

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**RİZE’DