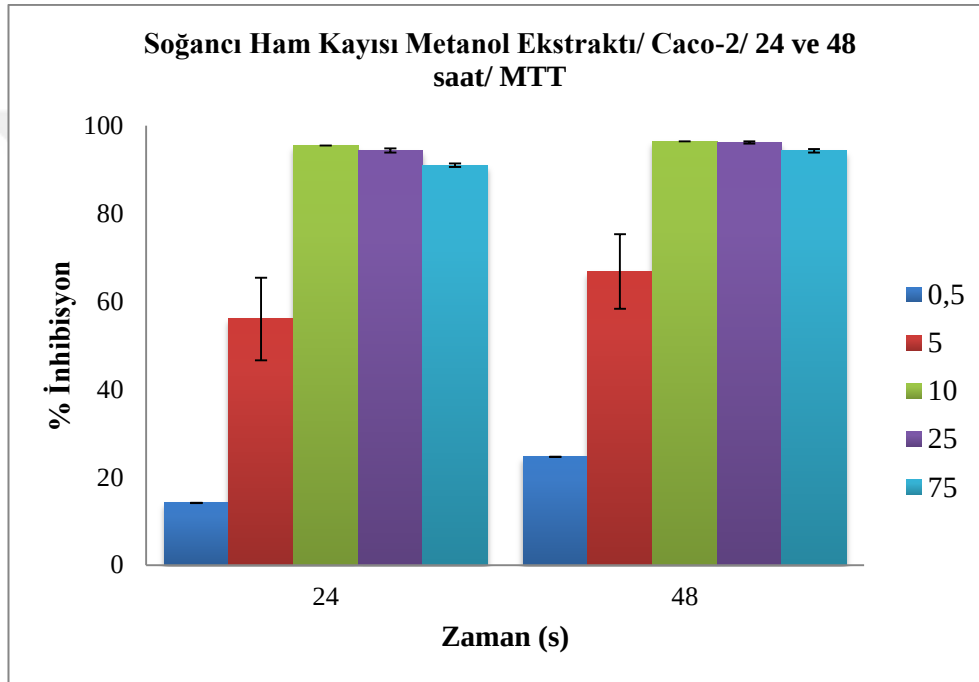
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	8,78	29,45	94,23	94,74	91,49
		$\pm 0,32$	$\pm 3,47$	$\pm 0,01$	$\pm 0,69$	$\pm 0,21$
	48 saat	6,28	43,96	97,08	96,55	94,24
		$\pm 1,65$	$\pm 0,92$	$\pm 0,01$	$\pm 0,61$	$\pm 0,51$
Aseton Ekstraktı	24 saat	20,47	29,33	94,98	93,05	82,83
		$\pm 2,72$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 5,00$
	48 saat	15,67	51,01	96,14	95,17	86,04
		$\pm 1,61$	$\pm 1,96$	$\pm 0,01$	$\pm 0,30$	$\pm 2,53$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.3'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kabaaşı ham kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerinde 24 saat

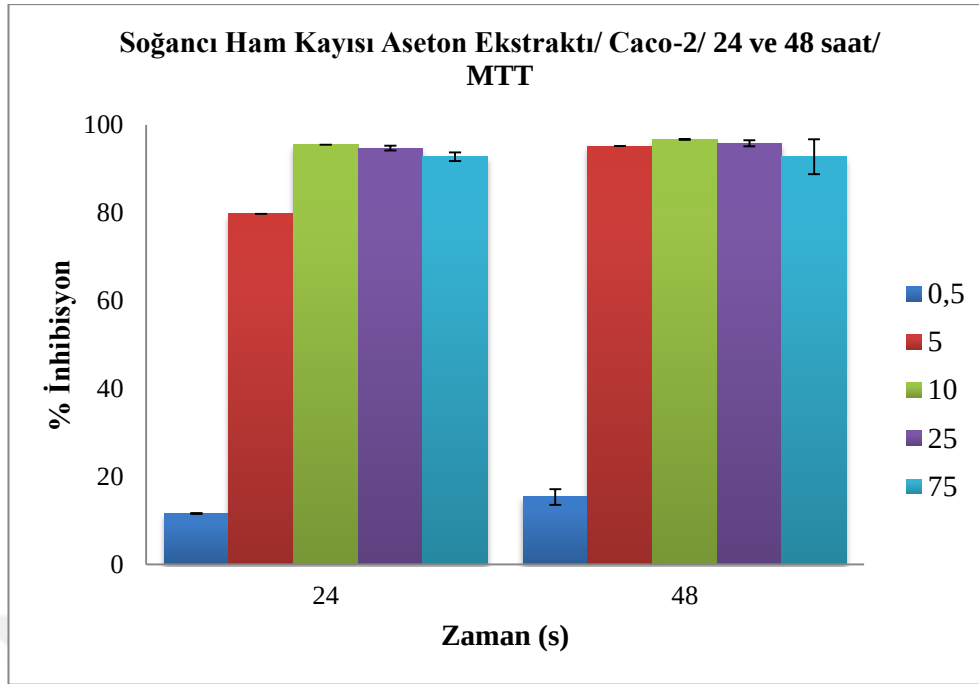
sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %94,98'lik bir inhibisyonla 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir. 48 saat sonunda ise 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktı Caco-2 hücrelerinde %97,08'lik bir inhibisyonla en yüksek büyüme inhibisyonuna sahiptir.

4.1.1.4. Soğancı ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Soğancı ham kayısı çeşidinin metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerine ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de verilmiştir.



Şekil 4.7. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.8. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.4. Soğancı ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	14,11	56,03	95,48	94,39	91,01
		$\pm 0,03$	$\pm 9,38$	$\pm 0,01$	$\pm 0,46$	$\pm 0,42$
	48 saat	24,63	66,84	96,48	96,22	94,34
		$\pm 0,04$	$\pm 8,48$	$\pm 0,01$	$\pm 0,24$	$\pm 0,40$
Aseton Ekstraktı	24 saat	11,56	79,76	95,50	94,75	92,76
		$\pm 0,09$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,55$	$\pm 1,00$
	48 saat	15,32	95,21	96,72	95,84	92,79
		$\pm 1,78$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,66$	$\pm 3,96$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.4'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Soğancı ham kayısı ekstraktları arasında 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla

%95,50 ve %96,72’lik bir inhibisyonla en yüksek hücre büyüme inhibisyon değeri 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir.

4.1.2. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktların Caco-2 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Ham kayısı çeşitleri arasından 24 ve 48 saat sonunda en düşük IC₅₀ değerleri sırasıyla 3,76 ve 2,90 mg/mL ile Soğancı ham kayısı aseton ekstraktına aittir (Tablo 4.5).

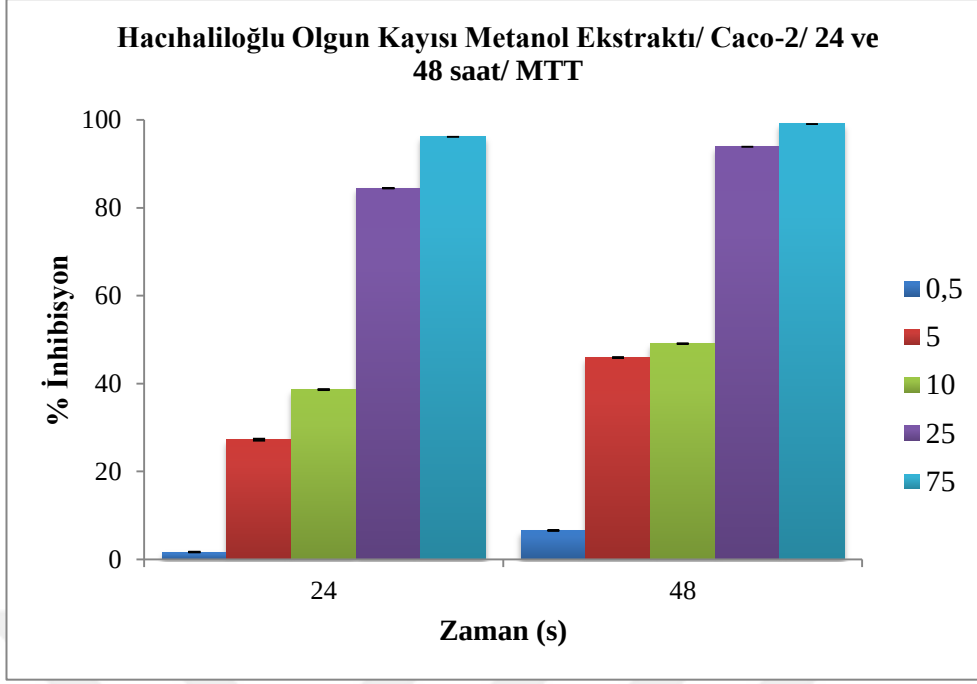
Tablo 4.5. Ham kayısı çeşitlerinin Caco-2 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Caco-2	Metanol ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)		Aseton ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
Hacıhaliloğlu ham kayısı	5,72	5,95	5,82	4,75
Hasanbey ham kayısı	6,12	5,74	9,06	7,70
Kabaası ham kayısı	8,13	5,26	5,39	4,66
Soğancı ham kayısı	4,56	3,49	3,76	2,90

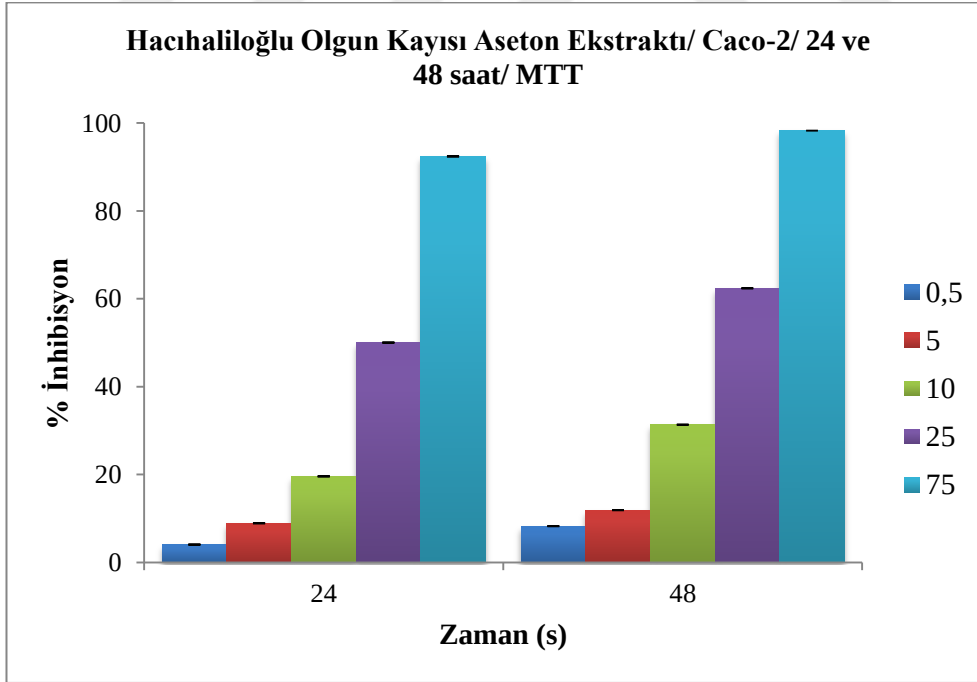
4.1.3. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin MTT testi sonuçları

4.1.3.1. Hacıhaliloğlu olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hacıhaliloğlu olgun kayısı çeşidinin metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.9 ve Şekil 4.10’da verilmiştir.



Şekil 4.9. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.10. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

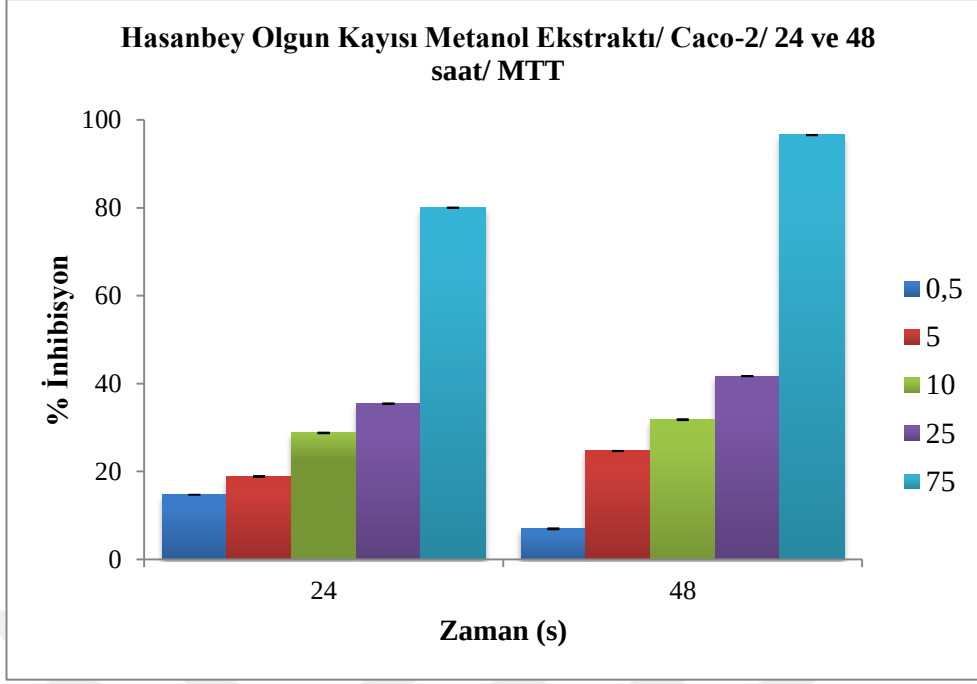
Tablo 4.6. Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	1,61	27,22	38,62	84,50	96,19
		$\pm 0,06$	$\pm 0,23$	$\pm 0,09$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
	48 saat	6,55	45,90	49,06	93,90	99,11
		$\pm 0,08$	$\pm 0,11$	$\pm 0,06$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	4,06	8,90	19,59	50,06	92,42
		$\pm 0,07$	$\pm 0,04$	$\pm 0,08$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$
	48 saat	8,25	11,89	31,33	62,37	98,28
		$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$

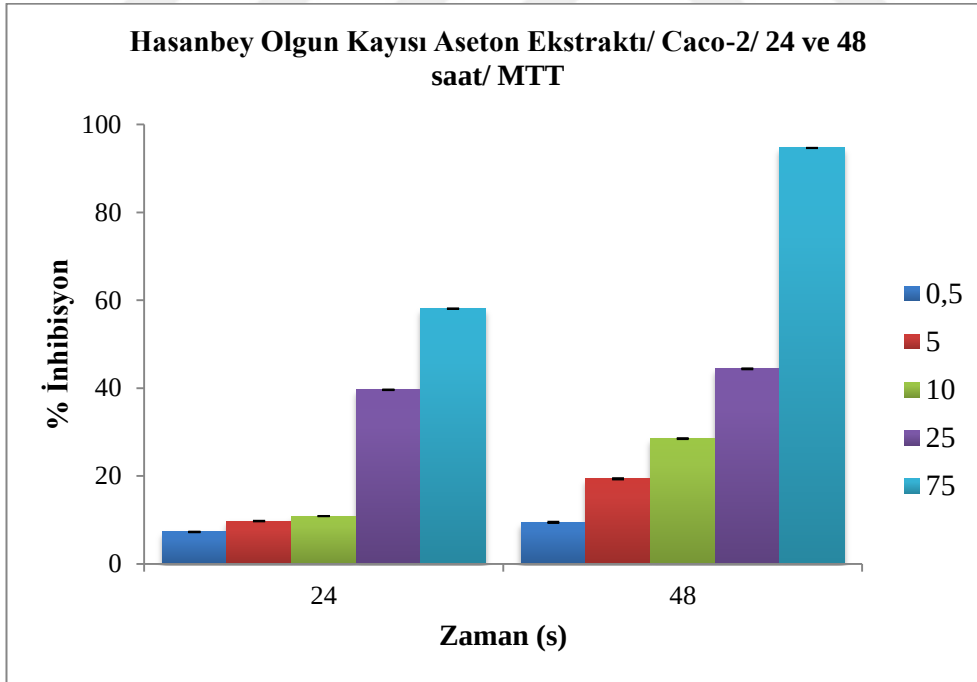
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.6’da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hacıhaliloğlu olgun kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerindeki en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %96,19 ve %99,11’lik bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.1.3.2. Hasanbey olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hasanbey olgun kayısı çeşidinin metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de verilmiştir.



Şekil 4.11. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.12. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

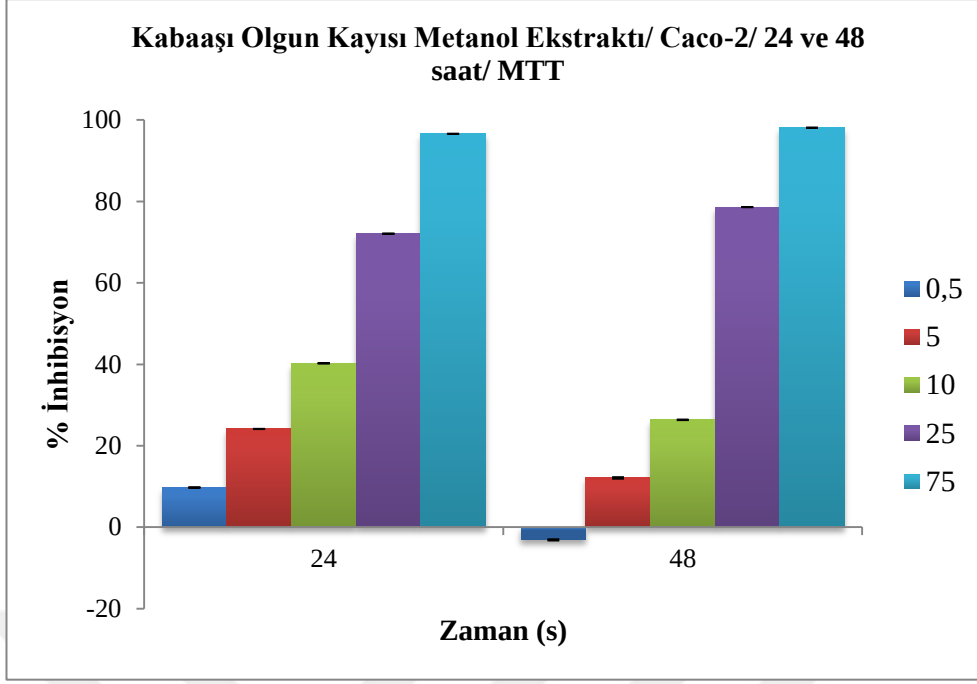
Tablo 4.7. Hasanbey olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	14,67	18,82	28,77	35,41	80,04
		$\pm 0,02$	$\pm 0,07$	$\pm 0,08$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$
	48 saat	6,92	24,65	31,76	41,71	96,59
		$\pm 0,09$	$\pm 0,02$	$\pm 0,09$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$
Aseton Ekstraktı	24 saat	7,23	9,71	10,84	39,62	58,10
		$\pm 0,07$	$\pm 0,07$	$\pm 0,03$	$\pm 0,09$	$\pm 0,01$
	48 saat	9,45	19,34	28,49	44,40	94,67
		$\pm 0,13$	$\pm 0,12$	$\pm 0,08$	$\pm 0,09$	$\pm 0,03$

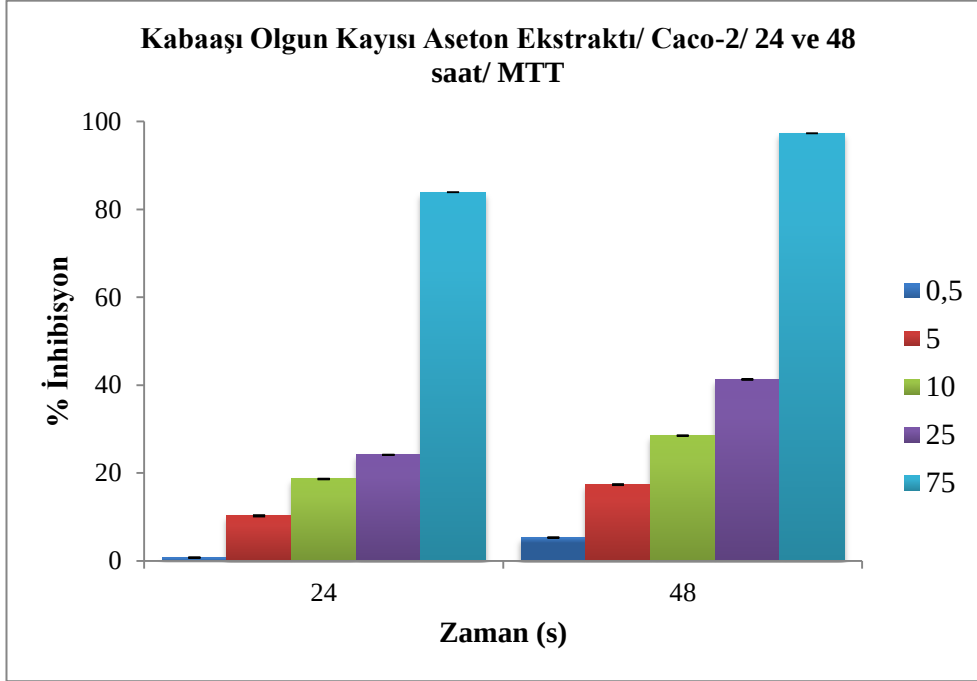
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.7’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hasanbey olgun kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerindeki en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %80,04 ve %96,59’luk bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.1.3.3. Kabaası olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Kabaası olgun kayısı çeşidinin metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’de verilmiştir.



Şekil 4.13. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.14. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

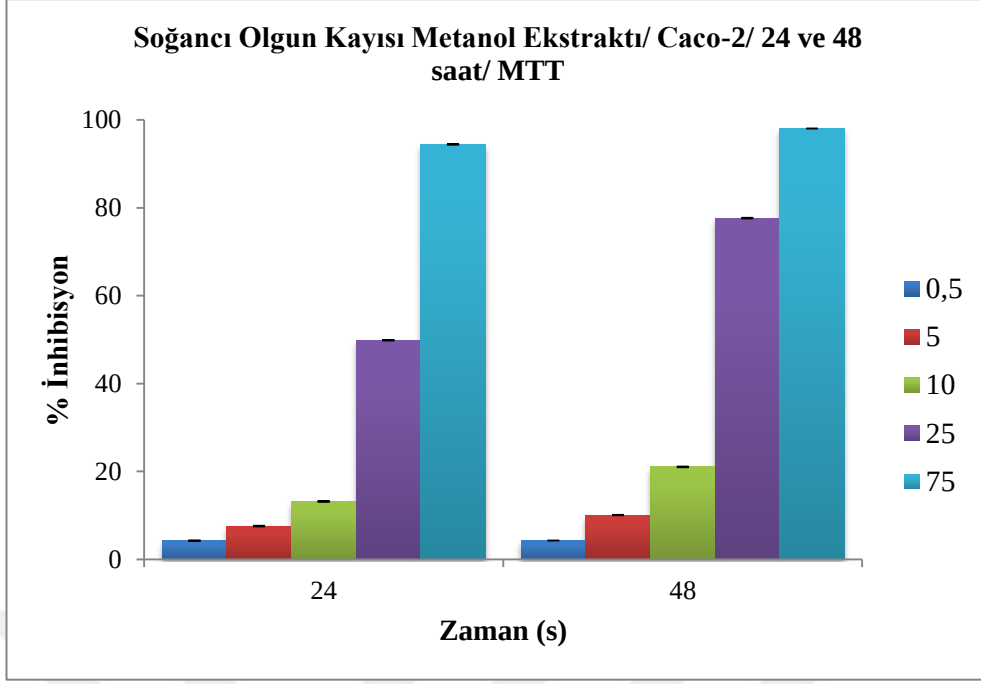
Tablo 4.8. Kabaası olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	9,74	24,13	40,25	72,05	96,61
		$\pm 0,07$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
	48 saat	-3,11	12,10	26,34	78,60	98,11
		$\pm 0,14$	$\pm 0,18$	$\pm 0,08$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	0,74	10,24	18,62	24,11	83,93
		$\pm 0,04$	$\pm 0,13$	$\pm 0,05$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$
	48 saat	5,30	17,33	28,47	41,28	97,37
		$\pm 0,06$	$\pm 0,12$	$\pm 0,03$	$\pm 0,09$	$\pm 0,01$

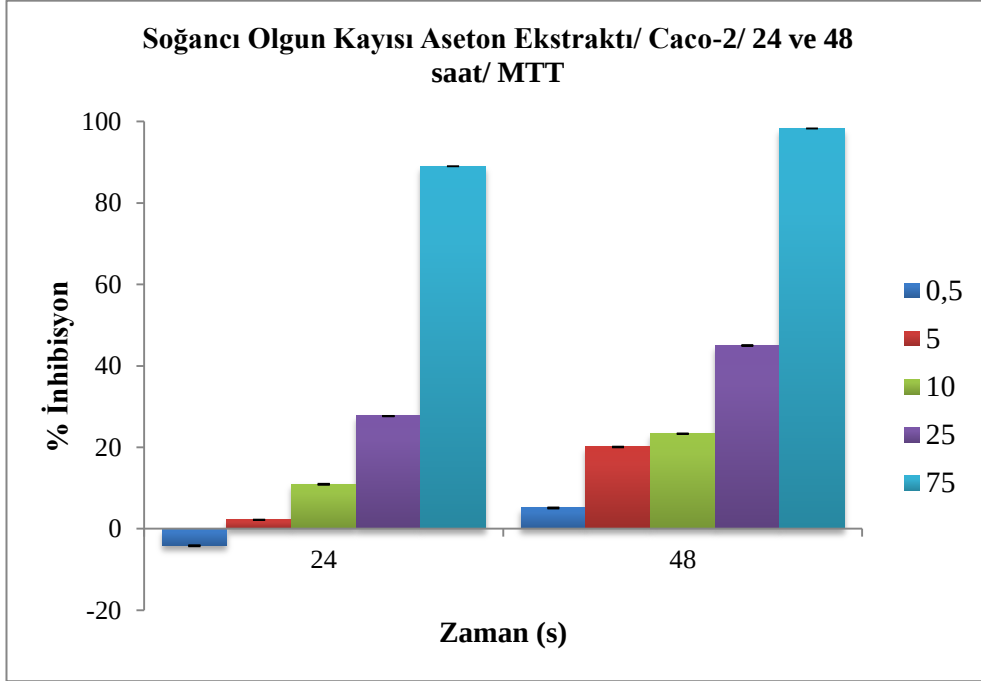
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.8’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kabaası olgun kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerindeki en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %96,61 ve %98,11’lik bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.1.3.4. Soğancı olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Soğancı olgun kayısı çeşidinin metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.15 ve Şekil 4.16’da verilmiştir.



Şekil 4.15. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.16. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.9. Soğancı olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	4,24	7,53	13,14	49,88	94,45
		$\pm 0,03$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$
	48 saat	4,25	10,04	21,01	77,63	98,04
		$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	-4,19	2,19	10,91	27,69	89,05
		$\pm 0,10$	$\pm 0,05$	$\pm 0,10$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$
	48 saat	5,11	20,09	23,35	45,00	98,29
		$\pm 0,12$	$\pm 0,09$	$\pm 0,05$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.9’da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Soğancı olgun kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerinde 24 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %94,45’lik bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir. 48 saat sonunda ise 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktı Caco-2 hücrelerinde %98,29’luk bir inhibisyonla en yüksek büyüme inhibisyonuna sahiptir.

4.1.4. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktların Caco-2 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Olgun kayısı çeşitleri arasından en düşük IC₅₀ değerleri 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla 23,44 ve 14,18 mg/mL ile Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktına aittir (Tablo 4.10).

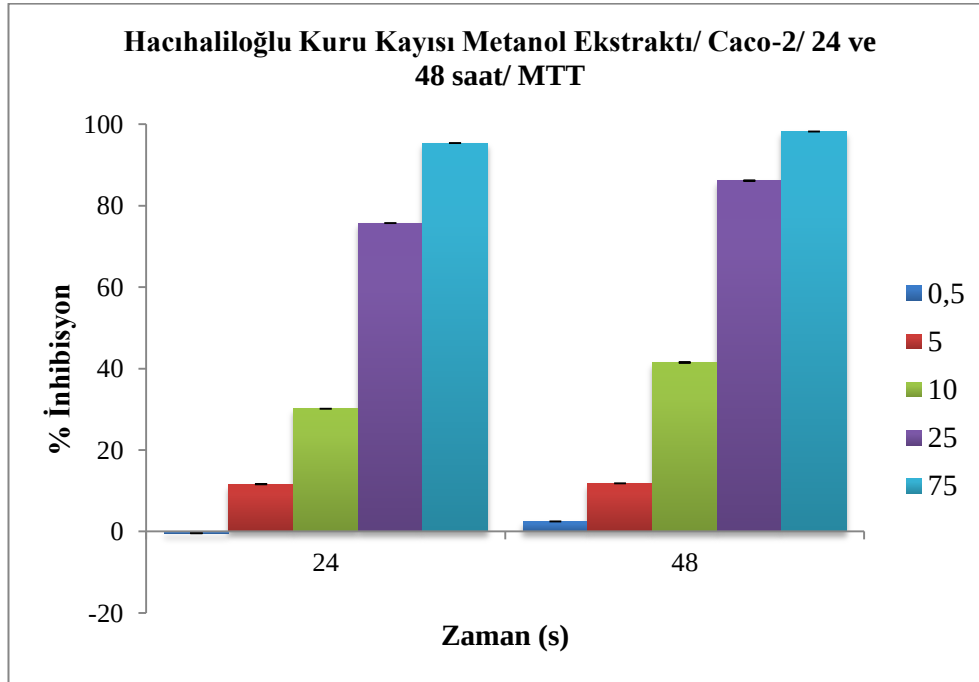
Tablo 4.10. Olgun kayısı çeşitlerinin Caco-2 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

	Metanol ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)		Aseton ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)	
Caco-2	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
Hacıhaliloğlu olgun kayısı	23,44	14,18	35,79	29,47
Hasanbey olgun kayısı	39,99	31,90	58,48	32,90
Kabaası olgun kayısı	24,45	29,03	44,16	33,43
Soğancı olgun kayısı	36,14	29,28	43,20	32,90

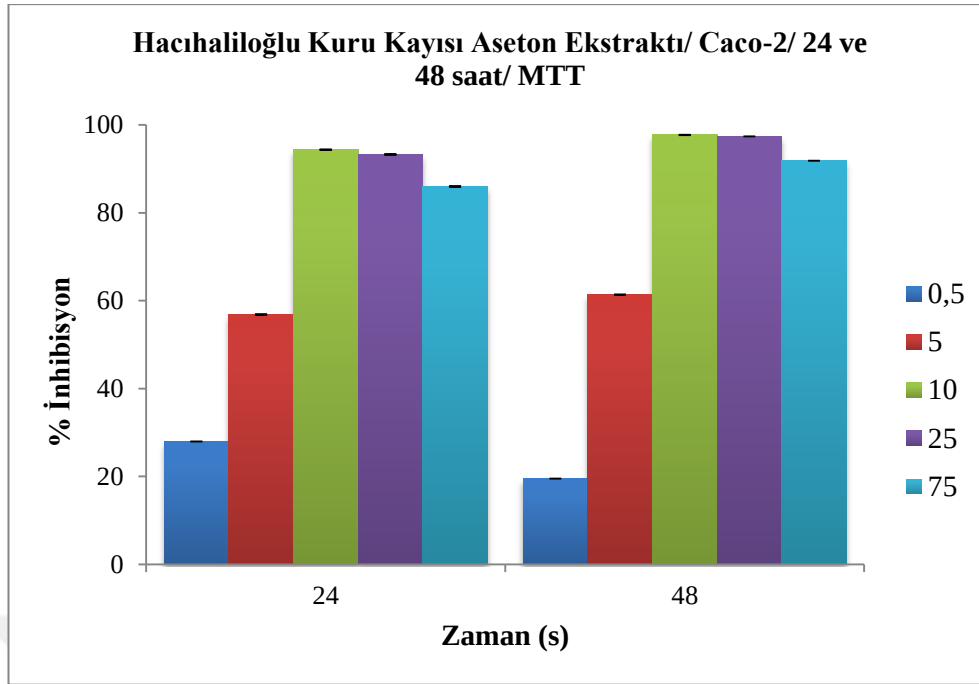
4.1.5. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin MTT testi sonuçları

4.1.5.1. Hacıhaliloğlu kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hacıhaliloğlu kuru kayısı metanol ve aseton ekstraktlarına ait farklı konsantrasyonlardaki çözeltiler ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'de verilmiştir.



Şekil 4.17. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.18. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.11. Hacıhaliloğlu kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

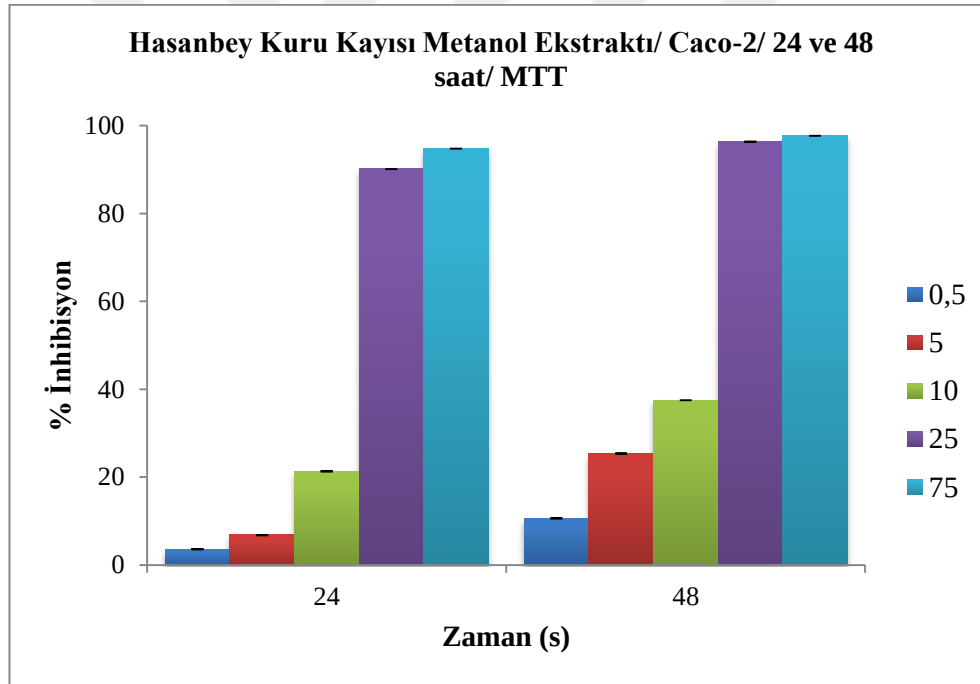
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	-0,39	11,64	30,13	75,75	95,43
		$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$
	48 saat	2,45	11,84	41,52	86,13	98,25
		$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	27,96	56,87	94,37	93,29	86,00
		$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	48 saat	19,48	61,37	97,71	97,38	91,89
		$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.11'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. 24 ve 48 saatlik metanol ekstraktı uygulamasında; tüm uygulama

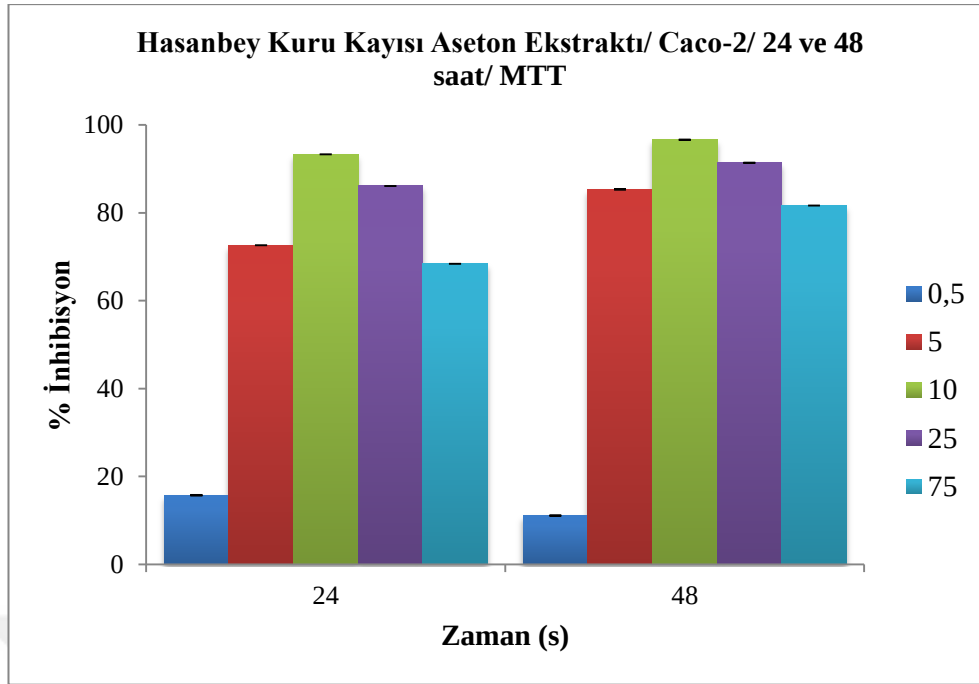
gruplarında konsantrasyon artışı ile birlikte hücre büyüme inhibisyonunda bir artış görülmüştür. Hacıhaliloğlu kuru kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerindeki en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %95,43 ve %98,25'lik bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir (Tablo 4.11). Ayrıca 25 mg/mL ve altındaki konsantrasyonlarla yapılan ekstrakt uygulamalarına göre aseton ekstraktının, metanol ekstraktından daha etkili bir ekstrakt olduğu görülmüştür.

4.1.5.2. Hasanbey kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hasanbey kuru kayısı metanol ve aseton ekstraktlarına ait farklı konsantrasyonlardaki çözeltiler ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.19 ve Şekil 4.20'de verilmiştir.



Şekil 4.19. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.20. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.12. Hasanbey kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

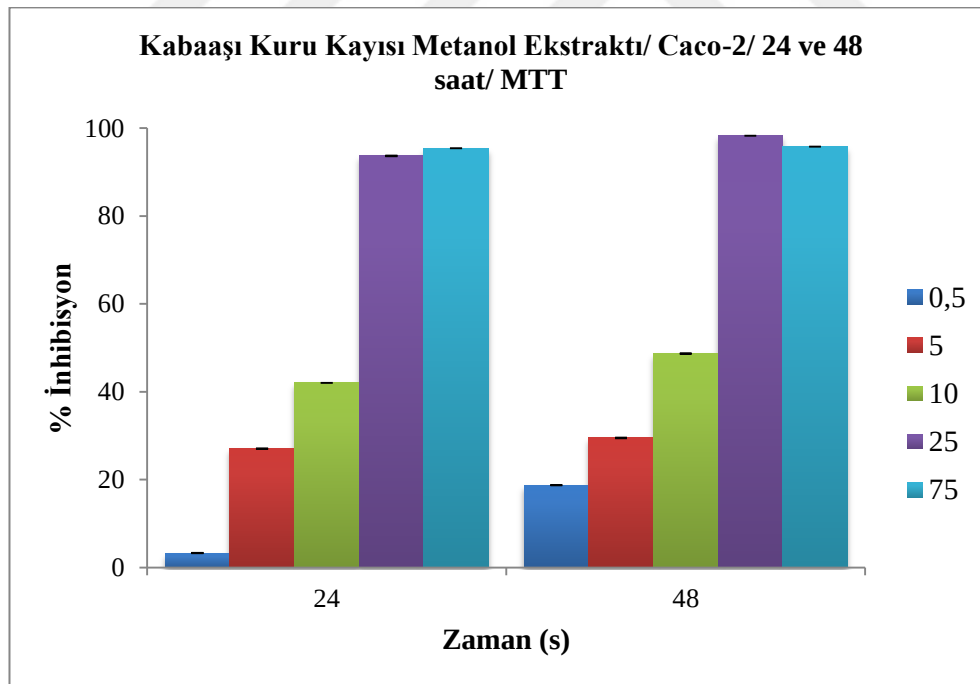
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	3,56	6,80	21,30	90,12	94,77
		$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,08$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$
	48 saat	10,58	25,35	37,51	96,37	97,69
		$\pm 0,08$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	15,70	72,62	93,35	86,10	68,40
		$\pm 0,05$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	48 saat	11,10	85,34	96,64	91,39	81,67
		$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.12’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hasanbey kuru kayısı meyvesinden elde edilen metanol ekstraktlarının

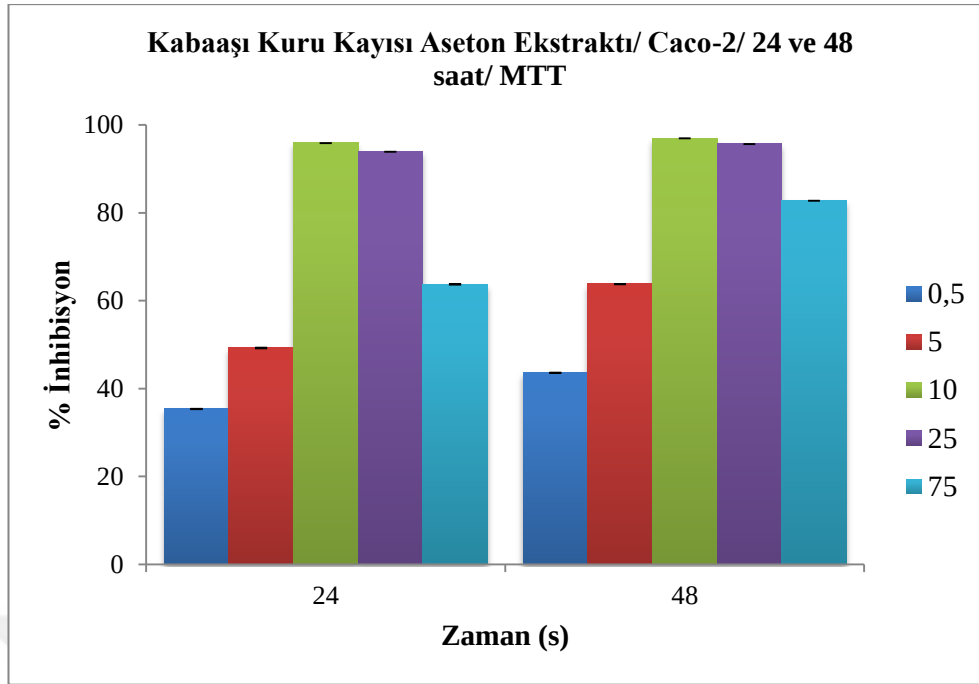
zamana ve konsantrasyon artışına bağlı olarak Caco-2 hücreleri üzerinde büyüme inhibisyonunu artırma yönünde etki ettiği görülmüştür (Şekil 4.19, Şekil 4.20 ve Tablo 4.12). Hasanbey kuru kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerindeki en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %94,77 ve %97,69'luk bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir (Tablo 4.12). Hasanbey kuru kayısı aseton ekstraktının 5 mg/mL gibi oldukça düşük konsantrasyona sahip çözeltisinin hem 24 (%72,62) hem de 48 saat (%85,34) boyunca hücreler ile muamelesi sonunda hücrelerin yarısından fazlasını öldürdüğü görülmüştür. 0,5; 5 ve 10 mg/mL uygulama gruplarının sonuçlarına göre de aseton ekstraktının, metanol ekstraktından daha etkili bir ekstrakt olduğu görülmüştür.

4.1.5.3. Kabaş kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Kabaş kuru kayısı metanol ve aseton ekstraktlarına ait farklı konsantrasyonlardaki çözeltiler ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.21 ve Şekil 4.22'de verilmiştir.



Şekil 4.21. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaş kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.22. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.13. Kabaaşı kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

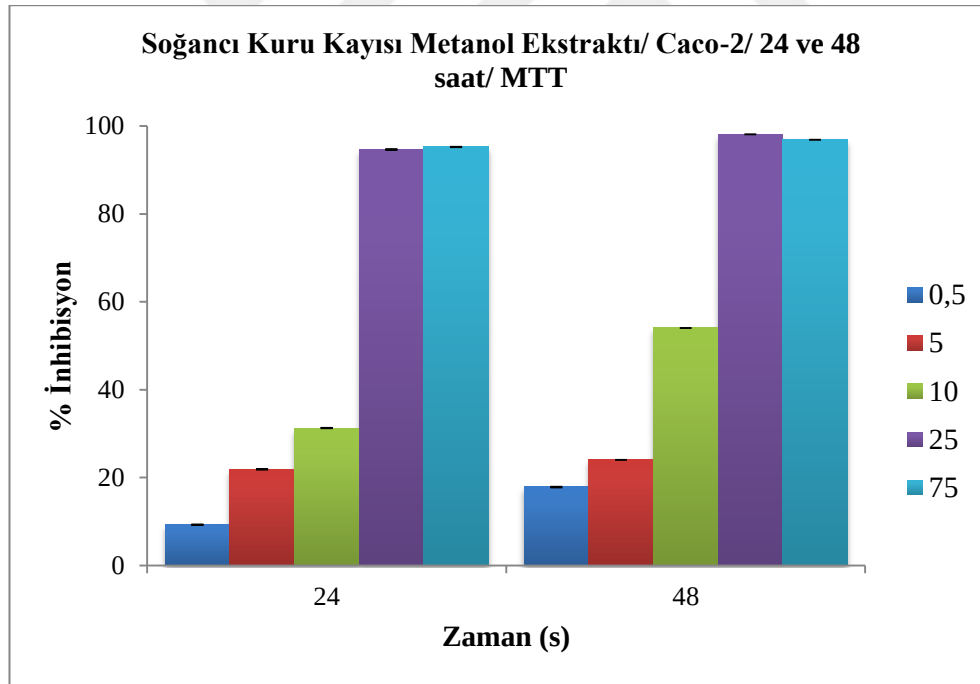
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	3,29	27,03	42,01	93,70	95,42
		$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$
	48 saat	18,72	29,48	48,66	98,29	95,83
		$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	35,35	49,23	95,90	93,93	63,75
		$\pm 0,03$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,07$
	48 saat	43,57	63,79	96,99	95,68	82,77
		$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.13'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kabaaşı kuru kayısı meyvesinin metanol ekstraktına ait tüm uygulama

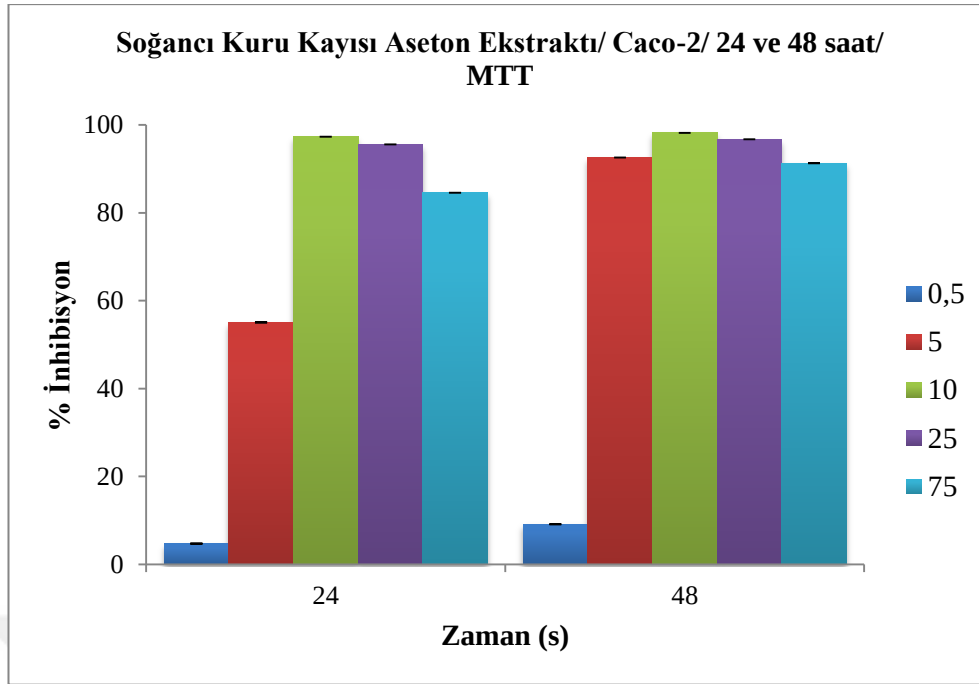
gruplarında 48 saat sonundaki hücre ölümlerinin, 24 saat sonundaki hücre ölümlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.13). Aseton ekstraktına ait uygulama gruplarında 10 mg/mL ve altındaki konsantrasyonlarda hücre ölümlerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak arttığı görülmüştür. Kabaası kuru kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerinde 24 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %95,90'lık bir inhibisyonla 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan asetone ekstraktına aittir. 48 saat sonunda ise 25 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktı Caco-2 hücrelerinde %98,29'luk bir inhibisyonla en yüksek büyüme inhibisyonuna sahiptir.

4.1.5.4. Soğancı kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Soğancı kuru kayısı metanol ve asetone ekstraktlarına ait farklı konsantrasyonlardaki çözeltiler ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.23 ve Şekil 4.24'de verilmiştir.



Şekil 4.23. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.24. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.14. Soğancı kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	9,24	21,87	31,24	94,67	95,26
		$\pm 0,06$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
	48 saat	17,83	24,02	54,04	98,12	96,92
		$\pm 0,06$	$\pm 0,01$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	4,68	55,08	97,36	95,58	84,58
		$\pm 0,06$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,03$
	48 saat	9,12	92,60	98,21	96,72	91,34
		$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca Caco-2 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.14'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Metanol ekstraktına ait tüm uygulama gruplarının % inhibisyon değerleri

zamana bağılı olarak artış göstermiştir. 5 mg/mL aseton ekstraktı hem 24 saat (%55,08) hem de 48 saat (%92,60) sonunda hücrelerin yarısından fazlasını öldürerek güçlü bir sitotoksik aktivite göstermiştir. Soğancı kuru kayısı ekstraktları arasında Caco-2 hücrelerindeki en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %97,36 ve %98,21'lik bir inhibisyonla 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir (Tablo 4.14).

4.1.6. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktların Caco-2 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Kuru kayısı çeşitlerinin IC₅₀ değerlerine bakıldığında Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı 24 saat sonunda 3,59 ve 48 saat sonunda 1,95 mg/mL değeriyle en iyi IC₅₀ değerine sahip olmuştur (Tablo 4.15).

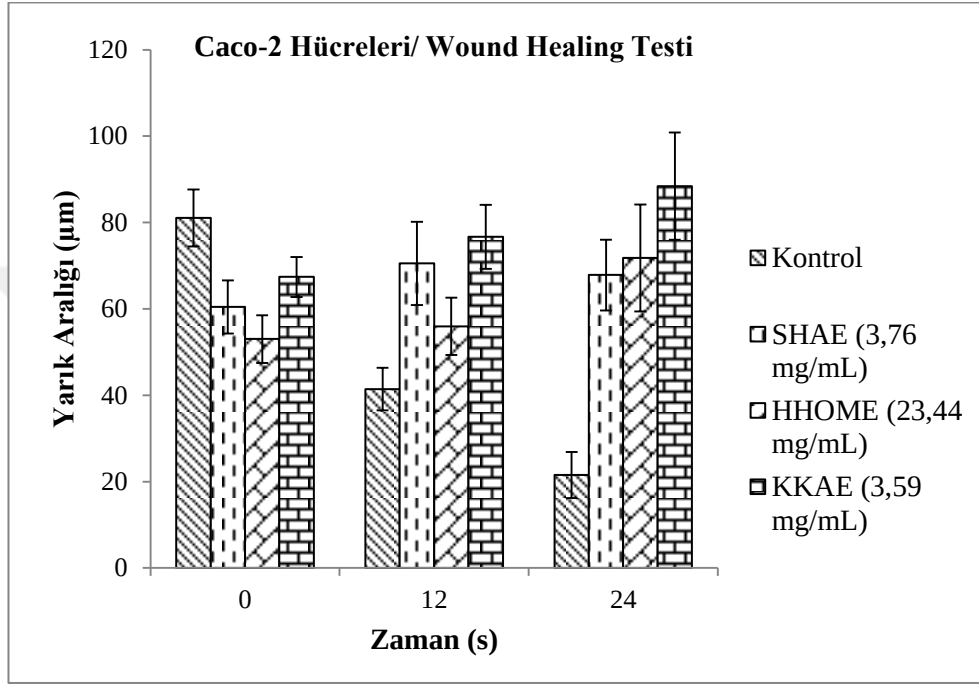
Tablo 4.15. Kuru kayısı çeşitlerinin Caco-2 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Caco-2	Metanol ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)		Aseton ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
Hacıhaliloğlu kuru kayısı	16,75	14,32	3,78	4,01
Hasanbey kuru kayısı	15,37	12,27	3,86	3,55
Kabaası kuru kayısı	12,50	10,49	3,59	1,95
Soğancı kuru kayısı	13,16	10,57	4,92	3,36

4.2. Caco-2 Hücrelerine ait Wound Healing Testi Sonuçları

Çalışmamızda Wound Healing testi, MTT test sonuçlarımızdan elde edilen bir seçilimle belirlenen örnek ve konsantrasyonlarla gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarımıza göre kayısı olgunlaşma aşamalarının kayısı çeşidine göre daha etkin olduğunun tespiti ile ham, olgun ve kuru kayısı meyveleri arasından en düşük IC₅₀ değerlerine sahip ekstraktlar Wound Healing testinde kullanılmıştır. Bu örneklerle 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin, başlangıçta açılan yarıklarının durumu (kapanıp, kapanmadığı) 0., 12. ve 24. saatlerde mikroskopla incelenip görüntüleri alındı ve LCmikro programı kullanılarak analizleri yapıldı.

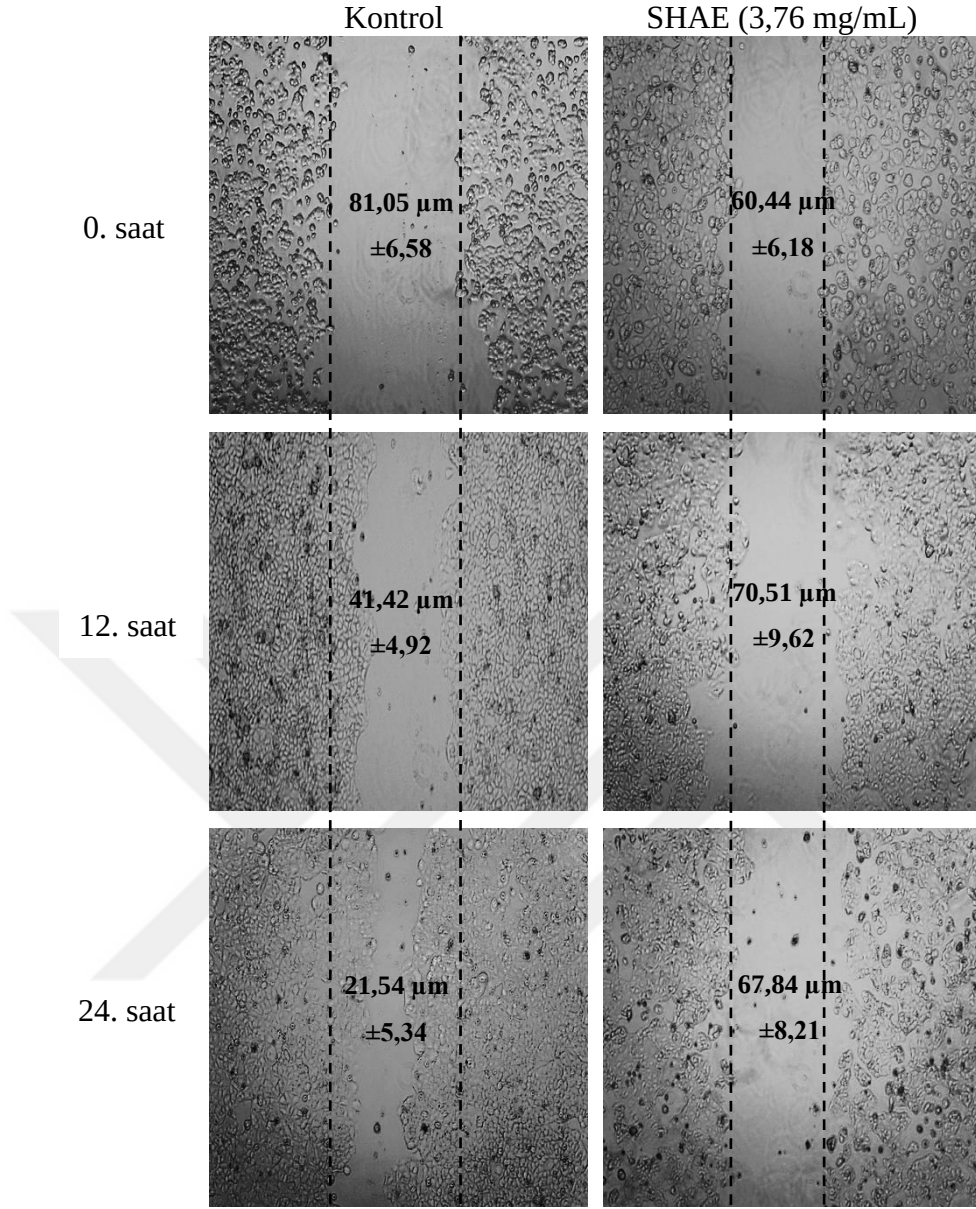
Caco-2 hücreleri ham kayısı çeşitlerinden Soğancı ham kayısı aseton ekstraktı (SHAE), olgun kayısı çeşitlerinden Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı (HHOME) ve kuru kayısı çeşitlerinden Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktının (KKAE) sırasıyla 3,76; 23,44 ve 3,59 mg/mL konsantrasyondaki çözeltileri ile muamele edilmiş ve 0., 12. ve 24. saatlerdeki yarık aralıklarına ait grafik Şekil 4.25’de verilmiştir.



Şekil 4.25. Kontrol grubu ve SHAE, HHOME ve KKAE uygulanan Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki yarık aralıklarına ait grafik

4.2.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları

Soğancı ham kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 3,76 mg/mL konsantrasyonu ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde alınan görüntüleri Şekil 4.26’da verilmiştir.



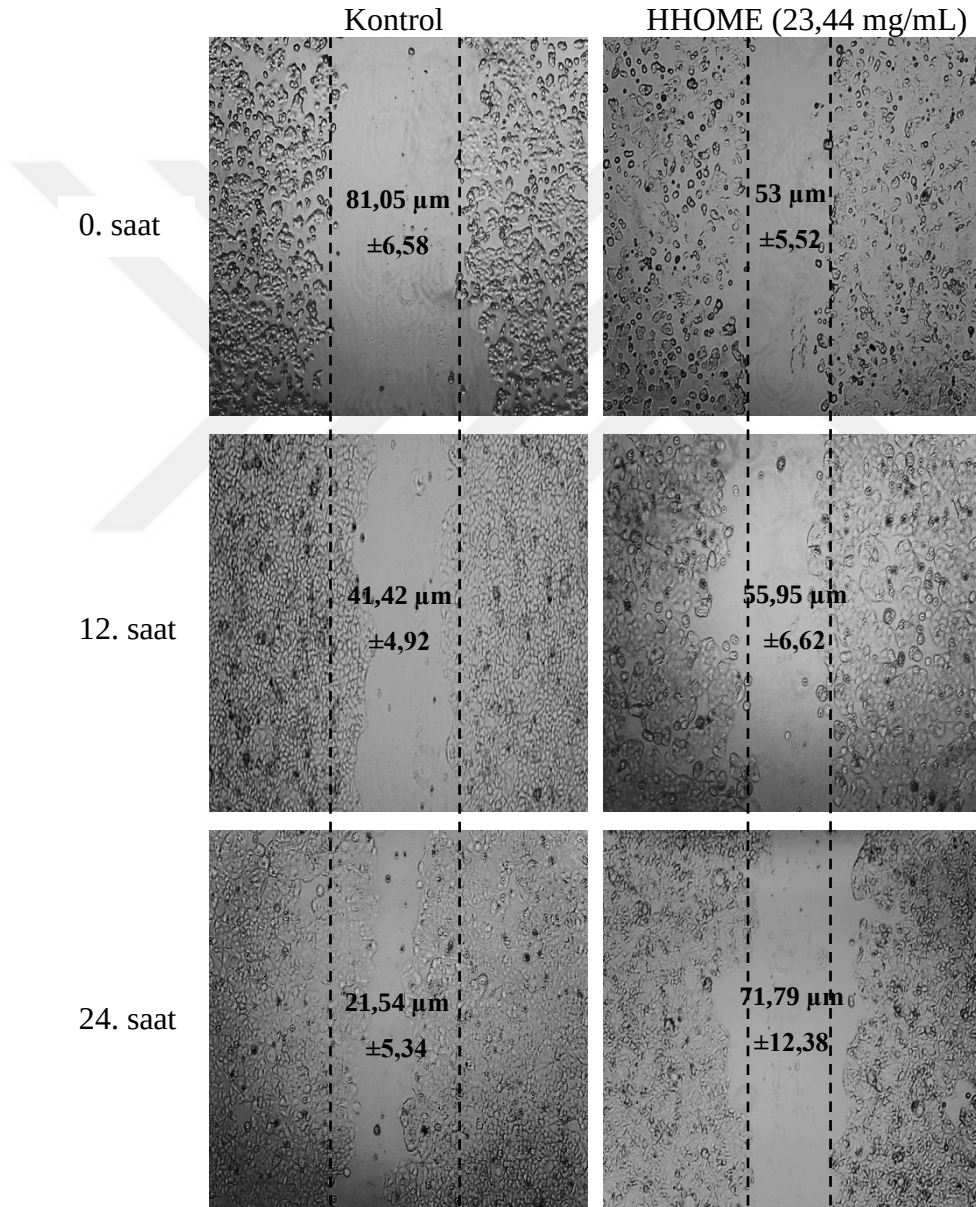
Şekil 4.26. Kontrol grubu ve Soğancı ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri

3,76 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde Wound Healing görüntüleri alındı. Kontrol grubunun yarık aralığı 0. saatte 81,05 μm iken 24. saatte yarık aralığı hücrelerin çoğalması ile kapanarak 21,54 μm olarak ölçüldü. Ham kayısı ile muamele edilen hücrelerde ise yarık aralığı başlangıçta 60,44 μm iken 24. saat sonunda hem hücre ölümleri nedeniyle hem de hücrelerin çoğalma hızı düştüğünden yarık aralığı açılarak 67,84 μm 'ye yükseldi. Kontrol grubunun yarık aralığının 24. saatte %73,42 kapandığı, 3,76 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı

ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen hücrelerin yarık aralığının ise %12,24 açıldığı tespit edildi.

4.2.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları

Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin metanol ekstraktının 23,44 mg/mL konsantrasyonu ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde alınan görüntüleri Şekil 4.27’de verilmiştir.

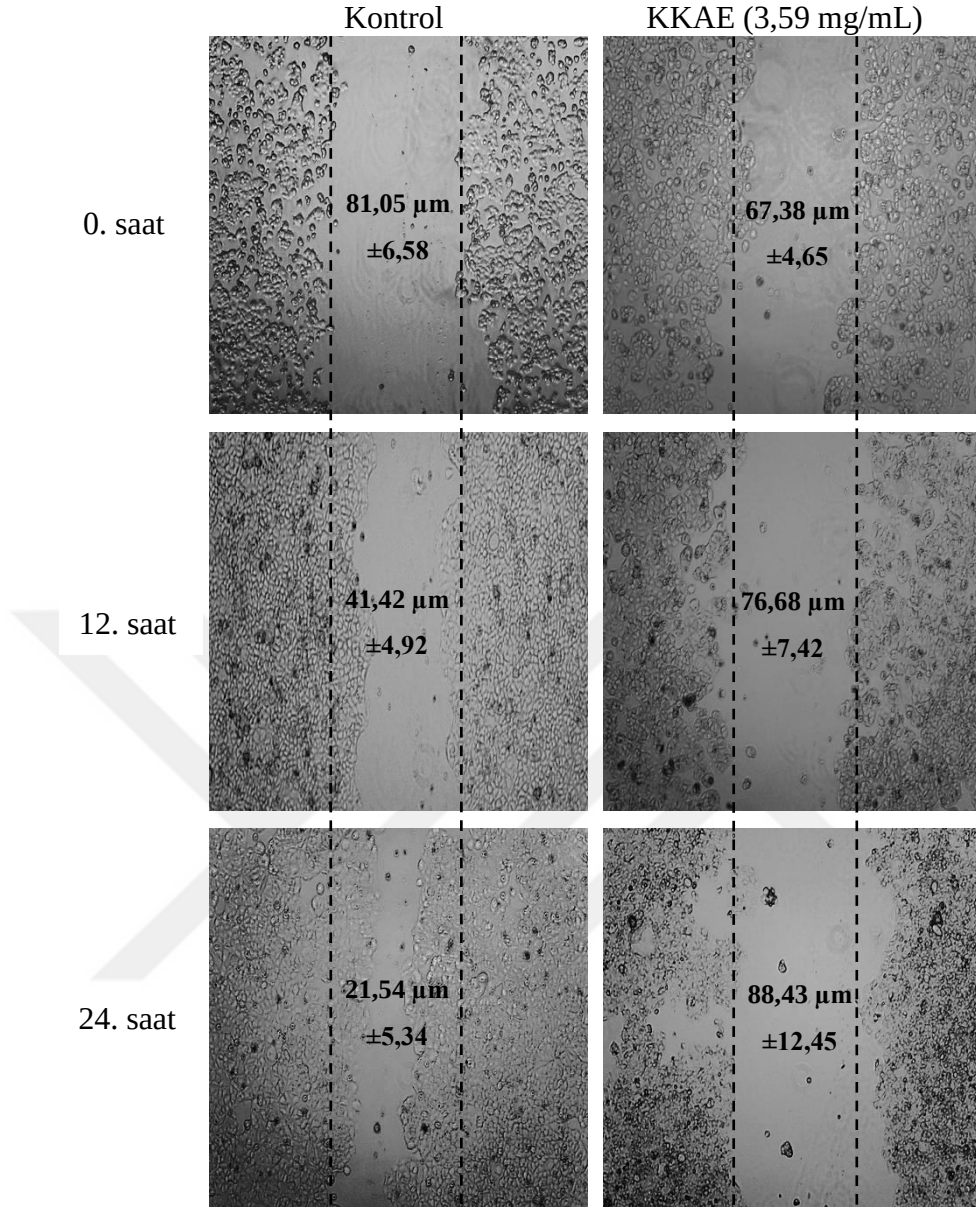


Şekil 4.27. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri

23,44 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı ile 24 saat muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde Wound Healing görüntüleri alındı. Olgun kayısı ile muamele edilen hücrelerde yarık aralığı başlangıçta 53 μm iken 24. saat sonunda hem hücre ölümleri nedeniyle hem de hücrelerin çoğalma hızı düştüğünden yarık aralığı açılarak 71,79 μm 'ye yükseldi. Kontrol grubunun yarık aralığının 24. saatte %73,42 kapandığı, 23,44 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı ile muamele edilen hücrelerin yarık aralığının ise %35,45 açıldığı tespit edildi.

4.2.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları

Kabaaşı kuru kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 3,59 mg/mL'si ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde alınan görüntüleri Şekil 4.28'de verilmiştir.



Şekil 4.28. Kontrol grubu ve Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri

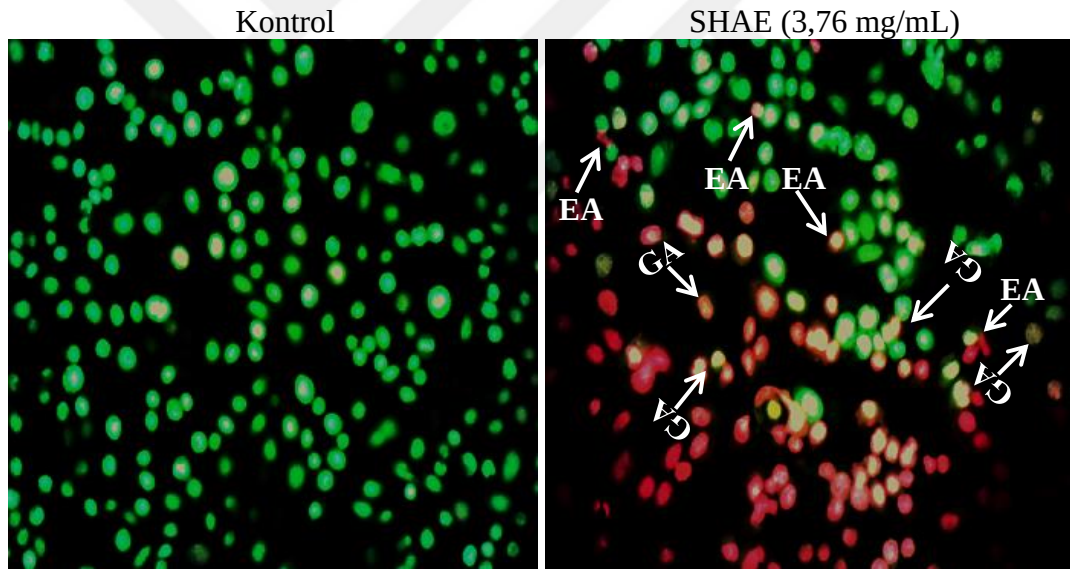
3,59 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen Caco-2 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde Wound Healing görüntüleri alındı. Kuru kayısı ile muamele edilen hücrelerde yarık aralığı başlangıçta 67,38 µm iken 24. saat sonunda hem hücre ölümleri nedeniyle hem de hücrelerin çoğalma hızı düştüğünden yarık aralığı açılarak 88,43 µm'ye yükseldi. Kontrol grubunun yarık aralığının 24. saatte %73,42 kapandığı, 3,59 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen hücrelerin ise yarık aralığının %23,8 açıldığı tespit edildi.

4.3. Caco-2 Hücrelerine ait AO/EB Boyama Testi Sonuçları

Ham, olgun ve kuru kayısı meyveleri arasından IC_{50} değerlerine göre seçilen belirli konsantrasyona sahip ekstraktlar ile 24 saat muamele edilen Caco-2 hücrelerinin, akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu floresan mikroskopla morfolojik olarak incelenip görüntüleri alındı.

4.3.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları

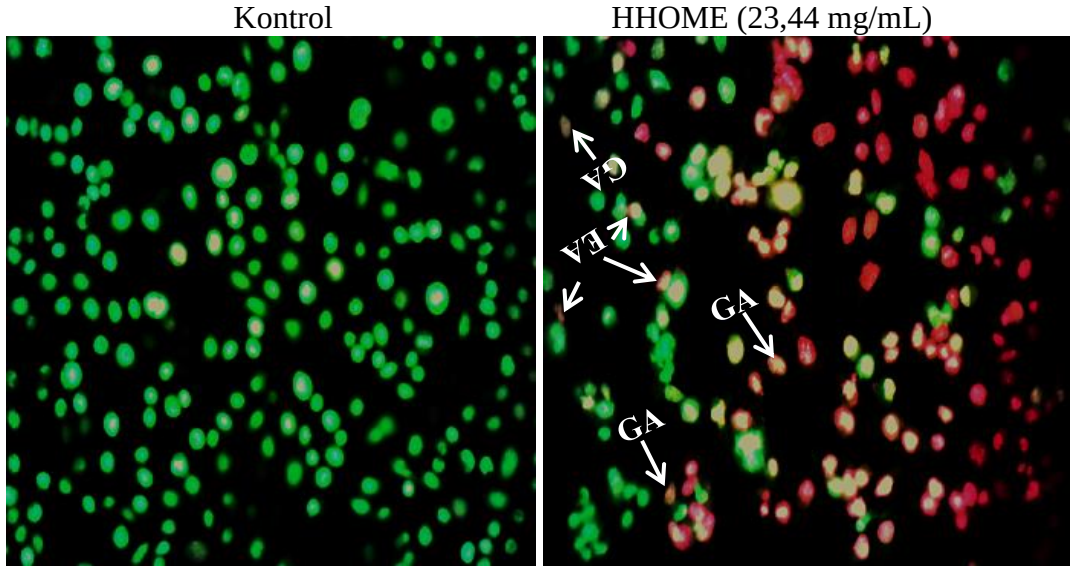
Soğancı ham kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 3,76 mg/mL konsantrasyonu ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu alınan floresan görüntüleri ile erken apoptotik (EA) ve geç apoptotik (GA) hücreler Şekil 4.29'da gösterilmiştir.



Şekil 4.29. Kontrol grubu ve Soğancı ham kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri

4.3.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları

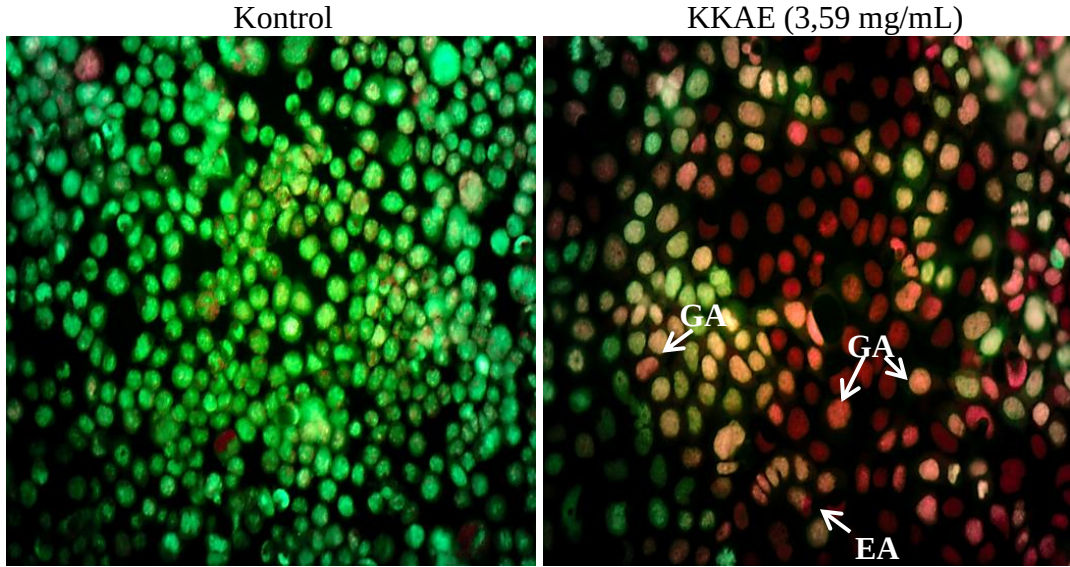
Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin metanol ekstraktının 23,44 mg/mL konsantrasyonu ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu alınan floresan görüntüleri ile erken apoptotik ve geç apoptotik hücreler Şekil 4.30'da gösterilmiştir.



Şekil 4.30. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri

4.3.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın Caco-2 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları

Kabaaşı kuru kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 3,59 mg/mL konsantrasyona sahip çözeltisi ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu alınan floresan görüntüleri ile erken apoptotik ve geç apoptotik hücreler Şekil 4.31’de verilmiştir.



Şekil 4.31. Kontrol grubu ve Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen Caco-2 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri

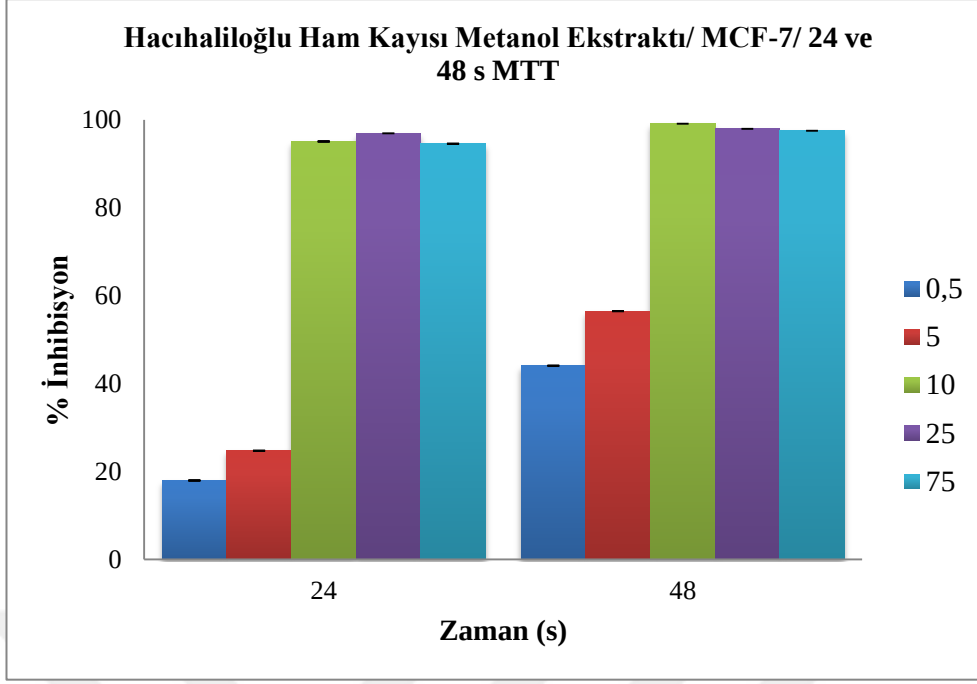
4.4. MCF-7 Hücrelerine ait MTT Testi Sonuçları

Dört farklı kayısı çeşidinin ham, olgun ve kuru hallerine ait metanol ve aseton ekstraktlarının beş farklı konsantrasyona sahip çözeltileri (0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL) MCF-7 hücreleri ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilmiş ve spektrofotometrik olarak absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbanslar yardımıyla MCF-7 hücrelerine ait % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Hücre proliferasyonunda meydana gelen inhibisyon MTT testi ile belirlenmiştir.

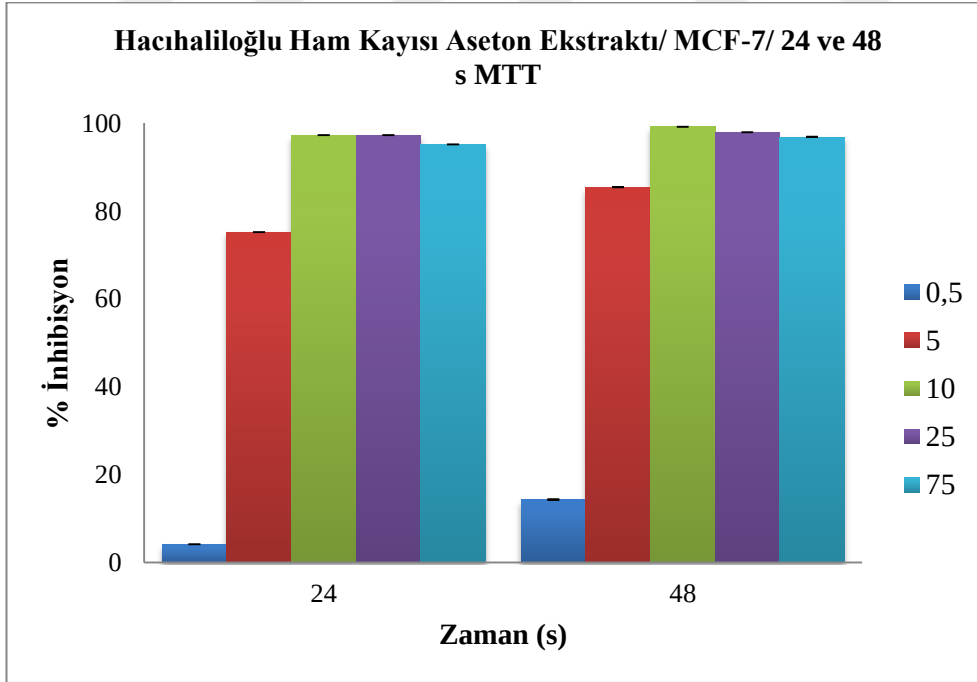
4.4.1. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin MTT testi sonuçları

4.4.1.1. Hacihaliloğlu ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hacihaliloğlu ham kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.32 ve Şekil 4.33’de verilmiştir.



Şekil 4.32. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.33. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

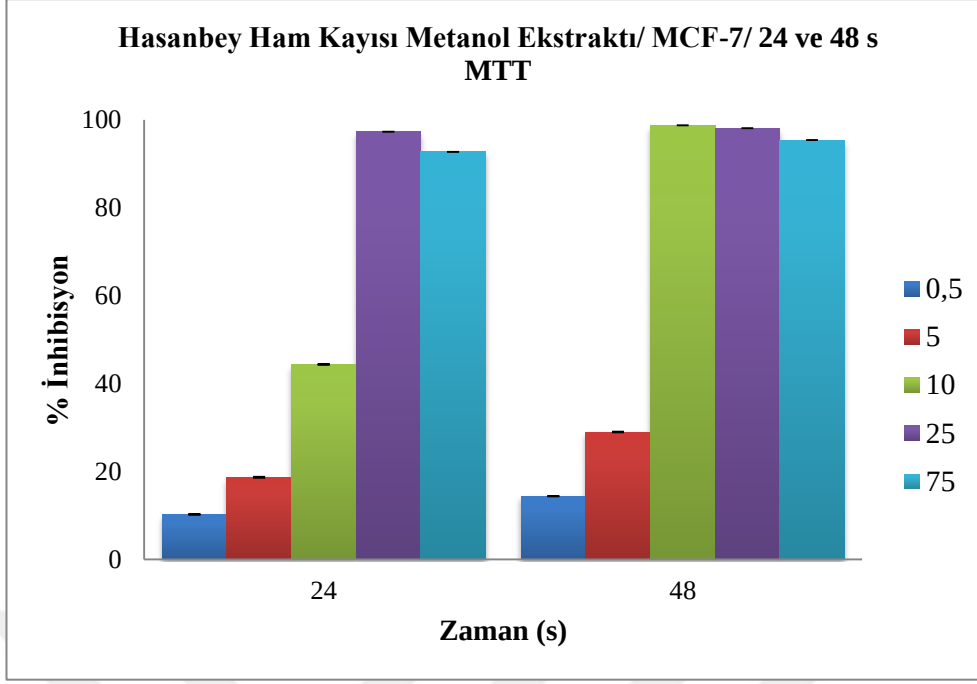
Tablo 4.16. Hacıhaliloğlu ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	17,93	24,69	95,09	96,94	94,63
		$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$
	48 saat	44,05	56,48	99,15	97,96	97,54
		$\pm 0,10$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	4,10	75,19	97,26	97,29	95,17
		$\pm 0,01$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	48 saat	14,29	85,44	99,19	97,92	96,85
		$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$

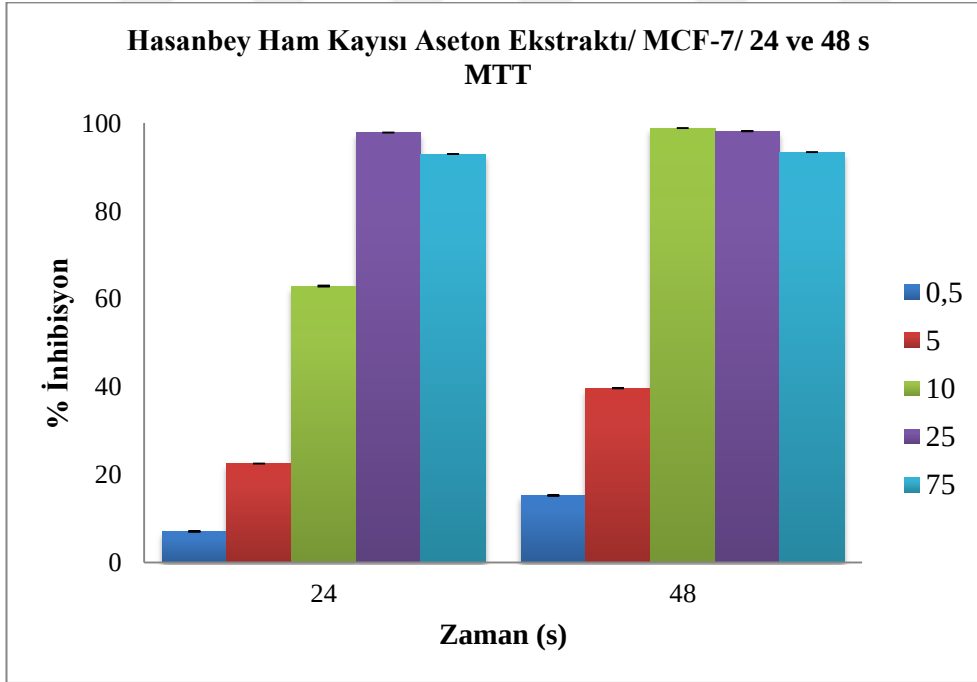
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.16’da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hacıhaliloğlu ham kayısı meyvesinin 10 mg/mL konsantrasyona sahip hem metanol hem de asetone ekstraktı 24. ve 48. saatlerde neredeyse hücrelerin tamamını öldürmüştür. 24 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %97,29’luk bir inhibisyonla 25 mg/mL konsantrasyona sahip olan asetone ekstraktına aittir. 48 saat sonunda ise 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan asetone ekstraktı Caco-2 hücrelerinde %99,19’luk bir inhibisyonla en yüksek büyüme inhibisyonuna sahiptir.

4.4.1.2. Hasanbey ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hasanbey ham kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve asetone ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.34 ve Şekil 4.35’de verilmiştir.



Şekil 4.34. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.35. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

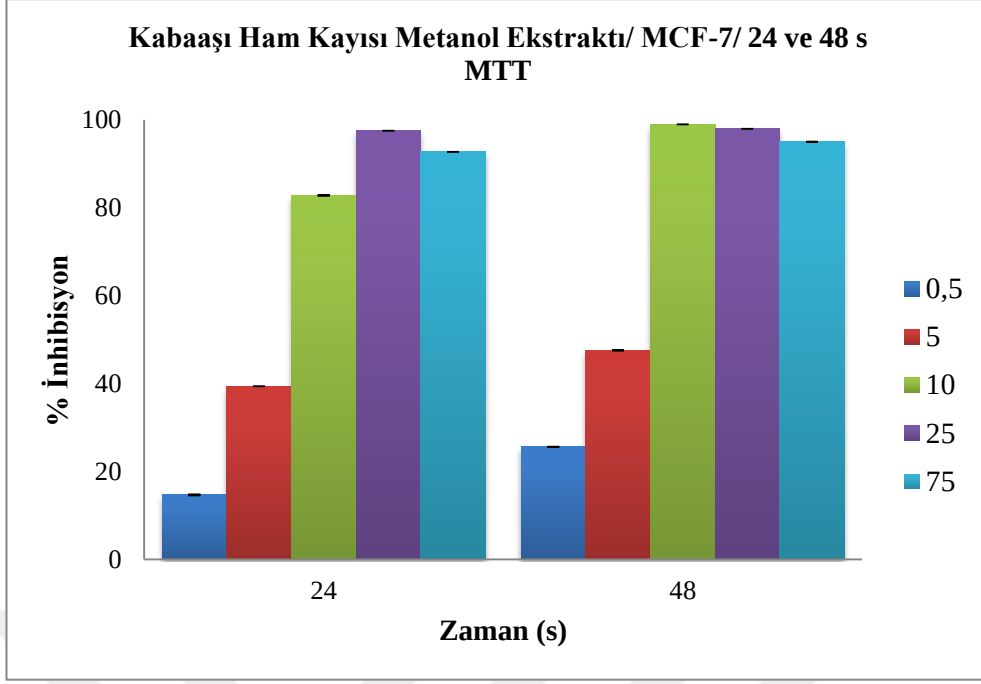
Tablo 4.17. Hasanbey ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	10,23	18,65	44,35	97,31	92,74
		$\pm 0,03$	$\pm 0,09$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 0,03$
	48 saat	14,35	28,95	98,80	98,15	95,42
		$\pm 0,02$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$
Aseton Ekstraktı	24 saat	7,04	22,47	62,89	97,82	92,98
		$\pm 0,06$	$\pm 0,01$	$\pm 0,11$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	48 saat	15,26	39,66	98,89	98,17	93,38
		$\pm 0,10$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$

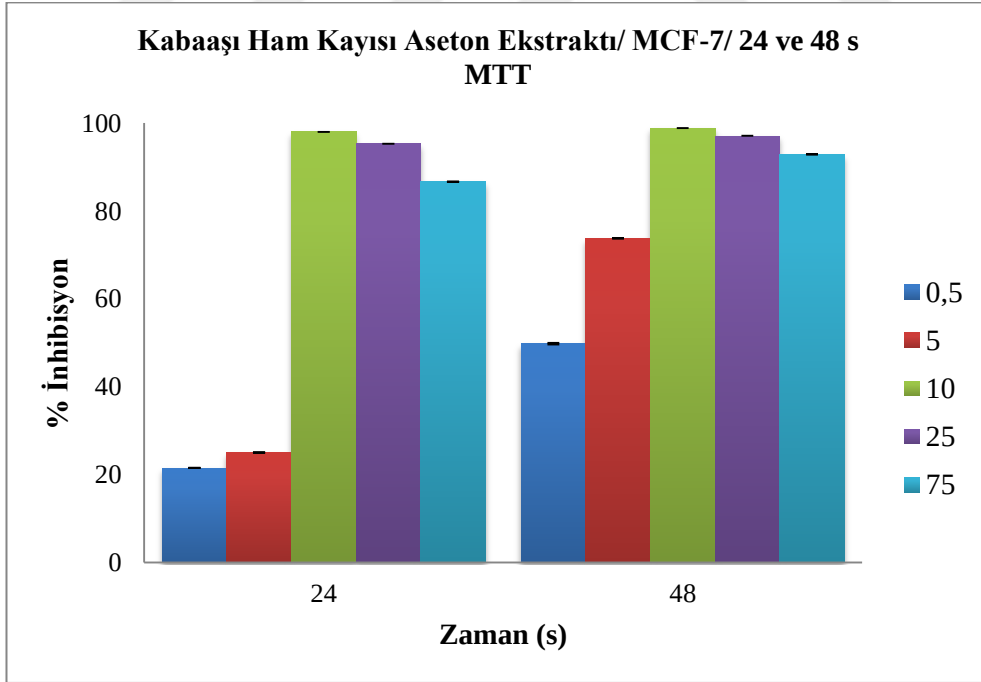
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.17’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hasanbey ham kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saat sonundaki tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir (Tablo 4.17). 24 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %97,82’lik bir inhibisyonla 25 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir. En yüksek sitotoksik aktivite %98,89’luk bir inhibisyonla 48 saatte neredeyse hücrelerin tamamını öldüren 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir.

4.4.1.3. Kabaş ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Kabaş ham kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.36 ve Şekil 4.37’de verilmiştir.



Şekil 4.36. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.37. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

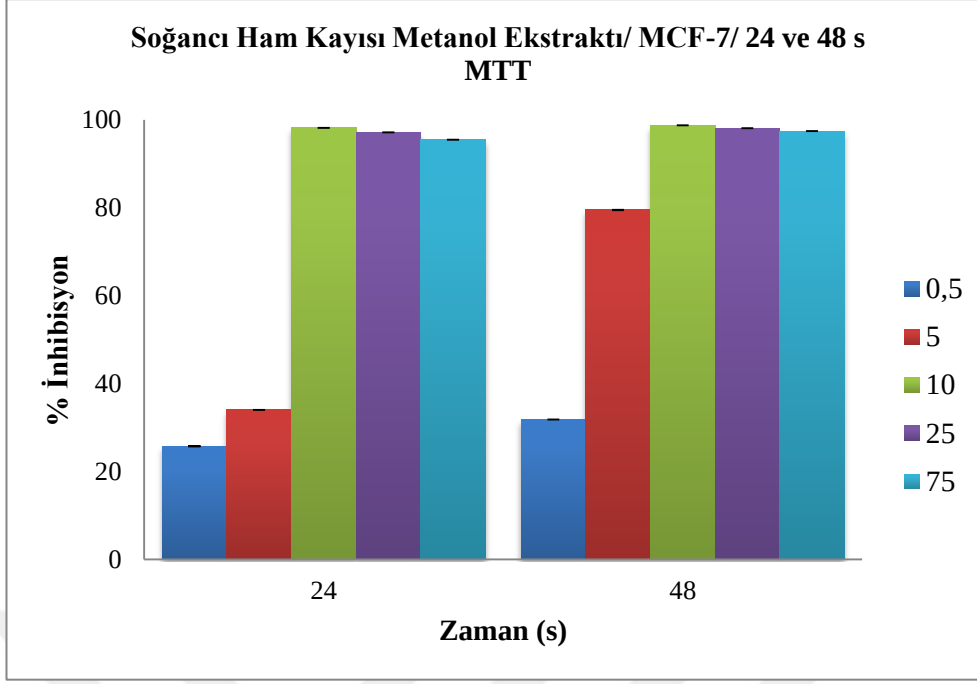
Tablo 4.18. Kabaası ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	14,64	39,39	82,82	97,52	92,76
		$\pm 0,12$	$\pm 0,01$	$\pm 0,06$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	48 saat	25,58	47,58	99,00	97,99	95,04
		$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	21,50	25,00	98,02	95,31	86,65
		$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,04$
	48 saat	49,77	73,75	98,87	97,09	92,88
		$\pm 0,18$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,05$

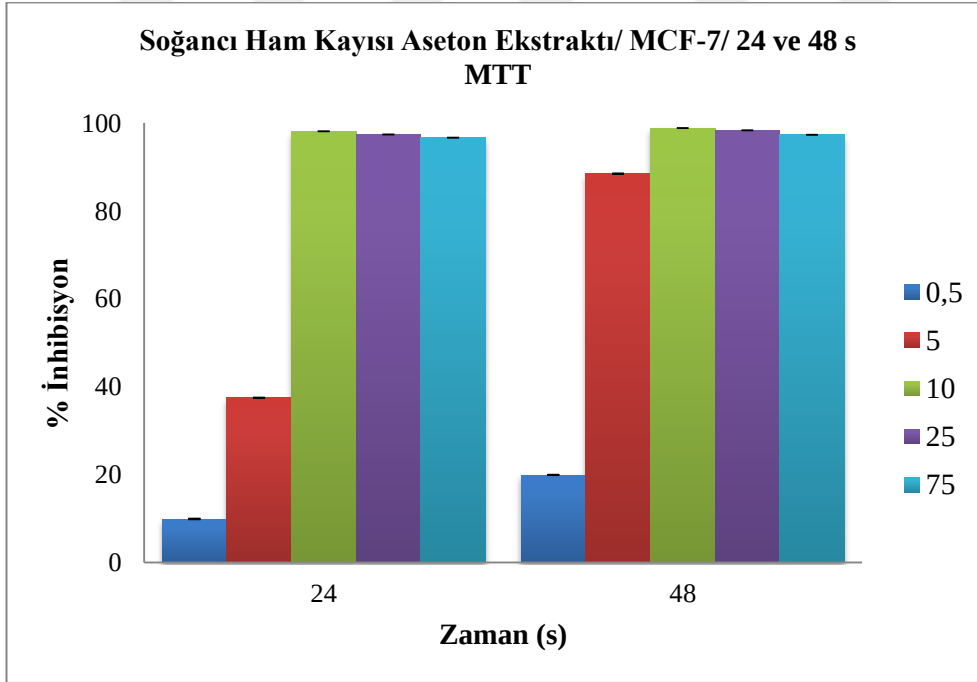
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.18’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kabaası ham kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saat sonundaki tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir (Tablo 4.18). 24 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %98,02’lik bir inhibisyonla 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir. En yüksek sitotoksik aktivite %99’luk bir inhibisyonla 48 saatte neredeyse hücrelerin tamamını öldüren 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.4.1.4. Soğancı ham kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Soğancı ham kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.38 ve Şekil 4.39’da verilmiştir.



Şekil 4.38. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.39. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.19. Soğancı ham kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	25,72	34,00	98,22	97,19	95,51
		$\pm 0,06$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	48 saat	31,82	79,53	98,76	98,16	97,49
		$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	9,89	37,46	98,12	97,44	96,67
		$\pm 0,06$	$\pm 0,06$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	48 saat	19,91	88,47	98,90	98,37	97,34
		$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.19'da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. 48. saatte Soğancı ham kayısı meyvesine ait ekstraktların her ikisi de 5 mg/mL ve üzeri tüm konsantrasyonlarda oldukça yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir. Soğancı ham kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saat sonundaki tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir (Tablo 4.19). 24 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %98,22'lik bir inhibisyonla 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir. En yüksek sitotoksik aktivite %98,90'lık bir inhibisyonla 48 saatte neredeyse hücrelerin tamamını öldüren 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir.

4.4.2. Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktların MCF-7 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Ham kayısı çeşitlerinin IC₅₀ değerlerine bakıldığında, 24 saat sonunda Hacihaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı 4,26 ve 48 saat sonunda ise Kabaaşı ham kayısı aseton ekstraktı 0,50 mg/mL değeriyle en iyi IC₅₀ değerine sahip olmuştur (Tablo 4.20).

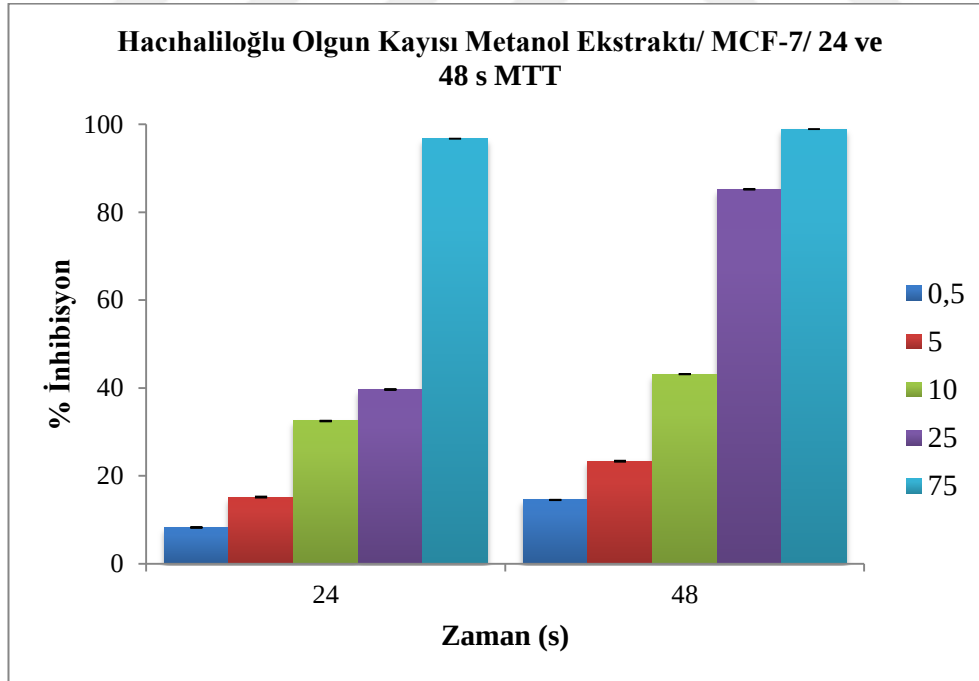
Tablo 4.20. Ham kayısı çeşitlerinin MCF-7 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

	Metanol ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)		Aseton ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)	
MCF-7	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
Hacıhaliloğlu ham kayısı	7,52	2,34	4,26	3,32
Hasanbey ham kayısı	12,13	5,46	10,78	5,02
Kabaaşı ham kayısı	7,46	4,22	5,39	0,50
Soğancı ham kayısı	4,82	2,30	5,33	2,84

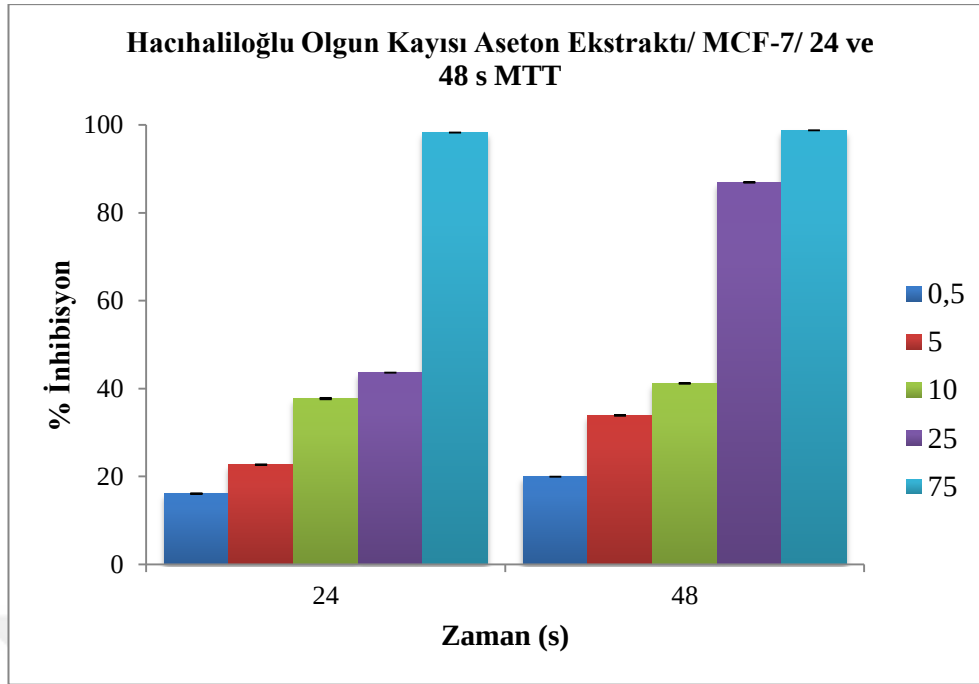
4.4.3. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin MTT testi sonuçları

4.4.3.1. Hacıhaliloğlu olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.40 ve Şekil 4.41’de verilmiştir.



Şekil 4.40. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.41. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.21. Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

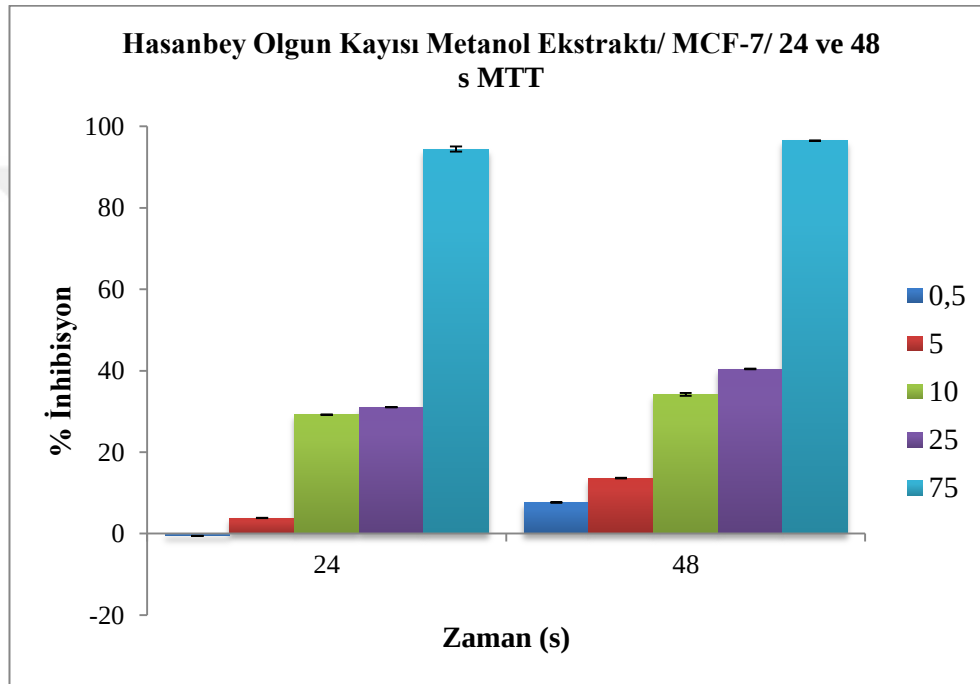
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	8,22	15,14	32,48	39,66	96,76
		$\pm 0,06$	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$
	48 saat	14,51	23,35	43,12	85,21	98,92
		$\pm 0,03$	$\pm 0,11$	$\pm 0,03$	$\pm 0,08$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	16,07	22,67	37,72	43,63	98,30
		$\pm 0,08$	$\pm 0,06$	$\pm 0,15$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$
	48 saat	19,95	33,88	41,18	86,95	98,77
		$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.21’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. 24 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu %98,30’luk bir

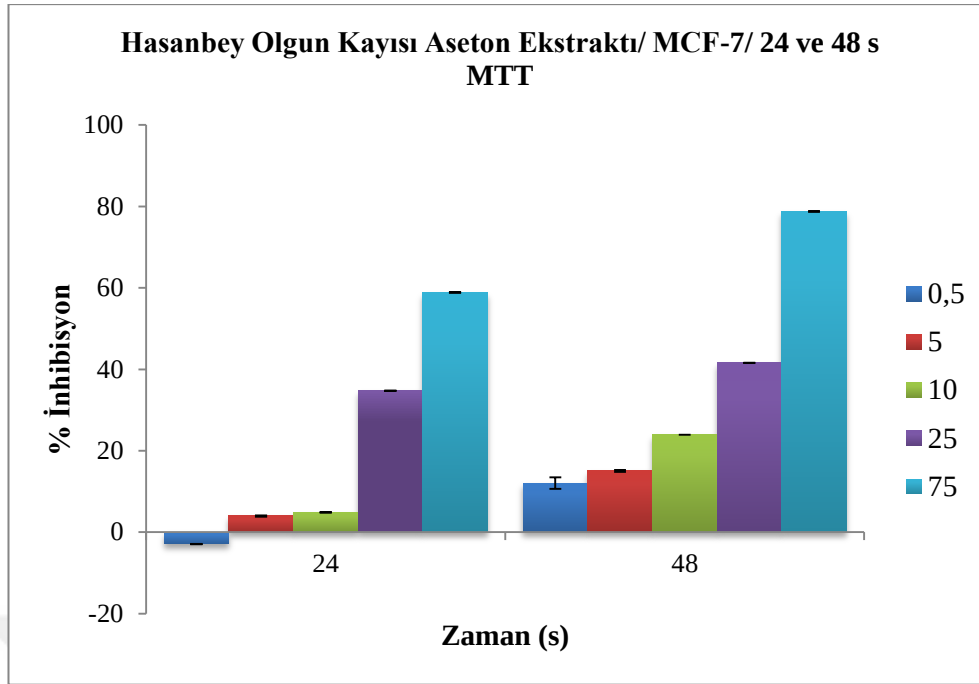
inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir. 48. saatte hücrelerin %98,92'sini öldüren 75 mg/mL konsantrasyona sahip metanol ekstraktı en yüksek inhibisyon değerine sahiptir.

4.4.3.2. Hasanbey olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hasanbey olgun kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.42 ve Şekil 4.43'de verilmiştir.



Şekil 4.42. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.43. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.22. Hasanbey olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

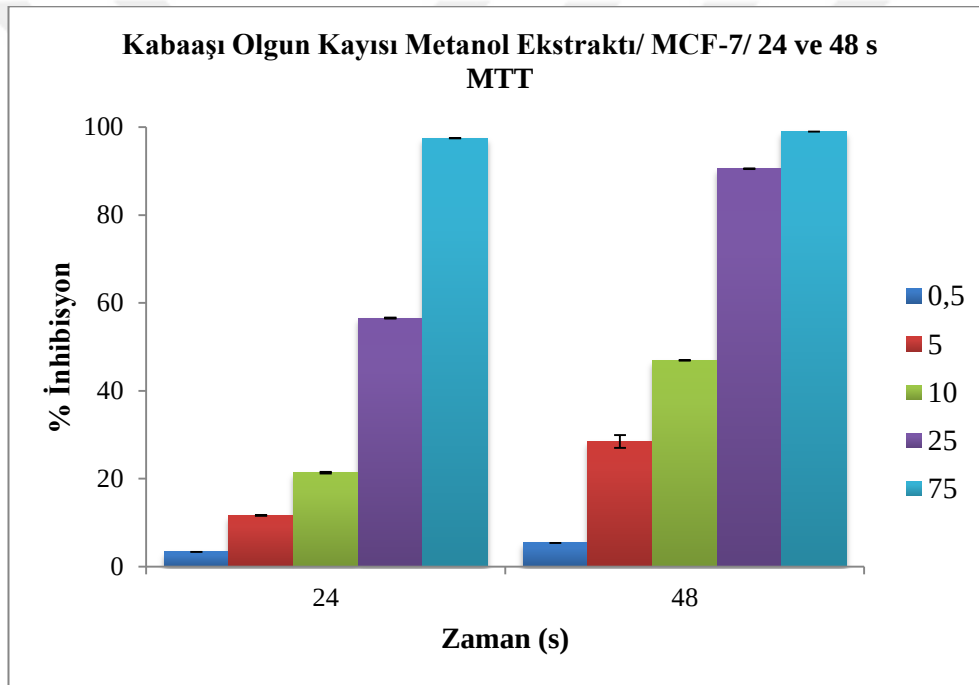
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	-0,54	3,84	29,17	31,04	94,43
		$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,09$	$\pm 0,04$	$\pm 0,64$
	48 saat	7,65	13,60	34,18	40,45	96,50
		$\pm 0,08$	$\pm 0,07$	$\pm 0,34$	$\pm 0,09$	$\pm 0,05$
Aseton Ekstraktı	24 saat	-2,90	3,99	4,87	34,76	58,85
		$\pm 0,02$	$\pm 0,17$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,03$
	48 saat	12,07	15,05	23,93	41,60	78,75
		$\pm 1,45$	$\pm 0,24$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.22’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hasanbey olgun kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saat

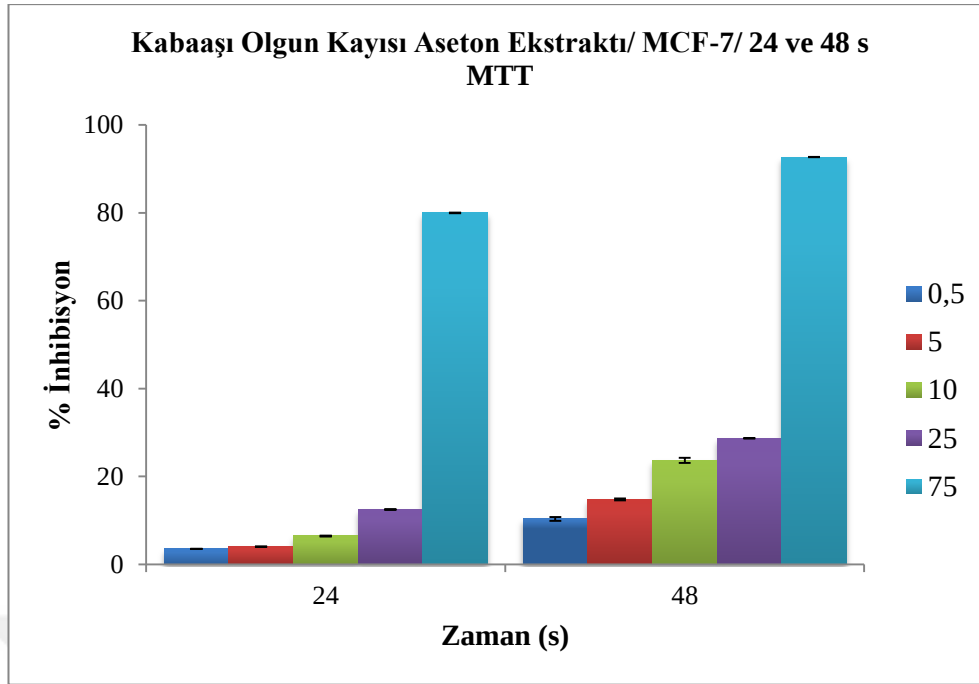
sonundaki tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir. Aynı zamanda her iki ekstraktın 24 ve 48 saat sonunda hücre büyüme inhibisyon değerleri konsantrasyona bağlı olarak artış göstermiştir (Tablo 4.22). 24 ve 48 saat sonunda en yüksek büyüme inhibisyonu sırasıyla %94,43 ve %96,50'lik bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.4.3.3. Kabaası olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Kabaası olgun kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.44 ve Şekil 4.45'de verilmiştir.



Şekil 4.44. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.45. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.23. Kabaaşı olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

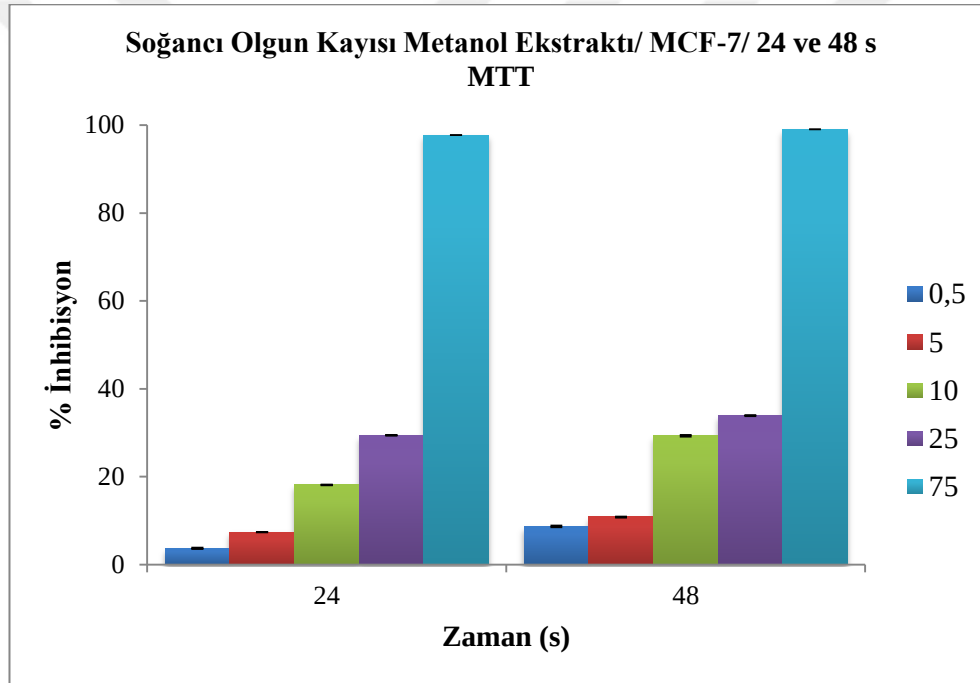
		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	3,31	11,60	21,35	56,55	97,52
		$\pm 0,02$	$\pm 0,07$	$\pm 0,20$	$\pm 0,09$	$\pm 0,01$
	48 saat	5,36	28,48	46,96	90,57	99,04
		$\pm 0,03$	$\pm 1,45$	$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	3,51	4,02	6,43	12,47	80,00
		$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,10$	$\pm 0,06$	$\pm 0,09$
	48 saat	10,32	14,76	23,66	28,67	92,69
		$\pm 0,45$	$\pm 0,21$	$\pm 0,56$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.23'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kabaaşı olgun kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saat sonundaki

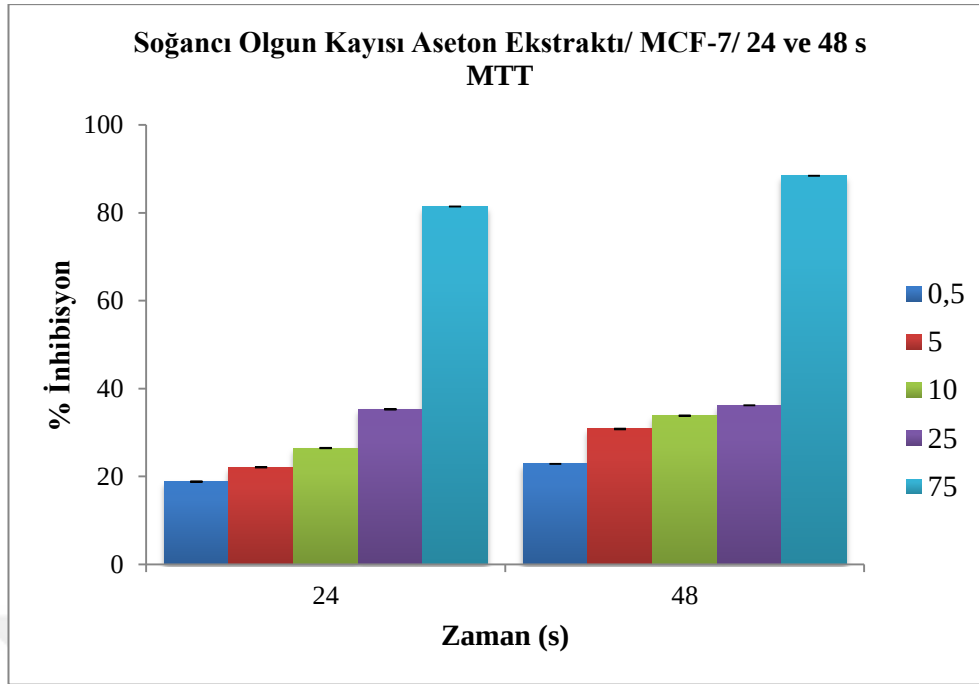
tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir. Aynı zamanda her iki ekstraktın 24 ve 48 saat sonunda hücre büyüme inhibisyon değerleri konsantrasyona bağlı olarak artış göstermiştir (Tablo 4.23). 24 ve 48 saat sonunda en yüksek büyüme inhibisyonu sırasıyla %97,52 ve %99,04'lük bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.4.3.4. Soğancı olgun kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Soğancı olgun kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.46 ve Şekil 4.47'de verilmiştir.



Şekil 4.46. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.47. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı olgun kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.24. Soğancı olgun kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	3,70	7,36	18,12	29,41	97,74
		$\pm 0,13$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
	48 saat	8,70	10,79	29,32	33,87	99,05
		$\pm 0,18$	$\pm 0,09$	$\pm 0,18$	$\pm 0,11$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	18,78	22,08	26,45	35,29	81,47
		$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$
	48 saat	22,85	30,81	33,82	36,18	88,42
		$\pm 0,03$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.24'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Soğancı olgun kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saat sonundaki

tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir. Aynı zamanda her iki ekstraktın 24 ve 48 saat sonunda hücre büyüme inhibisyon değerleri konsantrasyona bağlı olarak da artış göstermiştir (Tablo 4.24). 24 ve 48 saat sonunda en yüksek büyüme inhibisyonu sırasıyla %97,74 ve %99,05’lik bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.4.4. Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktların MCF-7 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Olgun kayısı çeşitlerinin IC₅₀ değerlerine bakıldığında Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı 24 saat sonunda 29,08 ve 48 saat sonunda 16,92 mg/mL değeriyle en iyi IC₅₀ değerine sahip olmuştur (Tablo 4.25).

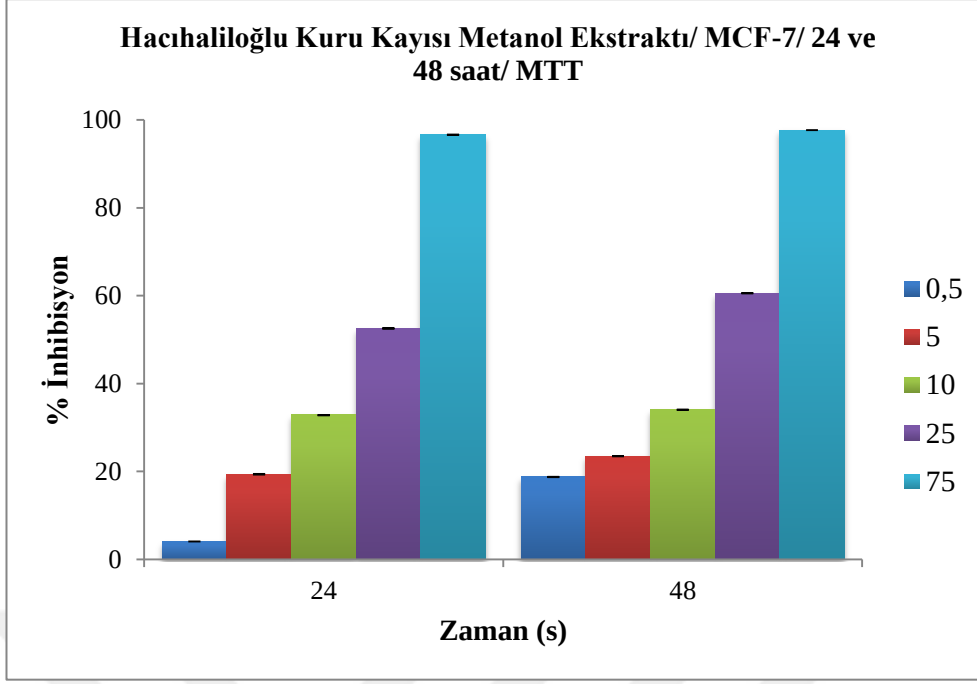
Tablo 4.25. Olgun kayısı çeşitlerinin MCF-7 hücrelerine ait IC₅₀ değerleri

MCF-7	Metanol ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)		Aseton ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
Hacıhaliloğlu olgun kayısı	33,26	20,28	29,08	16,92
Hasanbey olgun kayısı	38,20	33,23	59,67	40,72
Kabaaşı olgun kayısı	32,71	19,37	50,12	37,71
Soğancı olgun kayısı	37,96	34,53	38,74	32,06

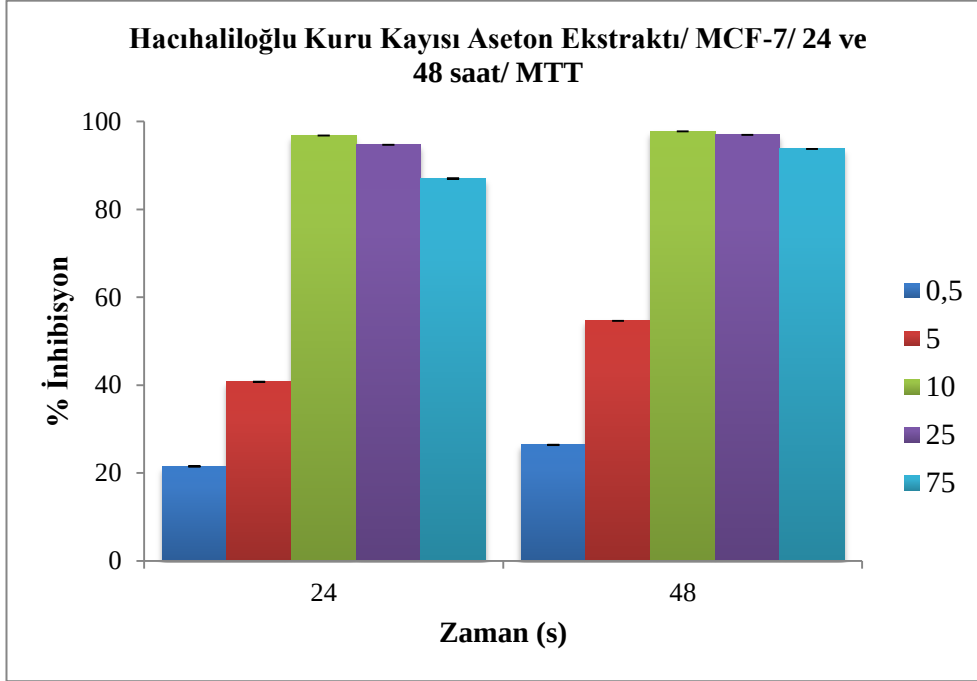
4.4.5. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin MTT testi sonuçları

4.4.5.1. Hacıhaliloğlu kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hacıhaliloğlu kuru kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.48 ve Şekil 4.49’da verilmiştir.



Şekil 4.48. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.49. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

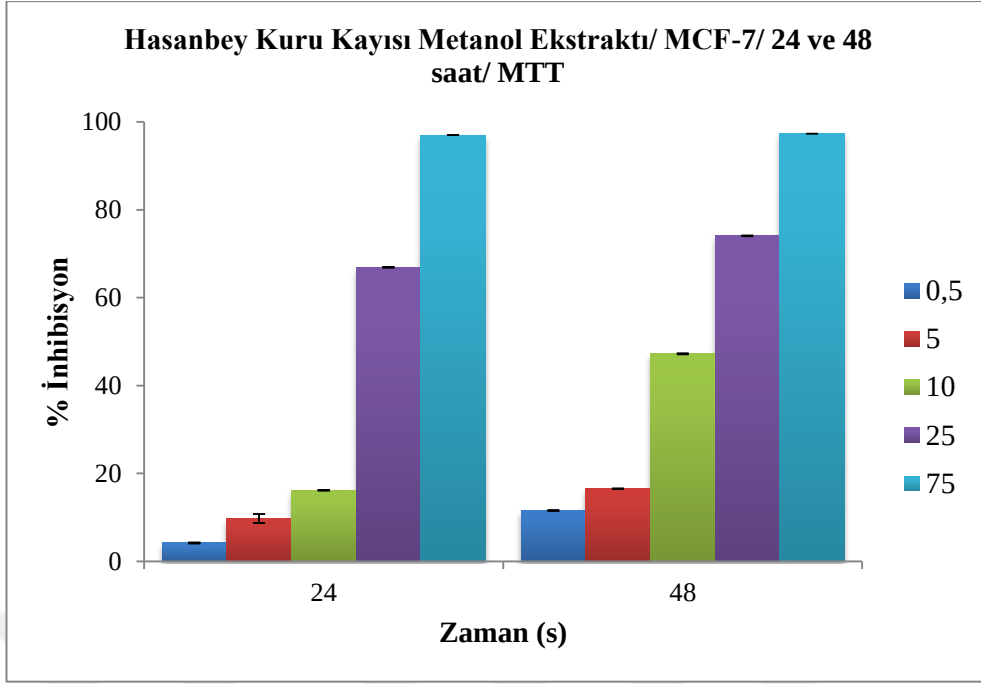
Tablo 4.26. Hacıhaliloğlu kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	4,04	19,33	32,83	52,57	96,64
		$\pm 0,02$	$\pm 0,07$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
	48 saat	18,75	23,49	34,04	60,54	97,68
		$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	21,53	40,76	96,81	94,69	87,04
		$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$
	48 saat	26,37	54,63	97,75	96,96	93,77
		$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$

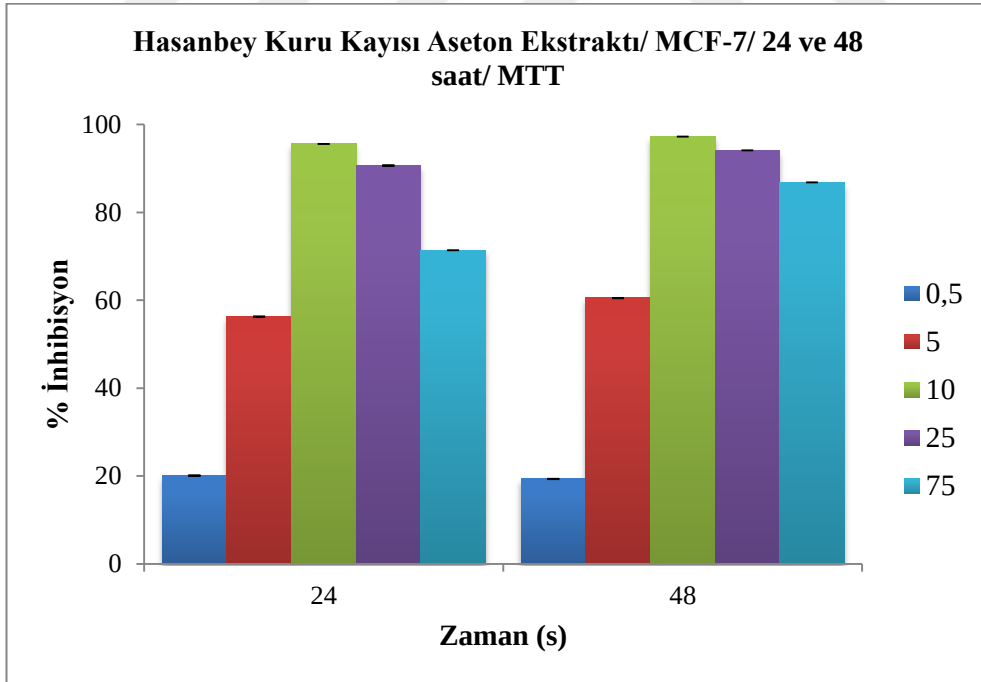
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.26’da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hacıhaliloğlu kuru kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saat sonundaki tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir (Tablo 4.26). Tablo 4.26’daki uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerlerine baktığımızda aseton ekstraktı metanol ekstraktına göre tüm konsantrasyonlarda daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir. Hacıhaliloğlu kuru kayısı ekstraktları arasında en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %96,81 ve %97,75’lik bir inhibisyonla 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir.

4.4.5.2. Hasanbey kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Hasanbey kuru kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.50 ve Şekil 4.51’de verilmiştir.



Şekil 4.50. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.51. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Hasanbey kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

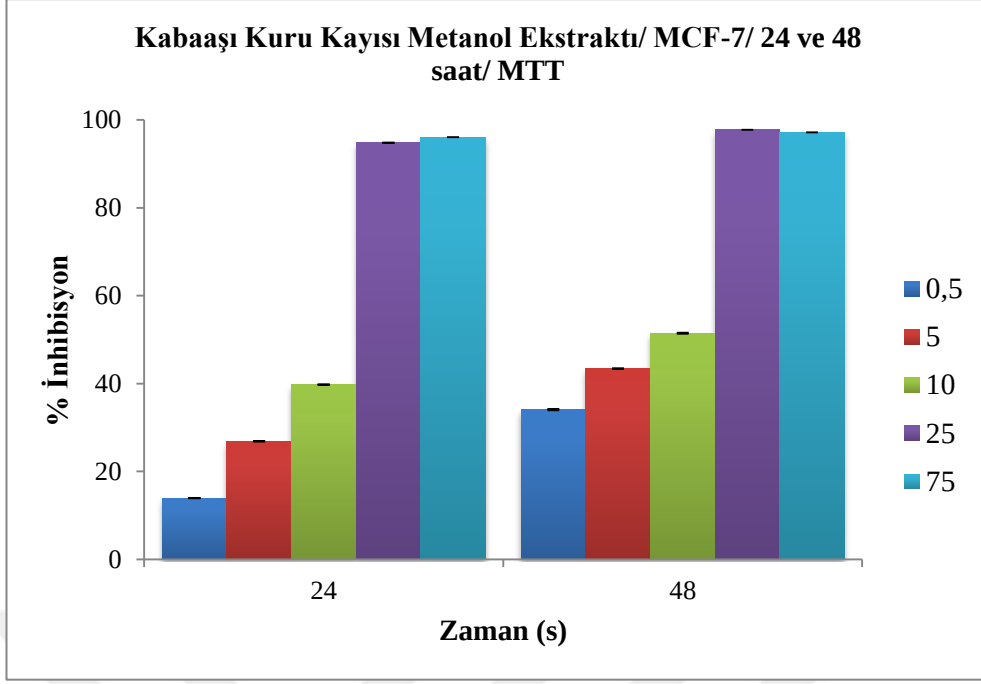
Tablo 4.27. Hasanbey kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	4,19	9,74	16,13	66,93	97,03
		$\pm 0,11$	$\pm 1,01$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
	48 saat	11,54	16,50	47,24	74,08	97,35
		$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,12$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	20,08	56,24	95,58	90,65	71,42
		$\pm 0,05$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$
	48 saat	19,31	60,51	97,27	94,12	86,84
		$\pm 0,06$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,03$

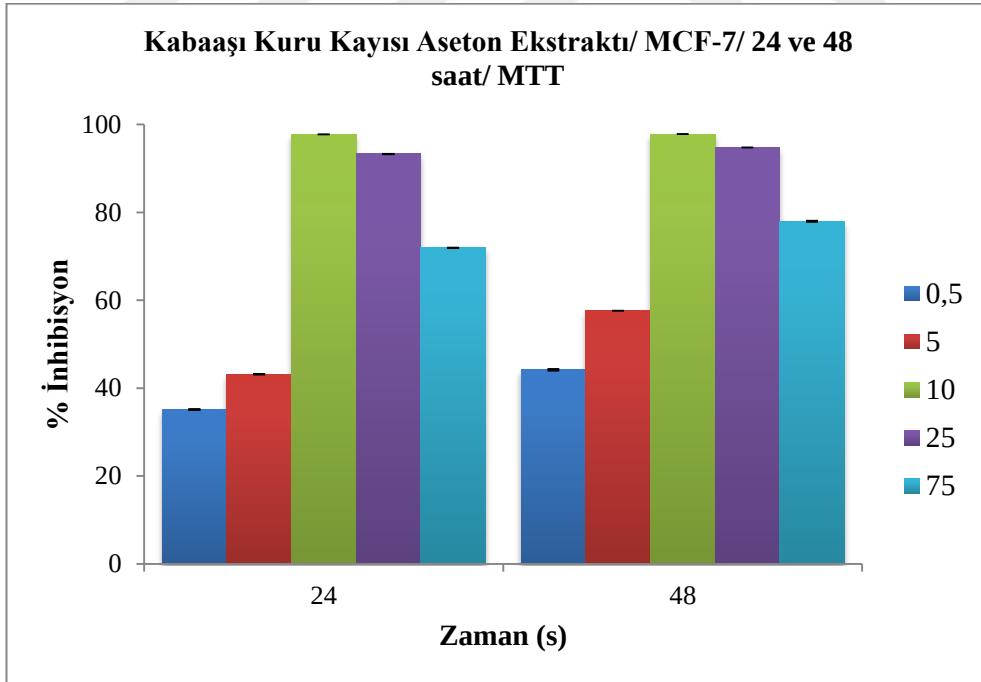
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.27’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hem 24 hem de 48. saatte aseton ekstraktına ait 5 mg/mL ve üzeri tüm konsantrasyonlar hücrelerin yarısından fazlasını öldürerek oldukça yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir. Tablo 4.27’deki uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerlerine baktığımızda aseton ekstraktı metanol ekstraktına göre tüm konsantrasyonlarda daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir. Hasanbey kuru kayısı ekstraktları arasında en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %97,03 ve %97,35’lik bir inhibisyonla 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.4.5.3. Kabaası kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Kabaası kuru kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.52 ve Şekil 4.53’de verilmiştir.



Şekil 4.52. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.53. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

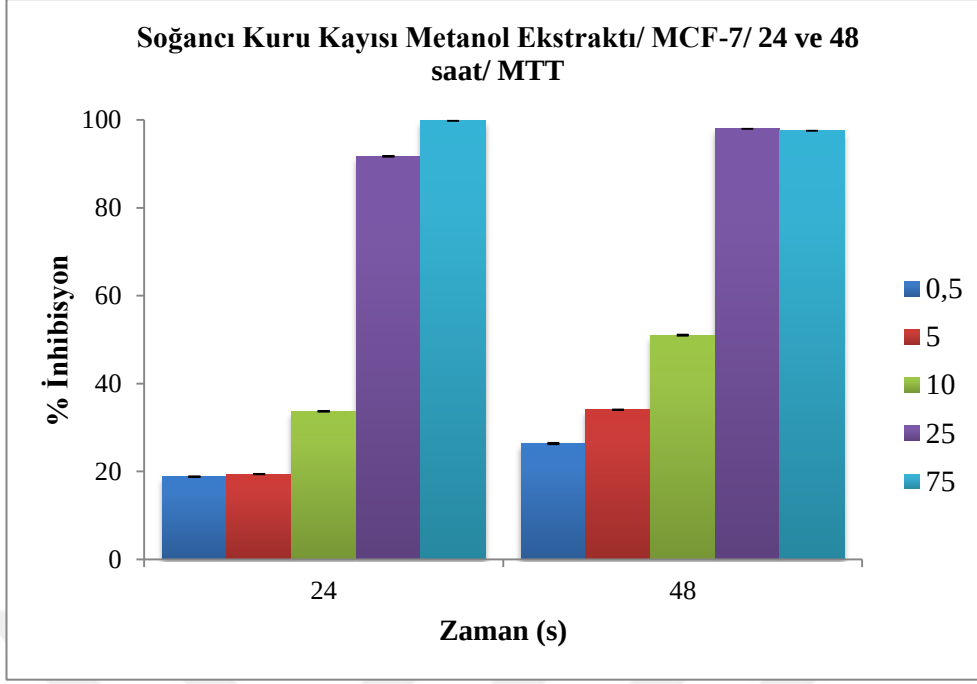
Tablo 4.28. Kabaası kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	13,92	26,84	39,77	94,83	96,07
		$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,05$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$
	48 saat	34,09	43,43	51,46	97,74	97,21
		$\pm 0,16$	$\pm 0,07$	$\pm 0,11$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	35,14	43,13	97,80	93,29	71,92
		$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,06$
	48 saat	44,15	57,60	97,81	94,76	78,01
		$\pm 0,16$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,11$

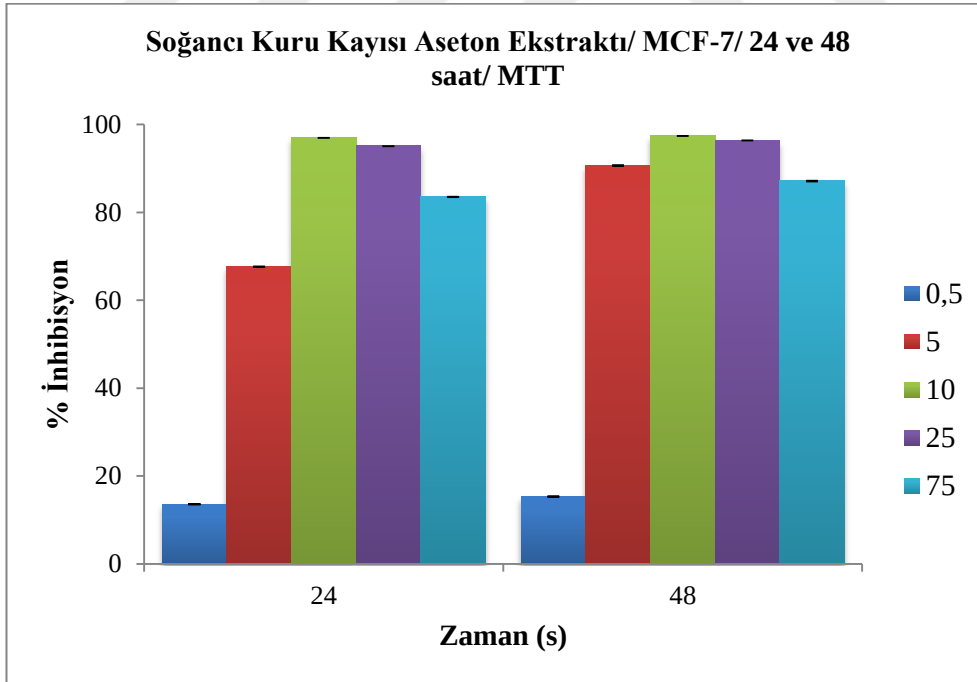
Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.28’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Metanol ekstraktına ait 24 saatlik uygulama gruplarının tümünde konsantrasyona bağlı olarak % inhibisyon değerlerinde artış görülmüştür. Aseton ekstraktına ait 48 saatlik uygulama gruplarının tümünde oldukça yüksek sitotoksik aktivite görülmüştür. Kabaası kuru kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının 24 saatlik tüm uygulama gruplarına ait % inhibisyon değerleri 48 saat sonunda zamana bağlı olarak artış göstermiştir (Tablo 4.28). Kabaası kuru kayısı ekstraktları arasında en yüksek büyüme inhibisyonu 24 ve 48 saat sonunda sırasıyla %97,80 ve %97,81’lik bir inhibisyonla 10 mg/mL konsantrasyona sahip olan aseton ekstraktına aittir.

4.4.5.4. Soğancı kuru kayısı ekstraktlarının MTT testi sonuçları

Soğancı kuru kayısı meyvesine ait farklı konsantrasyonlardaki metanol ve aseton ekstraktları ile 24 ve 48 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin proliferasyonlarına ait % inhibisyon grafikleri Şekil 4.54 ve Şekil 4.55’de verilmiştir.



Şekil 4.54. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı metanol ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik



Şekil 4.55. 0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 ve 48 saat sonunda MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunda meydana getirdiği % inhibisyon değerlerine ait grafik

Tablo 4.29. Soğancı kuru kayısı meyvesinin uygulama gruplarına ait % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri

		Uygulama grupları (mg/mL) ve % inhibisyon $\pm$ standart sapma değerleri				
		0,5	5	10	25	75
Metanol Ekstraktı	24 saat	18,82	19,37	33,68	91,72	99,80
		$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$
	48 saat	26,32	34,00	50,99	98,00	97,55
		$\pm 0,15$	$\pm 0,04$	$\pm 0,11$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
Aseton Ekstraktı	24 saat	13,57	67,62	96,98	95,11	83,51
		$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,04$
	48 saat	15,31	90,68	97,38	96,36	87,14
		$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,08$

Ekstraktların 24 ve 48 saat süre boyunca MCF-7 hücre hattına uygulanması sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.29’da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Metanol ekstraktına ait 24 saatlik uygulama gruplarının tümünde konsantrasyona bağlı olarak % inhibisyon değerlerinde artış görülmüştür. 5 mg/mL konsantrasyona sahip aseton ekstraktı 24. ve 48. saatlerde hücrelerin yarısından fazlasını öldürerek oldukça yüksek bir sitotoksik aktivite göstermiştir. Soğancı kuru kayısı ekstraktları arasında MCF-7 hücrelerinde 24 saat sonunda %99,80 değeri ile en yüksek hücre büyüme inhibisyonu 75 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir. 48 saat sonundaki en yüksek büyüme inhibisyonu ise %98’lik bir inhibisyonla 25 mg/mL konsantrasyona sahip olan metanol ekstraktına aittir.

4.4.6. Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktların MCF-7 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

Tablo 4.30’a göre kuru kayısı aseton ekstraktının 24. ve 48. saatlerdeki IC₅₀ değerleri metanol ekstraktına göre daha düşük olduğundan aseton ekstraktının daha yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktı 24. saatte 3,9 ve 48. saatte 2,3 mg/mL değeriyle en iyi IC₅₀ değerine sahiptir (Tablo 4.30).

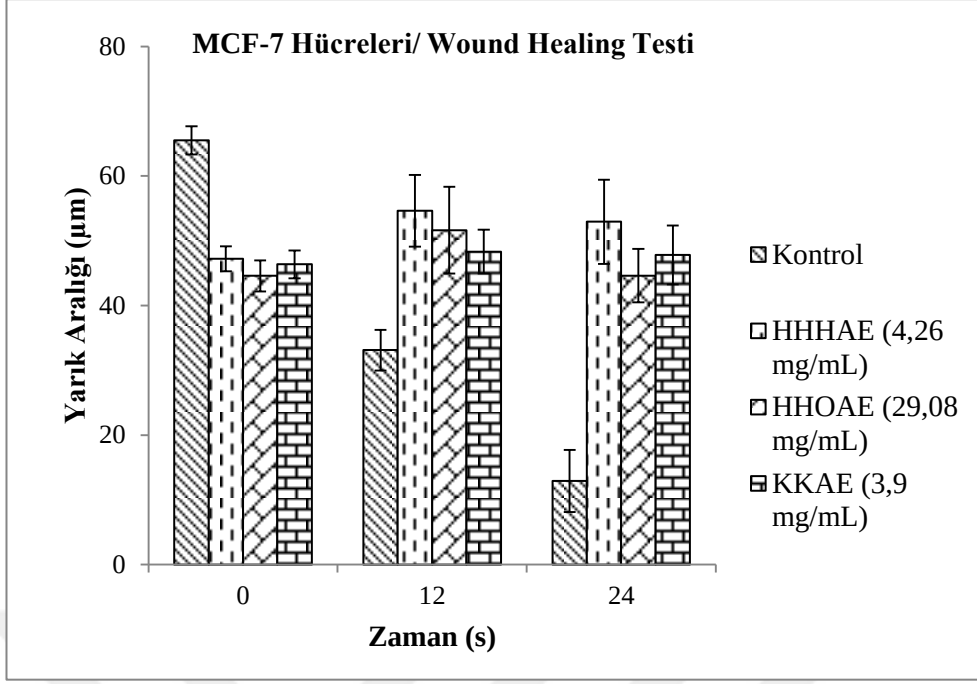
Tablo 4.30. Kuru kayısı çeşitlerinin MCF-7 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri

MCF-7	Metanol ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)		Aseton ekstraktı (IC ₅₀ mg/mL)	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
Hacıhaliloğlu kuru kayısı	30,9	26,1	4,8	3,9
Hasanbey kuru kayısı	31,97	23,7	4,2	4,1
Kabaaşı kuru kayısı	11,97	7,6	3,9	2,3
Soğancı kuru kayısı	20,7	9,4	4,1	3,1

4.5. MCF-7 Hücrelerine ait Wound Healing Testi Sonuçları

Ham, olgun ve kuru kayısı meyveleri arasından IC₅₀ değerlerine göre seçilen belirli konsantrasyona sahip ekstraktlar ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin, başlangıçta açılan yarıklarının durumu (kapanıp, kapanmadığı) 0., 12. ve 24. saatlerde mikroskopla incelenip görüntüleri alındı ve LCmicro programı kullanılarak analizleri yapıldı.

MCF-7 hücreleri ham kayısı çeşitlerinden Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı (HHHAE), olgun kayısı çeşitlerinden Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı (HHOAE) ve kuru kayısı çeşitlerinden Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktının (KKAE) sırasıyla 4,26; 29,08 ve 3,9 mg/mL konsantrasyona sahip çözeltileri ile muamele edilmiş ve 0., 12. ve 24. saatlerdeki yarık aralıklarına ait grafik Şekil 4.56’da verilmiştir.

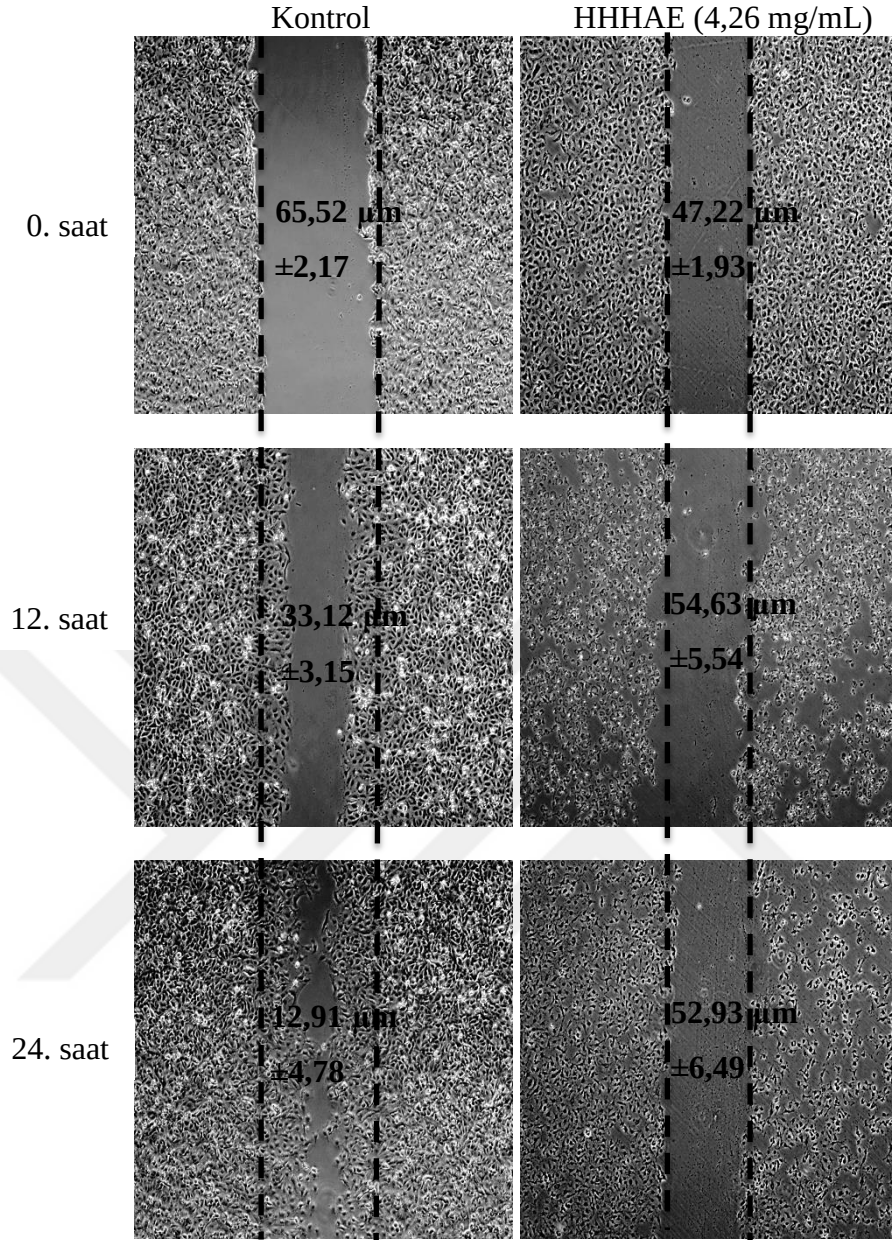


Şekil 4.56. Kontrol grubu ve HHAE, HHOAE ve KKAEE uygulanan MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki yarık aralıklarına ait grafik

4.5.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları

Hacıhaliloğlu ham kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 4,26 mg/mL konsantrasyonu ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde alınan görüntüleri Şekil 4.57’de verilmiştir.

MCF-7 hücreleri 4,26 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilip 0., 12. ve 24. saatlerde Wound Healing görüntüleri alındı. Kontrol grubunun yarık aralığı 0. saatte 65,52 µm iken 24. saatte yarık aralığı hücrelerin çoğalması ile kapanarak 12,91 µm olarak ölçüldü. Ham kayısı ile muamele edilen hücrelerde ise yarık aralığı başlangıçta 47,22 µm iken 24. saat sonunda hem hücre ölümleri nedeniyle hem de hücrelerin çoğalma hızı düştüğünden yarık aralığı açılarak 52,93 µm’ye yükseldi. Kontrol grubunun yarık aralığının 24. saatte %80,30 kapandığı, 4,26 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen hücrelerin yarık aralığının ise %12,09 açıldığı tespit edildi.

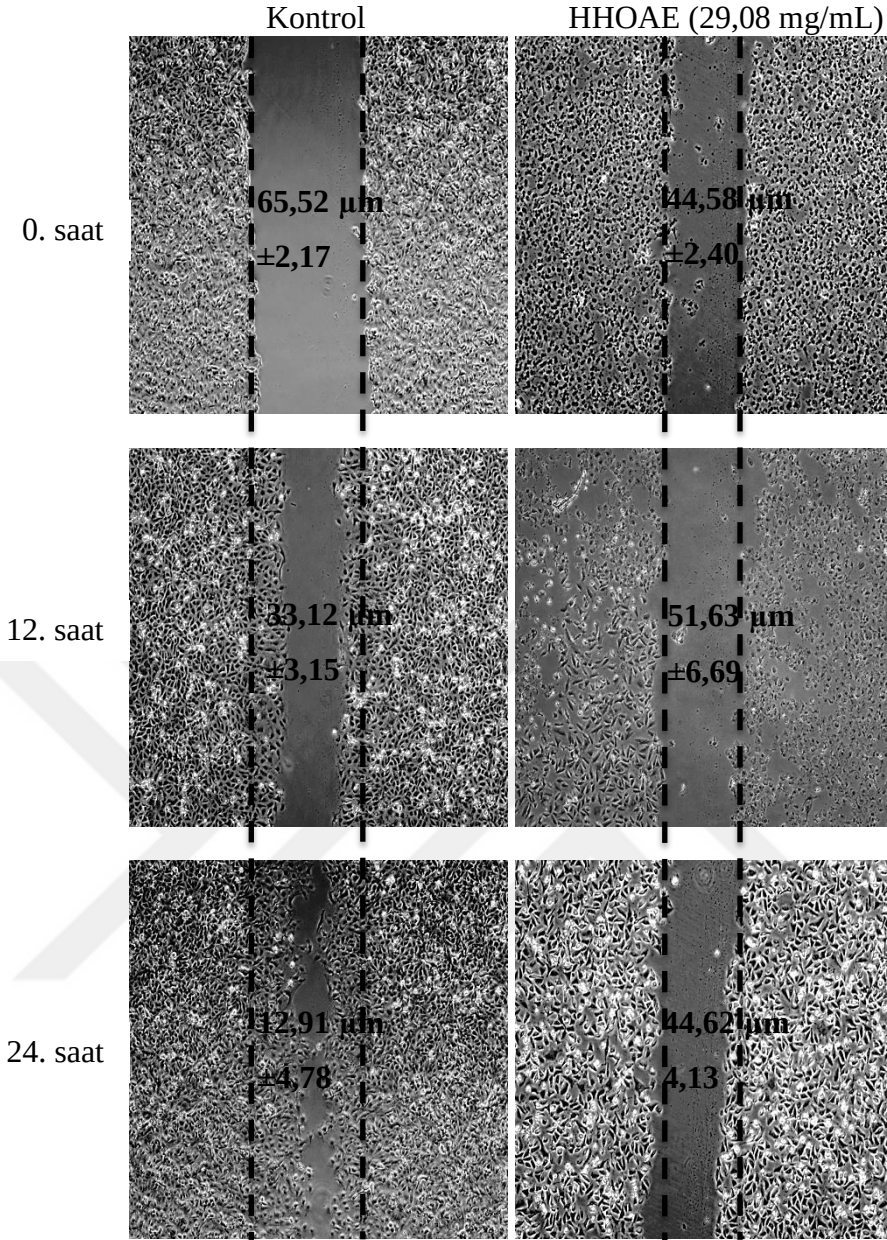


Şekil 4.57. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri

4.5.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları

Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 29,08 mg/mL konsantrasyonu ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde alınan görüntüleri Şekil 4.58’de verilmiştir.

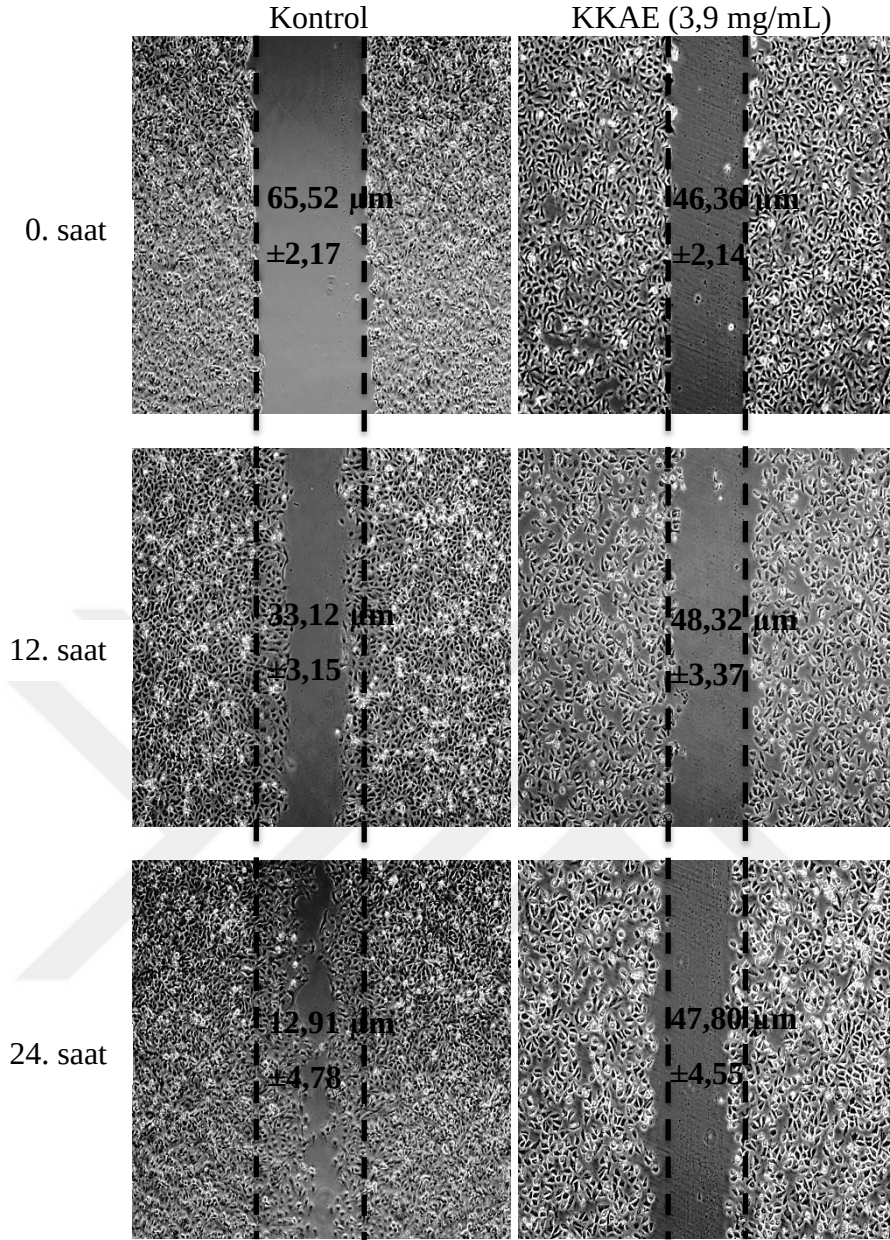
MCF-7 hücreleri 29,08 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilip 0., 12. ve 24. saatlerde Wound Healing görüntüleri alındı. Olgun kayısı ile muamele edilen hücrelerde yarık aralığı başlangıçta 44,58 μm iken 24. saat sonunda hem hücre ölümleri nedeniyle hem de hücrelerin çoğalma hızı düştüğünden yarık aralığı 44,62 μm ’ye yükseldi. Kontrol grubunun yarık aralığının 24. saatte %80,30 kapandığı, 29,08 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen hücrelerin yarık aralığının ise %0,09 açıldığı tespit edildi.



Şekil 4.58. Kontrol grubu ve Hacihaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri

4.5.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki Wound Healing testi sonuçları

Kabaaşı kuru kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 3,9 mg/mL'si ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerde alınan görüntüleri Şekil 4.59'da verilmiştir.



Şekil 4.59. Kontrol grubu ve Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin 0., 12. ve 24. saatlerdeki Wound Healing testi görüntüleri

MCF-7 hücreleri 3,9 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı ile muamele edilip 0., 12. ve 24. saatlerde Wound Healing görüntüleri alındı. Kontrol grubunun yarık aralığı 0. saatte 65,52 μm iken 24. saatte yarık aralığı hücrelerin çoğalması ile kapanarak 12,91 μm olarak ölçüldü. Kuru kayısı ile muamele edilen hücrelerde ise yarık aralığı başlangıçta 46,36 μm iken 24. saat sonunda hem hücre ölümleri nedeniyle hem de hücrelerin çoğalma hızı düştüğünden yarık aralığı 47,80 μm 'ye yükseldi. Kontrol grubunun yarık aralığının 24. saatte %80,30 kapandığı, 3,9 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton

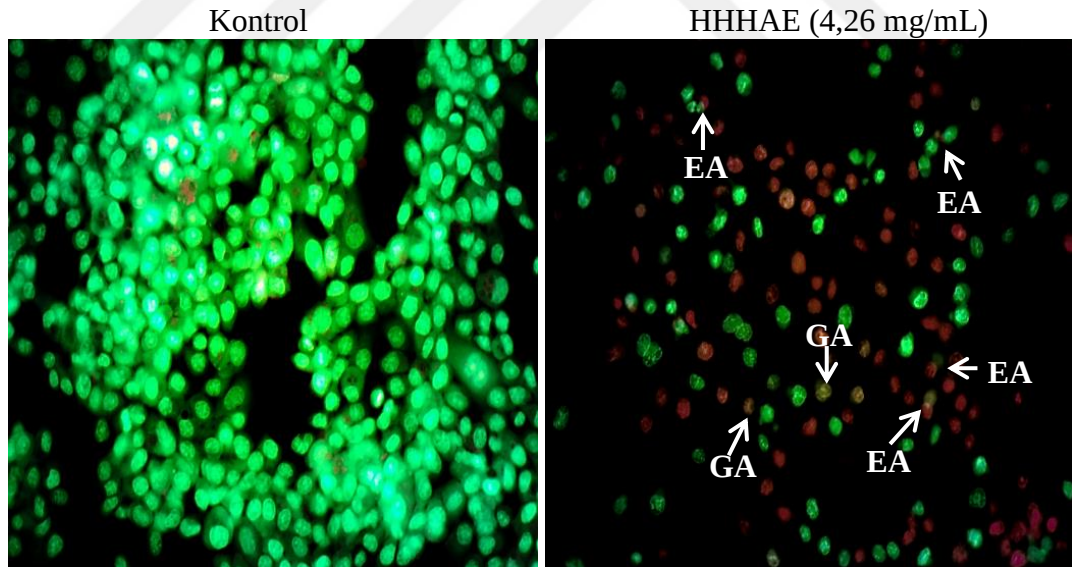
ekstraktı ile muamele edilen hücrelerin yarık aralığının ise %3,11 açıldığı tespit edildi.

4.6. MCF-7 Hücrelerine ait AO/EB Boyama Testi Sonuçları

Ham, olgun ve kuru kayısı meyveleri arasından IC_{50} değerlerine göre seçilen belirli konsantrasyona sahip ekstraktlar ile 24 saat muamele edilen MCF-7 hücrelerinin, akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu floresan mikroskopla morfolojik olarak incelenip görüntüleri alındı.

4.6.1. Ham kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları

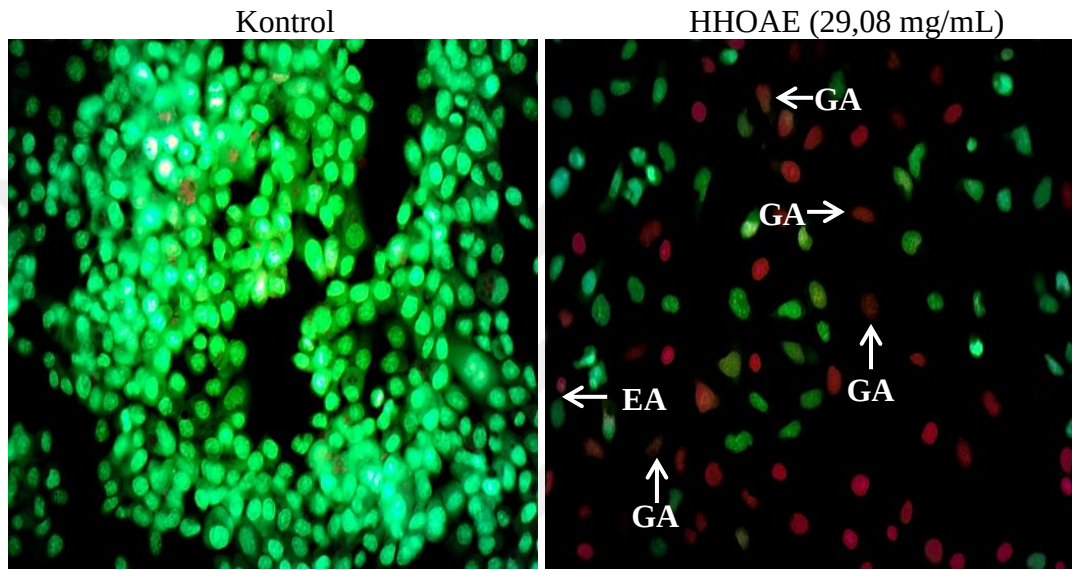
Hacıhaliloğlu ham kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 4,26 mg/mL konsantrasyonu ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu alınan floresan görüntüleri ile erken apoptotik ve geç apoptotik hücreler Şekil 4.60'da gösterilmiştir.



Şekil 4.60. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri

4.6.2. Olgun kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları

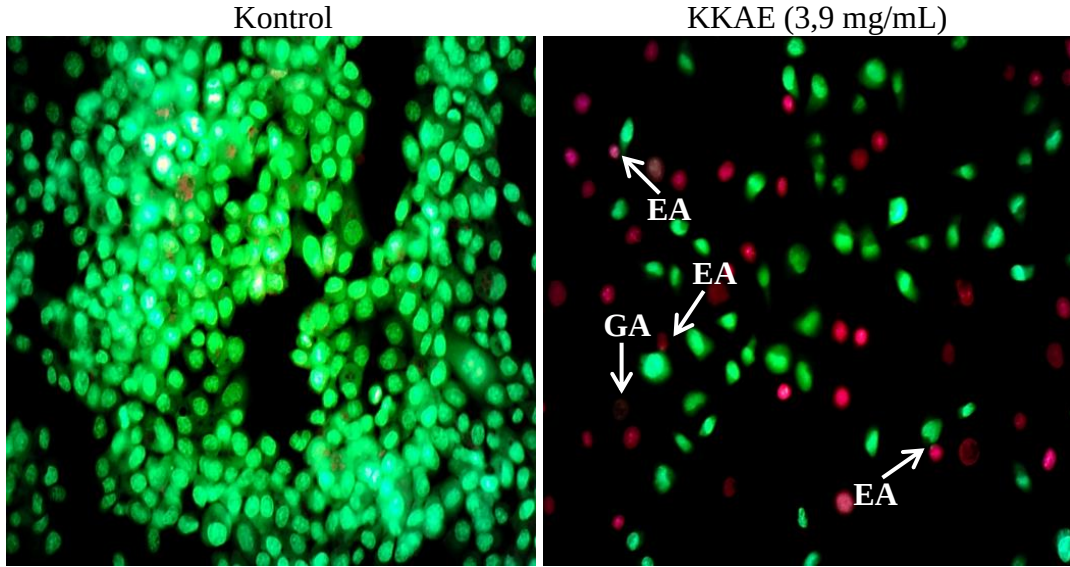
Hacıhaliloğlu olgun kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 29,08 mg/mL konsantrasyonu ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu alınan floresan görüntüleri ile erken apoptotik ve geç apoptotik hücreler Şekil 4.61’de gösterilmiştir.



Şekil 4.61. Kontrol grubu ve Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri

4.6.3. Kuru kayısı çeşidine ait ekstraktın MCF-7 hücrelerindeki AO/EB boyama testi sonuçları

Kabaaşı kuru kayısı meyvesinin aseton ekstraktının 3,9 mg/mL konsantrasyonu ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin akridin oranj ve etidyum bromür boya karışımı ile boyanması sonucu alınan floresan görüntüleri ile erken apoptotik ve geç apoptotik hücreler Şekil 4.62’de gösterilmiştir.



Şekil 4.62. Kontrol grubu ve Kabaşlı kuru kayısı aseton ekstraktı ile 24 saat boyunca muamele edilen MCF-7 hücrelerinin floresan boyama görüntüleri

4.7. Kayısı Ekstraktlarındaki Fruktoz, Glukoz ve Sukroz Miktarları

Kayısı ekstraktlarında HPLC ile belirlenen fruktoz, glukoz ve sukroz düzeyleri Tablo 4.31’de verilmiştir. Kayısı ekstraktlarındaki total şeker miktarı ham kayısı örneklerinde 32,9-54,3, olgun kayısı örneklerinde 72,7-84,9 ve gün kurusu örneklerinde ise 63,6-76,3 g/100 g kuru madde aralığında ölçülmüştür. Ham kayısı ekstraktları olgun ve kuru kayısı ekstraktlarına göre daha düşük şeker miktarına sahiptir.

Ham kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar arasında en düşük total şeker miktarı 32,9 g/100 g kuru madde değeri ile Soğancı ham kayısı metanol ekstraktında, en yüksek şeker miktarı ise 54,3 g/100 g kuru madde değeri ile Hasanbey ham kayısı metanol ekstraktında bulunmuştur.

Olgun kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar arasında en düşük total şeker miktarı 72,7 g/100 g kuru madde değeri ile Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktında, en yüksek şeker miktarı ise 84,9 g/100 g kuru madde değeri ile Hasanbey olgun kayısı metanol ekstraktında bulunmuştur.

Kuru kayısı çeşitlerine ait ekstraktlar arasında en düşük total şeker miktarı 63,6 g/100 g kuru madde değeri ile Soğancı kuru kayısı aseton ekstraktında, en yüksek şeker miktarı ise 76,3 g/100 g kuru madde değeri ile Hacıhaliloğlu kuru kayısı metanol ekstraktında bulunmuştur.

Tablo 4.31. Ekstraktlarda bulunan fruktoz, glukoz ve sukroz düzeyleri (g/100 g kuru madde)

		Fruktoz	Glukoz	Sukroz	Total şeker
Hacıhaliloğlu ham kayısı	Metanol Ekstraktı	6,4	31,1	TE	37,5
	Aseton Ekstraktı	7,2	35,6	TE	42,8
Hasanbey ham kayısı	Metanol Ekstraktı	7,8	43,1	3,4	54,3
	Aseton Ekstraktı	8,3	43,6	1,6	53,5
Kabaaşı ham kayısı	Metanol Ekstraktı	5,4	25,5	3,1	34
	Aseton Ekstraktı	6,7	31,6	2,6	40,9
Soğancı ham kayısı	Metanol Ekstraktı	4,8	24,9	3,2	32,9
	Aseton Ekstraktı	7,7	29,4	TE	37,1
Hacıhaliloğlu olgun kayısı	Metanol Ekstraktı	12,5	42,1	18,1	72,7
	Aseton Ekstraktı	12,2	45,2	18,7	76,1
Hasanbey olgun kayısı	Metanol Ekstraktı	11,6	33,7	39,6	84,9
	Aseton Ekstraktı	10,6	32,5	38,8	81,9
Kabaaşı olgun kayısı	Metanol Ekstraktı	13,4	38,3	24,6	76,3
	Aseton Ekstraktı	11,4	34,6	29,9	75,9
Soğancı olgun kayısı	Metanol Ekstraktı	15,1	40,8	24,9	80,8
	Aseton Ekstraktı	15,4	38,5	25,3	79,2
Hacıhaliloğlu kuru kayısı	Metanol Ekstraktı	11,7	41,7	22,9	76,3
	Aseton Ekstraktı	14,7	41,4	13,3	69,4
Hasanbey kuru kayısı	Metanol Ekstraktı	13,2	37,5	23,6	74,3
	Aseton Ekstraktı	16,4	31,7	23,8	71,9
Kabaaşı kuru kayısı	Metanol Ekstraktı	12,2	39,9	21,6	73,7
	Aseton Ekstraktı	15,6	33,8	16,3	65,7
Soğancı kuru kayısı	Metanol Ekstraktı	21,1	40,5	9,6	71,2
	Aseton Ekstraktı	20,6	26,4	16,6	63,6

4.8. Kayısı Ekstraktlarında Bulunan Biyoaktif Bileşiklerin İçeriği

4.8.1. Kayısı ekstraktlarının toplam fenolik madde içerikleri

Çalışma kapsamında Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaaşı ve Soğancı kayısı meyvelerinin ham, olgun ve kuru hallerinin farklı solventler kullanılarak yapılan

ekstraksiyonları sonucunda elde edilen ekstraktlarda gerçekleştirilen toplam fenolik madde içerikleri Şekil 4.63 ve Tablo 4.32’de verilmiştir.



Şekil 4.63. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarına ait toplam fenolik madde içeriği (mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt)

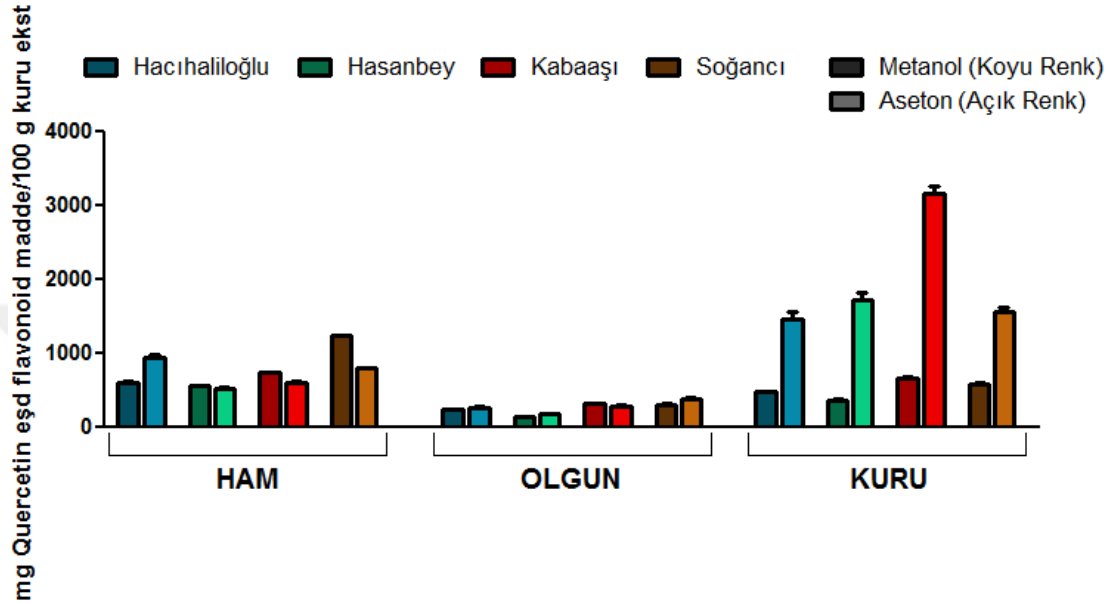
Tablo 4.32. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarının sahip olduğu toplam fenolik madde içeriği (mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt)

	Ham		Olgun		Kuru	
	Metanol	Aseton	Metanol	Aseton	Metanol	Aseton
Hacıhaliloğlu	921,18	1332,94	562,35	582,94	980,00	1988,82
Hasanbey	730,00	897,65	544,71	512,35	1085,88	2421,18
Kabaası	1000,59	1094,71	659,41	524,12	1009,41	2971,18
Soğancı	1327,06	1000,59	662,35	600,59	977,06	2115,29

Kayısı ekstraktları arasında en yüksek fenolik madde içeriği 2971,18 mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt değeri ile Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktına aittir. En düşük fenolik madde içeriği ise 512,35 mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt değeri ile Hasanbey olgun kayısı aseton ekstraktına aittir (Tablo 4.32).

4.8.2. Kayısı ekstraktlarının toplam flavanoid içerikleri

Çalışma kapsamında Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı kayısı meyvelerinin ham, olgun ve kuru hallerinin farklı solventler kullanılarak yapılan ekstraksiyonları sonucunda elde edilen ekstraktlarda gerçekleştirilen toplam flavanoid içerikleri Şekil 4.64 ve Tablo 4.33’de verilmiştir.



Şekil 4.64. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarına ait toplam flavanoid madde içeriği (mg quercetin eşdeğeri flavanoid madde/100 g kuru ekstrakt)

Tablo 4.33. Kayısı çeşitlerinden elde edilen farklı solvent ekstraktlarının sahip olduğu toplam flavanoid madde içeriği (mg quercetin eşdeğeri flavanoid madde/100 g kuru ekstrakt)

	Ham		Olgun		Kuru	
	Metanol	Aseton	Metanol	Aseton	Metanol	Aseton
Hacıhaliloğlu	602,50	935,83	235,83	252,50	473,33	1448,33
Hasanbey	548,33	519,17	135,83	173,33	348,33	1715,00
Kabaası	731,67	598,33	310,83	269,17	660,83	3152,50
Soğancı	1231,67	790,00	302,50	377,50	565,00	1556,67

Kayısı ekstraktları arasında en yüksek flavanoid madde içeriği 3152,50 mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt değeri ile Kabaası kuru kayısı aseton

ekstraktına aittir. En düşük fenolik madde içeriği ise 135,83 mg GA eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt değeri ile Hasanbey olgun kayısı metanol ekstraktına aittir (Tablo 4.33). Tüm bu sonuçlardan da anlaşıldığı üzere ekstraktların toplam fenolik madde ve flavanoid içerikleri arasında bir paralellik bulunmuştur.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser, çağımızın şüphesiz en korkutucu ve ölümcül hastalığıdır. Kanser, bu hastalığın başlamasında veya ilerlemesinde doğrudan ve/veya dolaylı olarak rol oynayan çevresel, kimyasal, fiziksel, metabolik ve genetik faktörleri bünyesinde toplayan çok aşamalı bir süreçtir (Gomaa, 2013). Son gelişmeler ile birlikte kanserin ilerlemesi sırasında yaşanan biyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmış olmasına rağmen, bu hastalığın kontrolü için yeni ve etkin maddelere olan ihtiyaç hala devam etmektedir.

Oksidatif hasar, karsinogenez ve kanserin ilerlemesine katkıda bulunan temel faktör olarak kabul edilmektedir. Güçlü ve tutarlı epidemiyolojik kanıtlar antioksidanlarca zengin meyvelerin yüksek oranda tüketildiği bir beslenme şeklinin önemli ölçüde çoğu kanser riskini azalttığını belirtmekte olup bazı besinsel antioksidanların kanser insidansı ve mortalitenin önlenmesi için etkili ajanlar olabileceği önerilmiştir (Rios vd. 2009).

Malatya kayısının Caco-2 ve MCF-7 hücre hatlarında antiproliferatif etkisinin araştırılması ilk defa bu tez kapsamında çalışılmıştır. Yine ilk defa bu tez kapsamında kayısı meyvesinin olgunlaşmamış yani ham ve kuru hali de çalışmaya dahil edilmiştir. Literatürde Malatya kayısı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcut olmakla beraber antikanser özelliğinin araştırıldığı bir çalışma henüz mevcut değildir. Bu meyve ile yapılan çalışmalar daha çok kayısının antioksidan özelliğini belirlemeye yönelik olmuştur.

Literatürde kayısının antikanser özelliğinin araştırıldığı çalışmalar daha çok Japonlar tarafından yapılmıştır. Japon kayısı ekstraktı ile yapılan bir çalışmada, özofagus skuamöz karsinoma hücrelerindeki, triterpen (ursolik asit, betülinik asit, oleanolik asit ve triterpen içeren Japon kayısı ekstraktı) ve antikanser ilaç (5-florourasil, irinotekan ve cisplatin) kombinasyonlarının antineoplastik etkisi WST-8 testi ile *in vitro* ve hayvan modeli ile *in vivo* olarak araştırılmıştır. Triterpenler ve Japon kayısı ekstraktının kombinasyonel olarak 5-florourasil ile kullanıldığında özofagus yassı karsinoma hücrelerinde (YES-2 hücreleri), sırasıyla, ilave ve sinerjistik sitotoksik etki yaptığı görülmüştür. Bu çalışmada triterpenlerin özellikle Japon kayısı ekstraktının özofagus kanseri üzerinde 5-florourasilin kemoterapötik etkisini artırmak için etkili bir takviye olduğu önerilmiştir (Yamai vd. 2009). Okada

ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Japon kayısısından izole edilen antineoplastik bir ekstrakt olan MK615'in insan pankreas kanser hücrelerine karşı *in vitro* olarak, antineoplastik etkisi araştırılmıştır. 150, 300 ve 600 µg/mL konsantrasyonlara sahip MK615'in PANC-1 hücreleri üzerindeki büyüme inhibisyon oranları sırasıyla %2,3±0,9; %8,9±3,2 ve %67,1±8,1; PK-1 hücrelerinde %1,3±0,3; %8,7±4,1 ve %45,7±7,6 ve PK45H hücrelerinde ise %1,2±0,8; %9,1±2,1 ve %52,1±5,5 olarak bulunmuştur ve bu bileşiğin pankreas kanserine ait olan üç hücre hattının büyümesini inhibe ettiği bu çalışmada gösterilmiştir (Okada vd. 2008). Japon kayısı ile yapılan başka bir çalışmada, kayısındaki antikanser özelliğe sahip maddelerin varlığı araştırılmıştır. Kayısının antikanser etkisi, Kato-III mide kanseri ve HL-60 promiyetositik lösemi kanser hücresinde araştırılmıştır. Dimetil sülfoksitteki kayısı ekstraktı kanser hücre kültürlerine 20-200 µg/mL test konsantrasyonları aralığında eklenmiştir. Kanser hücreleri, kayısı ekstraktı eklenmeden büyütülmüş ve koloniler oluşturmuştur. Kayısı ekstraktları eklendiğinde ise kanser hücreleri doz-bağımlı bir şekilde yok olmuşlardır ve 100 µg/mL konsantrasyonun altındaki konsantrasyonlarda hiçbir kanser hücresi yaşamamıştır. Bu çalışma, halihazırda oluşturulmuş kanser hücre kolonileri üzerinde öldürücü etkisi ve kanser hücrelerinin büyümesi üzerindeki baskılayıcı etkisi ile kayısındaki antikanser ajanların varlığını tartışmasız bir biçimde gösteren ilk çalışma olmuştur (Adachi vd. 2007). Yine Japonlar tarafından yapılan bir çalışmada, Japon kayısı organik çözücüler kullanılarak ekstrakte edilmiştir. Ekstraktlardan kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eden bir bileşik saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Bu çalışmada kanser hücre hatları olarak, SW-156 (böbrek), Hep-2 (gırtlak), SK-OV-3 (yumurtalık) ve HEC-1-B (rahim) kullanılmıştır. Hücre büyüme inhibisyonu MTT testi ile belirlenmiştir ve saflaştırılan bileşik, bütün hücrelerde 100 µg/mL konsantrasyon düzeyinde %81-96 aralığında inhibisyon göstermiştir (Jeong vd. 2006).

Kayısının antikanser özelliği ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda ham, olgun ve kuru kayısı meyvelerinin Dünya'da ve özellikle de ülkemizdeki kadınların en sık yakalandığı ve en başta gelen ölüm nedenlerinden biri olan meme kanserindeki antikanser etkisi daha önce çalışılmamıştır. Yine üst sıralarda ölüm oranına sahip kolon kanserinde de antikanser etkisi hakkında bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada toplam 4 adet kayısı çeşidinin (Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı) ham, olgun ve kuru meyvelerinin metanol ve aseton ekstraktlarının farklı konsantrasyonları (0,5; 5; 10; 25 ve 75 mg/mL) ile hem insan kolon kanseri hücre hattı olan Caco-2, hem de insan meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri MTT testi ile araştırılmıştır. Ayrıca, sitotoksik aktivite deneyleri sonuçlarına göre %50 inhibisyon sağlayan (IC_{50}) ham, olgun ve kuru ekstrakt konsantrasyonu Wound Healing ve akridin oranj/etidyum bromür boyama testlerinde kullanılmıştır.

Tüm sitotoksikite testlerinde genelde 48 saatlik büyüme inhibisyonu 24 saatlik büyüme inhibisyonundan daha etkili olmuştur. Ayrıca sonuçlar ham, olgun ve kuru kayısı meyvelerine ait metanol ve aseton ekstraktlarının Caco-2 ve MCF-7 hücrelerinin büyümesini hücre hatları arasındaki farklı duyarlılık ile birlikte yüksek bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Hem Caco-2 hem de MCF-7 hücre hattı test edilen tüm ekstraktlar için oldukça duyarlı olmuştur.

Caco-2 hücrelerinde MTT testine bağlı olarak, ham kayısı ekstraktları 10 mg/mL konsantrasyonda %88,16-97,08 aralığında inhibisyon göstermiştir. Olgun kayısı ekstraktları aynı hücre hattında ve aynı konsantrasyonda %10,84-40,25 aralığında inhibisyona sebep olmuştur. Kuru kayısı ekstraktları ise, %21,30-98,21 aralığında inhibisyona yol açmıştır.

Caco-2 hücrelerinde, %50 büyüme inhibisyonu gösteren ekstraktların IC_{50} değerleri, MTT testi ile belirlenmiştir. Caco-2 hücreleri için, ham kayısı çeşitleri arasında en iyi IC_{50} değeri 24. ve 48. saatlerde sırasıyla 3,76 ve 2,90 mg/mL konsantrasyonla Soğancı ham kayısı aseton ekstraktına aittir. Olgun kayısı çeşitleri arasında en iyi IC_{50} değerlerinin 24. ve 48. saatlerde sırasıyla 23,44 ve 14,18 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktına ait olduğu görülmüştür. Kuru kayısı çeşitlerinin IC_{50} değerlerine bakıldığında Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktı 24 saat sonunda 3,59 ve 48 saat sonunda 1,95 mg/mL değeriyle en iyi IC_{50} değerine sahip olmuştur. Sonuçlar literatürdeki meyve ekstraktlarının IC_{50} değerleri ile kıyaslanabilir düzeydedir (Wolfe vd. 2003).

Caco-2 hücrelerinde ekstraktların hücre göç yeteneğine etkisini gözlemleyebilmek için, Wound Healing testi yapılmıştır. Caco-2 hücrelerinin %50'sini öldüren en düşük konsantrasyona sahip olan ham kayısı çeşitleri arasından

Soğancı, olgun kayısı çeşitleri arasından Hacihaliloğlu ve kuru kayısı çeşitleri arasından Kabaası ekstraktı Wound Healing testinde kullanılmıştır. Bu test için IC₅₀ değerlerine göre seçilen ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktının sırasıyla 3,76; 23,44 ve 3,59 mg/mL konsantrasyona sahip çözeltileri hücrelere uygulanmıştır. Ekstrakt uygulanmayan kontrol grubunun yarık aralığı 0. saatte 81,05 µm, 12. saatte 41,42 µm ve 24. saatte 21,54 µm olarak ölçülmüştür. 3,76 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı aseton ekstraktının uygulandığı Caco-2 hücresinde ise yarık aralığı 0. saatte 60,44 µm, 12. saatte 70,51 µm ve 24. saatte 67,84 µm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubumuzun yarık aralığı 24 saatte %73,42 kapanırken, ham kayısı ekstraktının uygulanması sonucu %12,24 açılmıştır. 23,44 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktının uygulandığı Caco-2 hücresinde yarık aralığı 0. saatte 53 µm, 12. saatte 55,95 µm ve 24. saatte 71,79 µm olarak ölçülmüştür ve yarık aralığı %21,62 açılmıştır. 3,59 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktının uygulandığı Caco-2 hücresinde yarık aralığı 0. saatte 67,38 µm, 12. saatte 76,68 µm ve 24. saatte 88,43 µm olarak ölçülmüştür ve yarık aralığı %23,8 açılmıştır.

Caco-2 hücre hattı ile yapılan Wound Healing testlerinden elde edilen sonuçlara göre, 12. ve 24. saatlerde kontrol gruplarında hücre göçü devam ederken, ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktlarının uygulanması sonucu hücre göçü yeteneğinin belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Kanser hücrelerinde anjiyogenez basamaklarından biri de hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve göçüdür. Kayısı ekstraktlarının antiproliferatif etkisi MTT testiyle gösterilmiştir. Wound Healing testiyle de ekstraktların hücre göçünü büyük bir ölçüde engellediği görülmektedir. Bu durum ekstraktların anjiyogenezi engellemesi ile beraber anjiyogenezin neden olduğu metastazın da engellenmesi suretiyle antimetastatik aktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir.

Wound Healing testinde kullanılan ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktları akridin oranj boyama testinde de kullanılmıştır. Caco-2 hücreleri ile yapılan floresan boyama testleri ile kontrol grubundaki tüm hücrelerin yeşil ve canlı olduğu görülmektedir. 3,76 mg/mL konsantrasyona sahip Soğancı ham kayısı aseton ekstraktının uygulandığı Caco-2 hücreleri ise hücre ölümünün olması nedeniyle neredeyse yarı yarıya kırmızı ve yeşil renkte görünmektedir. 23,44 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu olgun kayısı metanol ekstraktının uygulandığı

Caco-2 hücresinde de ham kayısı ekstraktında olduğu gibi hücreler yarı yarıya etidyum bromür ile ölü hücreler kırmızıya, canlı hücreler ise akridin oranj ile yeşile boyanmıştır. 3,59 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktının uygulandığı Caco-2 hücresinde de ham ve olgun ekstraktlarda olduğu gibi hücrelerin neredeyse yarısı öldüğünden hemen hemen yarısı kırmızı ve geri kalan canlı hücreler yeşile boyandığı halde kontrol grubunun hücreleri ise canlı olduğundan neredeyse tamamı yeşile boyanmıştır. Aynı zamanda bu yöntemde uygulanan konsantrasyon MTT testi ile belirlenen ve hücrelerin yarısını öldüren konsantrasyon olduğundan AO/EB boyama testi sonuçlarının MTT testi ile de tutarlı olduğu görülmüştür.

MCF-7 hücrelerinde MTT testine bağlı olarak, ham kayısı ekstraktları 10 mg/mL konsantrasyonda %44,35-99,19 aralığında inhibisyon göstermiştir. Olgun kayısı ekstraktları aynı hücre hattında ve aynı konsantrasyonda %4,87-46,96 aralığında inhibisyona sebep olmuştur. Kuru kayısı ekstraktları ise, %16,13-97,81 aralığında inhibisyona yol açmıştır.

MCF-7 hücrelerinde, %50 büyüme inhibisyonu gösteren ekstraktların IC_{50} değerleri, MTT testi ile belirlenmiştir. MCF-7 hücreleri için, ham kayısı çeşitlerinin IC_{50} değerlerine bakıldığında Hacihaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktı 24 saat sonunda 4,26 ve Kabaaşı ham kayısı aseton ekstraktı 48 saat sonunda 0,50 mg/mL değeriyle en iyi IC_{50} değerine sahip olmuştur. Olgun kayısı çeşitleri arasında en iyi IC_{50} değerlerinin 24. ve 48. saatlerde sırasıyla 29,08 ve 16,92 mg/mL konsantrasyona sahip Hacihaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktına ait olduğu görülmüştür. Kuru kayısı çeşitleri arasında Kabaaşı kuru kayısı aseton ekstraktının 24 saat sonunda 3,9 ve 48 saat sonunda 2,3 mg/mL değeriyle en iyi IC_{50} değerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7 hücrelerinde ekstraktların hücre göç yeteneğine etkisini gözlemleyebilmek için, Wound Healing testi yapılmıştır. MCF-7 hücrelerinin %50'sini öldüren en düşük konsantrasyona sahip olan ham ve olgun kayısı çeşitleri arasından Hacihaliloğlu ve kuru kayısı çeşitleri arasından Kabaaşı aseton ekstraktları Wound Healing testinde kullanılmıştır. Bu test için IC_{50} değerlerine göre seçilen ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktının sırasıyla 4,26; 29,08 ve 3,9 mg/mL konsantrasyona sahip çözeltileri hücrelere uygulanmıştır. Ekstrakt uygulanmayan kontrol grubunun yarık aralığı 0. saatte 65,52 μ m, 12. saatte 33,12 μ m ve 24. saatte

12,91 μm olarak ölçülmüştür. 4,26 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktının uygulandığı MCF-7 hücresinde ise yarık aralığı 0. saatte 47,22 μm , 12. saatte 54,63 μm ve 24. saatte 52,93 μm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubumuzun yarık aralığı 24 saatte %80,30 kapanırken, ham kayısı ekstraktının uygulanması sonucu %12,09 açılmıştır. 29,08 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktının uygulandığı MCF-7 hücrelerinde yarık aralığı 0. saatte 44,58 μm , 12. saatte 51,63 μm ve 24. saatte 44,62 μm olarak ölçülmüştür ve yarık aralığı %0,09 açılmıştır. 3,9 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktının uygulandığı MCF-7 hücrelerinde yarık aralığı 0. saatte 46,36 μm , 12. saatte 48,32 μm ve 24. saatte 47,80 μm olarak ölçülmüştür ve yarık aralığı %3,11 açılmıştır.

MCF-7 hücre hattı ile yapılan Wound Healing testlerinden elde edilen sonuçlara göre, 12. ve 24. saatlerde kontrol gruplarında hücre göçü devam ederken, ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktlarının uygulanması sonucu hücre göçü yeteneğinin belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Kanseri hücrelerinde anjiyogenez basamaklarından biri de hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve göçüdür. Kayısı ekstraktlarının antiproliferatif etkisi MTT testiyle gösterilmiştir. Wound Healing testiyle de ekstraktların hücre göçünü büyük bir ölçüde engellediği görülmektedir. Bu durum ekstraktların anjiyogenezi engellemesi ile beraber anjiyogenezin neden olduğu metastazın da engellenmesi suretiyle antimetastatik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Wound Healing testinde kullanılan ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktları akridin oranj boyama testinde de kullanılmıştır. MCF-7 hücreleri ile yapılan floresan boyama testleri ile kontrol grubundaki tüm hücrelerin yeşil ve canlı olduğu görülmektedir. 4,26 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu ham kayısı aseton ekstraktının uygulandığı MCF-7 hücreleri ise hücre ölümlerinin olması nedeniyle neredeyse yarı yarıya kırmızı ve yeşil renkte görülmektedir. 29,08 mg/mL konsantrasyona sahip Hacıhaliloğlu olgun kayısı aseton ekstraktının uygulandığı MCF-7 hücrelerinde de ham kayısı ekstraktında olduğu gibi hücreler yarı yarıya etidyum bromür ile ölü hücreler kırmızıya, canlı hücreler ise akridin oranj ile yeşile boyanmıştır. 3,9 mg/mL konsantrasyona sahip Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktının uygulandığı MCF-7 hücrelerinde de ham ve olgun ekstraktlarda olduğu gibi hücrelerin neredeyse yarısı öldüğünden hemen hemen yarısı kırmızı ve geri

kalan canlı hücreler yeşile boyandığı halde kontrol grubunun hücreleri ise canlı olduğundan neredeyse tamamı yeşile boyanmıştır. Aynı zamanda bu yöntemde uygulanan konsantrasyon MTT testi ile belirlenen ve hücrelerin yarısını öldüren konsantrasyon olduğundan AO/EB boyama testi sonuçlarının MTT testi ile de tutarlı olduğu görülmüştür.

Ekstraktlarda bulunan şeker miktarı sonuçlarımıza göre, 32,9 g/100 g kuru ekstrakt değeriyle ham kayısı ekstraktları arasında en düşük şeker miktarına sahip Soğancı metanol ekstraktının Caco-2 ve MCF-7 hücrelerindeki IC_{50} değerleri sırasıyla 4,56 ve 4,82 mg/mL olarak bulunmuştur. 54,3 g/100 g kuru ekstrakt değeriyle en yüksek şeker miktarına sahip Hasanbey ham kayısı metanol ekstraktında ise sırasıyla 6,12 ve 12,13 mg/mL'dir. Olgun kayısı ekstraktları arasında 72,7 g/100 g kuru ekstrakt değeriyle en düşük şeker miktarına sahip Hacıhaliloğlu metanol ekstraktının Caco-2 ve MCF-7 hücrelerindeki IC_{50} değerleri sırasıyla 23,44 ve 33,26 mg/mL iken, 84,9 g/100 g kuru ekstrakt değeriyle en yüksek şeker miktarına sahip Hasanbey metanol ekstraktında ise sırasıyla 39,99 ve 38,20 mg/mL'dir. Kuru kayısı ekstraktları arasında en düşük şeker miktarına sahip Soğancı aseton ekstraktının (63,6 g/100 g kuru ekstrakt) Caco-2 ve MCF-7 hücrelerindeki IC_{50} değerleri sırasıyla 4,92 ve 4,1 mg/mL iken en yüksek şeker miktarına sahip Hacıhaliloğlu metanol ekstraktında (76,3 g/100 g kuru ekstrakt) ise sırayla 16,75 ve 30,9 mg/mL olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre aynı olgunlaşma döneminde alınan kayısı çeşitleri arasında şeker miktarının artışıyla IC_{50} değerleri yükselmiştir. Bununla beraber olgunlaşma dönemleri arasında ise şeker miktarı ile IC_{50} değerleri arasında paralellik tespit edilmemiştir.

Ham kayısı ekstraktlarının sahip olduğu fenolik madde içeriği MCF-7 hücrelerindeki IC_{50} değerleriyle doğrudan ilişkili çıkmıştır. Ham kayısı ekstraktlarında bulunan fenolik madde içeriği arttıkça MCF-7 hücrelerindeki IC_{50} değerleri azalmıştır. Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı ham kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının fenolik madde içerikleri 921,18-1332,94; 730,00-897,65; 1000,59-1094,71 ve 1327,06-1000,59 mg gallik asit eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt ve IC_{50} değerleri sırasıyla 7,52-4,26; 12,13-10,78; 7,46-5,39; 4,82-5,33 mg/mL olarak belirlenmiştir. Ham kayısı ekstraktları arasında en düşük fenolik madde içeren Hasanbey ham kayısı ekstraktlarının en yüksek IC_{50} değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Her iki hücre hattında da en düşük IC_{50} değeri

ile en yüksek antikanser aktivite gösteren Kabaası kuru kayısı aseton ekstraktının toplam fenolik madde içeriğinin tüm ekstraktlar arasında 2971,18 mg gallik asit eşdeğeri fenolik madde/100 g kuru ekstrakt değeri ile en yüksek değere sahip olduğu bulunmuştur.

Ham, olgun ve kuru kayısı ekstraktlarının flavanoid içerikleri sırasıyla 519,17-1231,67; 135,83-377,50 ve 348,33-3152,50 mg quercetin eşdeğeri flavanoid madde/100 g kuru ekstrakt değerleri arasındadır. Flavanoid içeriklerine göre en düşük flavanoid içeren olgun kayısı ekstraktları (135,83-377,50 mg kuersetin eşdeğeri flavanoid madde/100 g kuru ekstrakt) ham ve kuru ekstraktlara göre hem Caco-2 hem de MCF-7 hücre hattında en düşük sitotoksik aktiviteye sahiptir. Tüm bu sonuçlar ekstraktların sahip olduğu antikanser özelliğın içerdikleri toplam fenolik madde ve flavanoid içeriğı ile paralel olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Kabaası ve Soğancı kayısı çeşitlerine ait ham, olgun ve kuru kayısı metanol ve aseton ekstraktlarının MTT testine göre Caco-2 ve MCF-7 hücre hattında antikanser aktivite gösterdikleri, Wound Healing testine göre antimetastatik oldukları belirlenmiştir. AO/EB boyama testi sonuçları ile de apoptotik özellikleri ortaya konmuştur. Ayrıca tüm bu sitotoksik/apoptotik özelliklerinin şeker miktarından bağımsız, total fenolik ve flavanoid içeriğı ile paralel olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle sağlığa faydalı özelliklere sahip bir fonksiyonel gıda olarak Malatya kayısılarının diyetlerimizde yer almasının önemi bu çalışmayla pekiştirilmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Adachi, M., Suzuki, Y., Mizuta, T., Osawa, T., Adachi, T., Osaka, K., Suzuki, K., Shiojima, K., Arai, Y., Masuda, K., Uchiyama, M., Oyamada, T., Clerici, M. (2007). The “*Prunus mume* Sieb. et Zucc” (Ume) is a Rich Natural Source of Novel Anti-Cancer Substance. *Int. J. Food Prop.* 10 (2), 375-384.
- Agati, G., Azzarello, E., Pollastri, S., Tattini, M. 2012. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Sci.* 196, 67-76.
- Akin, E.B., Karabulut, Topcu, I.A. (2008). Some compositional properties of main Malatya apricot (*Prunus armeniaca* L.) varieties. *Food Chem.* 107, 939-948.
- Al-Haji, M., Wicha M.S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S.J., Clarke, M.F. (2003). Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100(7), 3983-3988.
- Ali, S., Masud, T., Abbasi, K.S. (2011). Physico-chemical characteristics of apricot (*Prunus armeniaca* L.) grown in Northern Areas of Pakistan. *Sci. Hortic.* 130, 386-392.
- Ali, H.M., Abo-Shady, A., Eldeen, H.A.S., Soror, H.A., Shousha, W.G., Abdel-Barry, O.A., Saleh, A.M. (2013). Structural features, kinetics and SAR study of radical scavenging and antioxidant activities of phenolic and anilinic compounds. *Chem. Cent. J.* 7(1), 53.
- American Cancer Society. (2016). Cancer Facts and Figures 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>. (on-line access on 11 July, 2016).
- Arora, V., Sachdeva, A.K., Singh, P., Baveja, A., Chopra, K., Kuhad, A. (2014). Resveratrol and Lycopene in the Diet and Cancer Prevention (pp: 127-138). In: Preedy, V. (Ed.), *Cancer: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Academic Press, Kings College London, London, UK.
- Bolhassani, A., Khavari, A., Bathaie, S.Z. (2014). Saffron and natural carotenoids: Biochemical activities and anti-tumor effects. *Biochim. Biophys. Acta.* 1845, 20-30.
- Bozkurt, H. (2004). *Bazı Cisplatin Türevlerinin Sitotoksitesinin ve Antitümör Aktivitesinin Belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir.
- Bramley, P.M. (2003). In I. Johnson & G. P. Williamson (Eds.), *Phytochemical functional foods*. Boca Raton: CRC Press.
- Britannica. (2016). <http://global.britannica.com/plant/apricot>. (on-line access on 2 April, 2016).
- Campbell, O.E., Padilla-Zakour, O.I. (2013). Phenolic and carotenoid composition of canned peaches (*Prunus persica*) and apricots (*Prunus armeniaca*) as affected by variety and peeling. *Food Res. Int.* 54, 448-455.
- Cancer Council. (2014). <http://www.cancervic.org.au/about-cancer/types-treatments-trials/chemotherapy>. (on-line access on 1 Augst, 2014).
- Cazzonelli, C.I. (2011). Carotenoids in nature: insights from plants and beyond. *Funct. Plant Biol.* 38, 833–847.

- Chabner, B.A., Roberts, T.G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 5, 65-72.
- Craig, W.J. (1999). Health-promoting properties of common herbs 1,2 (Suppl.). *Am. J. Clin. Nutr.* 70, 491-499.
- Derviş, E. (2011). Oral Antioksidanlar. *Dermatoz.* 2(1), 263-267.
- Deschner, E.E., Ruperto, J., Wong, G., Newark, H.L. (1991). Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis.* 12, 1193-1196.
- Dhanikula, A.B. (1999). Panchagnula, R. Localized paclitaxel delivery. *Int. J. Pharmaceut.* 183, 85-100.
- Doll, R., Peto, R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.* 66, 1192-1308.
- Doll, R. (1990). An Overview of The Epidemiological Evidence Linking Diet and Cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 49, 119-131.
- Dragsted, L.O., Strube, M., Larsen, J.C. (1993). Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol. Toxicol.* 72, 116-135.
- Eagle, H. (1955). Nutrition Needs of Mammalian Cells in Tissue Culture, Vol. 122, 501-504.
- Eberhardt, M.V., Lee, C.Y., Liu, R.H. (2000). Antioxidant Activity of Fresh Apples. *Nature.* 405, 903-904.
- Enomoto, S., Yanaoka, K., Utsunomiya, H., Niwa, T., Inada, K., Deguchi, H., Ueda, K., Mukoubayashi, C., Inoue, I., Maekita, T., Nakazawa, K., Iguchi, M., Tamai, H., Fujishiro, M., Oka, M., Ichinose, M. (2010). Inhibitory effects of Japanese Apricot, (*Prunus Mume* Siebold ET Zucc.; Ume), on *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 478.
- Faykan. (2016). <http://farukaykan.com/kemoterapi-nedir/>. (on-line access on 16 Sept, 2015).
- Fao. (2015). <http://faostat3.fao.org/browse/Q/QC/E>. (on-line access on 28 May, 2015).
- Firdous, A.P., Sindhu, E.R., Ramnath, V., Kuttan, R. (2010). Anti-mutagenic and anti-carcinogenic potential of the carotenoid meso-zeaxanthin. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 11(6), 1795-1800.
- Ganong, W.F. (2002). *Tıbbi Fizyoloji*. Large Medical Publications, San Francisco, California, 864 s.
- Gomaa, E.Z. (2013). *In vitro* antioxidant, antimicrobial, and antitumor activities of bitter almond and sweet apricot (*Prunus armeniaca* L.) kernels. *Food Sci. Biotechnol.* 22(2), 455-463.
- Görünmezoğlu, Ö. (2008). *Kayıtsız ve İncir Meyvelerinin Antioksidan Kapasitelerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi. Aydın.
- Grimm, S. (2013). Dissecting mitochondrial apoptosis pathways by gain-of-function cell culture screens. *Mitochondrion.* 13, 189-194.

- Guyton, A.C. (2007). Tıbbi Fizyoloji Cilt 1, 5. Baskısından Çevrilmiş 1. Baskı, Güven Yayınları, Ankara, 40-41.
- Haslam, E. (2007). Vegetable tannins - lessons of a phytochemical lifetime. *Phytochemistry*. 68(22-24), 2713-2721.
- Hertog, M.G.L., Feskens, E.J.M., Hollman, P.C.H., Katan, M.B., Kromhout, D. (1993). Dietary antioxidant flavonols and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 342, 1007-1011.
- Hollman, P.C.H., Cassidy, A., Comte, B., Heinonen, M., Richelle, M., Richling, E., Serafini, M., Scalbert, A., Sies, H., Vidry, S. (2011). The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J. Nutr.* 141(5), 989-1009.
- Itharat, A., Houghton, P.J., Eno-Amooquaye, E., Burke, P.J., Sampson, J.H., Raman, A. (2004). *In vitro* cytotoxic activity of Thai medicinal plants used traditionally to treat cancer. *J. Ethnopharmacol.* 90, 33-38.
- Ito, Y., Maeda, S., Sugiyama, T. (1986). Suppression of 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced chromosome aberrations in rat bone marrow cells by vegetable juices. *Mutat. Res.-Genet. Tox.* 172(1), 55- 60.
- Jeong, J.T., Moon, J-H., Park, K-H., Shin, C.S. (2006). Isolation and Characterization of a New Compound from *Prunus mume* Fruit that Inhibits Cancer Cells. *J. Agric. Food Chem.* 54, 2123-2128.
- Jung, C-W., Jo, J-R., Lee, S-H., Park, Y-K., Jung, N-K., Song, D-K., Bae, J., Nam, K-Y., Ha, J-S., Park, I-S., Park, G-Y., Jang, B-C., Park, J-W. (2012). Anti-cancer properties of glucosamine-hydrochloride in YD-8 human oral cancer cells: Induction of caspase-dependent apoptosis and down-regulation of HIF-1 α . *Toxicol. in Vitro*. 26, 42-50.
- Kadian, S.S., Garg, M. (2012). Pharmacological effects of carotenoids: a review. *I.J.P.S.R.* 3(1), 42-48.
- Kawabata, K., Tung, N.H., Shoyama, Y., Sugie, S., Mori, T., Tanaka, T. (2012). Dietary crocin inhibits colitis and colitis-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–13.
- Kinzler, W.K., Vogelstein, B. (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 87, 159-170.
- Knaggs, A.R. (2003). The biosynthesis of shikimate metabolites. *Nat. Prod. Rep.* 20(1), 119-136.
- Kurus, M., Ugras, M., Ates, B., Otlu, A. (2009). Apricot ameliorates alcohol induced testicular damage in rat model. *Food Chem. Toxicol.* 47, 2666-2672.
- Landete, J.M. (2012). Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 52(10), 936-948.
- Lattanzio, V., Kroon, P.A., Quideau, S., Treutter, D. (2008). Plant phenolics—secondary metabolites with diverse functions. In *Recent Advances in Polyphenols Research* (eds. F. Daayf & V. Lattanzio), vol. 1, 1-24. Wiley-Blackwell, Oxford.

- Leccese, A., Bartolini, S., Viti, R. (2007). Total Antioxidant Capacity and Phenolics Content in Apricot Fruits. *Int. J. Fruit Sci.* 7(2), 3-16.
- Liu, M., Li, X. Q., Weber, C., Lee, C.Y., Brown, J., Liu, R.H. (2002). Antioxidant and Antiproliferative Activities of Raspberries. *J. Agric. Food Chem.* 50, 2926-2930.
- Liu, R.H. (2004). Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *J. Nutr.* 134, 3479-3485.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Bretscher, A., Ploegh, H., Matsudaira, P. (2011). *Moleküler Hücre Biyolojisi*, Altıncı Baskıdan Çeviri. Palme Yayıncılık, Ankara, 1107-1109.
- Ma, X., Wang, Z. (2009). Anticancer Drug Discovery in the Future: An Evolutionary Perspective. *Drug Discov. Today.* 14, 1136-1142.
- MedlinePlus. (2016). <https://medlineplus.gov/ency/article/000913.htm>. (on-line access on 23 Augst, 2016).
- Neveu, V., Perez-Jiménez, J., Vos, F., Crespy, V., du Chaffaut, L., Mennen, L., Knox, C., Eisner, R., Cruz, J., Wishart, D., Scalbert, A. (2010). Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database*, 2010. See: <http://www.phenol-explorer.eu>
- Nichols, J.A., Katiyar, S.K. (2010). Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch. Dermatol. Res.* 302, 71-83.
- Nikhil, K., Sharan, S., Chakraborty, A., Bodipati, N. (2013). Role of isothiocyanate conjugate of pterostilbene on the inhibition of MCF-7 cell proliferation and tumor growth in Ehrlich ascitic cell induced tumor bearing mice. *Exp. Cell Res.* 320(2), 311-328.
- Okada, T., Sawada, T., Osawa, T., Adachi, M., Kubota, K. (2008). MK615 inhibits pancreatic cancer cell growth by dual inhibition of Aurora A and B kinases. *World J. Gastroenterol.* 14(9), 1378-1382.
- Parlakpınar, H., Olmez, E., Acet, A., Ozturk, F., Tasdemir, S., Ates, B., Gul, M., Otlı, A. (2009). Beneficial effects of apricot-feeding on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Food Chem. Toxicol.* 47, 802-808.
- Perron, N.R., Hodges, J.N., Jenkins, M., Brumaghim, J.L. (2008). Predicting how polyphenol antioxidants prevent DNA damage by binding to iron. *Inorg. chem.* 47(14), 6153-6161.
- Philpott, M., Ferguson, L.R. (2004). Immunonutrition and Cancer. *Mutat. Res-Fund Mol. M.* 551(1-2), 29-42.
- Pillai, G.R., Srivastava, A.S., Hassanein, T.I., Chauhan, D.P., Carrier, E. (2004). Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin. *Cancer Lett.* 208, 163-170.
- Pollastri, S., Tattini, M. (2011). Flavonols: old compounds for old roles. *Ann. Bot.* 108(7), 1225-1233.
- Quideau, S., Deffieux, D., Douat-Casassus, C., Pouysegu, L. (2011). Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 50(3), 586-621.

- Rice-Evans, C. (1995). Plant polyphenols: free radical scavengers or chain-breaking antioxidants? *Biochem. Soc. Symp.* 61, 103-116.
- Rios, A.D., Antunes, L.M., Bianchi, M.D. (2009). Bixin and lycopene modulation of free radical generation induced by cisplatin-DNA interaction. *Food Chem.* 113, 1113-1118.
- Roussos, P.A., Denaxa, N-K., Tsafouros, A., Efstathios, N., Intidhar, B. (2016). Nutritional Composition of Fruit Cultivars. *Academic Press.* 19-48.
- Samadi, A.K., Bilsland, A., Georgakilas, A.G., Amedei, A., Amin, A., Bishayee, A., Azmi, A.S., Lokeshwar, B.L., Grue, B., Panis, C., Boosani, C.S., Poudyal, D., Stafforini, D.M., Bhakta, D., Niccolai, E., Guha, G., Rupasinghe, H.P.V., Fujii, H., Honoki, K., Mehta, K., Aquilano, K., Lowe, L., Hofseth, L.J., Ricciardiello, L., Ciriolo, M.R., Singh, N., Whelan, R.L., Chaturvedi, R., Ashraf, S.S., Shantha Kumara, H.M.C., Nowsheen, S., Mohammed, S.I., Keith, W.N., Helferich, W.G., Yang, X. (2015). A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. *Semin. Cancer Biol.* 35, 151-184.
- Sarıboyacı, A.E. (2011). Temel Kök Hücre Kültür Teknikleri. *1. Kök Hücre Araştırmaları Kongresi-Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalı Kursu*, Kocaeli Üniversitesi, Eylül 26-27, Sapanca.
- Schneider, P., Hosseiny, S.S., Szczotka, M., Jordan, V., Schlitter, K. (2009). Rapid solubility determination of the triterpenes oleanolic acid and ursolic acid by UV-spectroscopy in different solvents. *Phytochem. Lett.* 2, 85-87.
- Shardell, M.D., Alley, D.E., Hicks, G.E., El-Kamary, S.S., Miller, R.R., Semba, R.D., Ferrucci, L. (2011). Low-serum carotenoid concentrations and carotenoid interactions predict mortality in US adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nutr. Res.* 31(3), 178–189.
- Sies, H. (2010). Polyphenols and health: update and perspectives. *Arch. Biochem. Biophys.* 501(1), 2-5.
- Son, H.S., Hwang, W.I. (1990). A study on the cytotoxic activity of garlic (*Allium sativum*) extract against cancer cells (in Korean). *Kor. J. Nutrition.* 23, 135-147.
- Takahashi, A., Matsumoto, H., Yuki, K., Yasumoto, J-I., Kajiwar, A., Aoki, M., Furusawa, Y., Ohnishi, K., Ohnishi, T. (2004). High-Let Radiation Enhanced Apoptosis But Not Necrosis Regardless of p53 Status. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 60(2), 591-597.
- Takeoka, G.R., Flath, R.A., Mon, T.R., Teranishi, R., Guentert, M. (1990). Volatile Constituents of Apricot (*Prunus armeniaca*). *J. Agric. Food Chem.* 38(2), 471-477.
- Tanaka, T., Shnimizu, M., Moriwaki, H. (2012). Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules.* 17(3), 3202–3242.
- Teodoro, A.J., Oliveira, F.L., Martins, N.B., Maia, G.A., Martucci, R.B., Borojevic, R. (2012). Effect of lycopene on cell viability and cell cycle progression in human cancer cell lines. *Cancer Cell Int.* 12(1), 12:36.
- Thomson, C.A., Stendell-Hollis, N.R., Rock, C.L., Cussler, E.C., Flatt, S.W., Pierce, J.P. (2007). Plasma and dietary carotenoids are associated with reduced

- oxidative stress in women previously treated for breast cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16(10), 2008-2015.
- Thurston, D.E. (2007). *Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs*. CRC Press, New York, 37-125.
- Ünal, M.R. (2010). Kayısı Araştırma Raporu. T.C. Fırat Kalkınma Ajansı. Malatya.
- Van Duyn, M.A.S., Pivonka, E. (2000). Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for the dietetics professional: Selected literature. *J. Am. Diet. Assoc.* 100(12), 1511-1521.
- Vardi, N., Parlakpınar, H., Ozturk, F., Ates, B., Gul, M., Cetin, A., Erdogan, A., Otlı, A. (2008). Potent protective effect of apricot and β -carotene on methotrexate-induced intestinal oxidative damage in rats. *Food Chem. Toxicol.* 46, 3015-3022.
- Vogt, T. (2010). Phenylpropanoid biosynthesis. *Mol. Plant.* 3(1), 2-20.
- Weinberg, R.A. (2006). *The Biology of Cancer*. Garland Science
- Weisburger, J.H. (1991). Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants and carotenoids. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 226-237.
- Wolfe, K., Wu, X., Liu, R.H. (2003). Antioxidant Activity of Apple Peels. *J. Agric. Food Chem.* 51, 609-614.
- Woodcock, M.E. (2013). *Effects of Polyphenols on Vasomodulatory Factors and Associated Cell Signalling*. A Thesis for the Degree of Doctorate of Philosophy, University of East Anglia, UK.
- Yamai, H., Sawada, N., Yoshida, T., Seike, J., Takizawa, H., Kenzaki, K., Miyoshi, T., Kondo, K., Bando, Y., Ohnishi, Y., Tangoku, A. (2009). Triterpenes augment the inhibitory effects of anticancer drugs on growth of human esophageal carcinoma cells *in vitro* and suppress experimental metastasis *in vivo*. *Int. J. Cancer.* 125, 952-960.
- Yang, E.J., Kim, W.Y. (1993). A study on dietary factors related to the incidence of stomach cancer and colon cancer in Korean. *Korean J. Nutr.* 26, 603-614.
- Yang, K.H., Yang, J.H., Ryu, B.H. (1997). Antitumor effects of extracts obtained from *Daedalea dickinsii*. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 25, 178-182.
- Yoshiko, S., Hoyoku, N. (2007). Fucoxanthin, a natural carotenoid, induces G1 arrest and GADD45 gene expression in human cancer cells. *In vivo.* 21, 305-310.
- Yurt, B., Celik, I. (2011). Hepatoprotective effect and antioxidant role of sun, sulphited-dried apricot (*Prunus armeniaca* L.) and its kernel against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol.* 49, 508-513.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı, Soyadı: Ünzile KELEŞTEMUR

Doğum Tarihi ve Yeri: 07.08.1985/ELAZIĞ

Yazışma Adresi: İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü 44280, Malatya

E-posta: unzile.kelestimur@inonu.edu.tr – unzile6@hotmail.com

Lisans: Fırat Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (2003-2007)

Tezsiz Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi, Ortaöğretim Fen ve Mat. Alanları Eğitimi Bölümü (2007-2008)

Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı (2008-2010)

Doktora: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı (2010-2016)

Akademik ve Mesleki Deneyim: Muş Alparslan Üniversitesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi (2009-2010)

İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi (2010-2016)

YAYINLAR

1. Sayın E, Bayram B, Türkoğlu Z, Keleştemur Ü, Mutlu F: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene I/D Polymorphism Genotypes and ACE Levels of Serum and Synovial Fluid of Patients with Osteoarthritis, FABAD J. Pharm. Sci., 34, 77-81, 2009.
2. Gülüzar Tuna Keleştemur, Ünzile Keleştemur, Sibel Selçuk: Nakil İşleminin Gökkuşluğu Alabalığı, Oncorhynchus Mykiss (Walbaum, 1792) Yavrularının Malondialdehit Düzeyine Etkisi, SAÜ. Fen Bilimleri Dergisi, 14. Cilt, 2. Sayı, s.119-123, 2010.
3. R. Betül Iça, Fırat Öztürk, Burhan Ates, Meral Arslan Malkoc, and Ünzile Keleştemur: Level of residual monomer released from orthodontic acrylic materials. The Angle Orthodontist: September 2014, Vol. 84, No. 5, pp. 862-867.

4. Kadir Doğanay, Ünzile Keleştemur, Sevgi Balcıoğlu, Burhan Ateş and Aliye Altundaş: Synthesis, reaction and evaluation of anticancer activity of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[4,5]selenopheno[2,3-d]pyrimidine derivatives. Turk J Chem (2016) 40: 631-640.

BİLDİRİLER

1. Arabacı T, Uzay G, **Keleştemur U**, Karaaslan MG, Balcioglu S, Ates B. “Cytotoxicity, Antioxidant and Chemical Composition of the Essential Oil of *Satureja Cilicica* P.H. Davis from Turkey.” *11th International Symposium On Pharmaceutical Sciences*, 9-12 June 2015, Ankara, Turkey.
2. S. Gulgen, B. Ates, S. Koytepe, M. G. Karaaslan, **U. Keleştemur**, S. Balcioglu. Biodegradable and Biocompatible Polyurethane Tissue Adhesives Using Tween/PEG/Caffeic Acid As Polyol Resource. “European Polymer Congress 2015 (epf 2015)” June 21-26, Dresden, Germany.
3. S. Balcioglu, B. Ates, S. Koytepe, M. G. Karaaslan, **U. Keleştemur**, S. Gulgen. Enhancing The Adhesion Strength of Chlorogenic Acid-Based Polyurethane with Iron Ligand for Tissue Engineering. “European Polymer Congress 2015 (epf 2015)” June 21-26, Dresden, Germany.
4. B. Ates, S. Koytepe, M. G. Karaaslan, **U. Keleştemur**, I. K. Acari, S. Balcioglu, S. Gulgen. Synthesis and Characterization of Boric Acid-Based Antibacterial and Biocompatible Tissue Adhesive. “European Polymer Congress 2015 (epf 2015)” June 21-26, Dresden, Germany.
5. C. Gurses, B. Ates, S. Koytepe, M. G. Karaaslan, **U. Keleştemur**, S. Balcioglu, S. Gulgen. Aliphatic Polyurethanes Based on Hexamethylene Diisocyanate and Saccharides for Biocompatible Transparent Surface in Medical Devices. “European Polymer Congress 2015 (epf 2015)” June 21-26, Dresden, Germany.
6. Y. Kaşıkçı, Z. Koca, İ. Özcan, E. K. Savan, Ü. Keleştemur, B. Ateş, S. Köytepe. Methotrexate-conjugated Co₂FeO₄ for Chemotherapy and Imaging of Tumor. *11th Nanoscience and Nanotechnology Conference (NanoTR-11)*, 22-25 June 2015, Ankara, Turkey.
7. Karaca, Açarı, İ., Balcıoğlu, S., **Keleştemur, Ü.**, Köytepe, S., Ateş, B., Yılmaz, İ., Seçkin, T. “Kemoterapide Sağlıklı Hücre Hasarına Son: Süper

Etkili Antioksidan Nano-Konjugat Formülasyonları”, 5. ARGE Proje Pazarı İstanbul, 2015.

8. M. G. Karaaslan, **Ü. Keleştemur**, S. Balcıoğlu, S. Gülgen, S. Köytepe, B. Ateş. Vücut Sıvılarından Etkilenmeyen Doku Yapıştırıcı Üretimi. 4. Ar-Ge Proje Pazarı, 1 Kasım 2014, İstanbul, Türkiye.
9. Sevgi Balcıoglu, Merve Goksin Karaaslan, Selam Gulgen, **Unzile Kelestemur**, Suleyman Koytepe, Burhan Ates, Emir Baki Denkbaz. Synthesis and Adhesive Properties of Biocompatible Polyurethane-Clay Nanocomposite As A Tissue Adhesive. **10th Nanoscience and Nanotechnology Conference**, 17-21 June 2014, Istanbul, Turkey.
10. **Unzile Kelestimur**, Aydın Aktas, Burhan Ates, Yetkin Gok. Investigation of Anticancer Properties of N-Heterocyclic Carbene Complexes on HepG2. **44th World Chemistry Congress**, 11-16 August 2013, Istanbul, Turkey.
11. **Ünzile Keleştemur**, Merve Gökşin Karaaslan, Nesrin Aydoğan, Burhan Ateş. Paraquat ile oluşturulan deneysel Parkinson modelinde N-asetilsistein Amid’in (NACA) kan parametreleri üzerine etkileri. **Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi**, Haziran 2011, Erzurum (**POSTER ÖDÜLÜ**).

TEZLER ve SEMİNERLER

Seminer; “Test Tüp Kimyası ile Antioksidan Aktivite Ölçüm Yöntemleri ve Kıyaslamaları”, Ünzile KELEŞTEMUR, Doktora Semineri, 19.01.2012, Malatya.

Seminer; “Hücre Kültürü ve Biyokimya’daki Uygulamaları”, Ünzile KELEŞTEMUR, Doktora Semineri, 13.06.2011, Malatya.

Seminer; “PCR Modifikasyonları, Uygulama Alanları ve Yapılmış Bazı Çalışmalar”, Ünzile KELEŞTEMUR, Yüksek Lisans Semineri, 2009, Elazığ.

Tez; “Hidroksiüre Türevi Schiff Bazı ve Bazı Metal Komplekslerinin Antioksidan Ve Antitümör Özelliklerinin Araştırılması” Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 2010.

Tez; “Malatya’da Yetişen Farklı Kayısı Çeşitlerinin Hücre Kültür Sisteminde Sitotoksik/Apoptotik Etkilerinin İncelenmesi” Doktora Tezi, Malatya, 2016.

KATILDIĞI SEMİNERLER, EĞİTİMLER VE ÇALIŞTAYLAR

1. “Moleküler Tıpta Biyomühendislik ve İnovasyon” Sanko Üniversitesi, 20-21 Mart 2015, Gaziantep.

2. “Uygulamalı Biyokimya’da Güncel Konular” Konulu Yaz Okulu, Aksaray Üniversitesi, 22-24 Ağustos 2014, Aksaray.
3. “TÜBİTAK 1001 PROJESİ HAZIRLAMA EĞİTİMİ” Fırat Üniversitesi, 02.05.2014-04.05.2014, Elazığ.
4. “44th World Chemistry Congress” Certificate of Attendance, IUPAC and Turkish Chemical Society, 11-16 August 2013, Istanbul.
5. “Afinite Lisansüstü Yaz Okulu” 23-25 Mayıs 2010, AKSARAY.
6. “EON C Mikroplate Okuyucu Cihazı Operatör Eğitim Sertifikası”, Pera Medikal, 16 Mayıs 2012, Malatya.
7. “Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi”, Ataürk Üniversitesi, Haziran 2011, Erzurum.
8. “Uygulamalı Moleküler Biyoloji Teknikleri Lisansüstü Yaz Okulu”, Ataürk Üniversitesi, 04-09 Temmuz 2011, Erzurum.
9. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (T.C. Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu) 10.02.2010, Elazığ.
10. TS EN ISO 22000:2005 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri (HACCP) Sertifikası 13-14 Haziran 2008.

PROJELER

1. Siklodekstrin Temelli Multi Fonksiyonel Biyoyumlu Hidrojellerin Sentezi ve Cerrahi Hasar Sonrası Uterus içi Yapışıklıkların (Asherman Sendromu) Önlenmesinde Kullanımı. TÜBİTAK-215Z322, Bursiyer, 2016-devam ediyor.
2. Tween/PEG/Polifenol’un Poliöl Olarak Kullanıldığı Biyobozunur ve Biyoyumlu Poliüretan Doku Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulaması. TUBİTAK-114Z591, (30.000 TL/1 yıl) Araştırmacı, 2014-2015.
3. “Yeni Selenofen Türevli Bileşiklerin Antitümöral Özelliklerinin Hücre Kültür Sisteminde Araştırılması”, İ.Ü.BAP, (Araştırmacı; Ünzile KELEŞTEMUR).
4. “N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Antitümör (Hücre Kültür Sisteminde) ve Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması”, İ.Ü.BAP, (Araştırmacı; Ünzile KELEŞTEMUR).
5. “Malatya’da Yetişen Farklı Kayısı Çeşitlerinin Hücre Kültür Sisteminde Sitotoksik/Apoptotik Etkilerinin İncelenmesi”, İ.Ü.BAP, (Doktora Projesi).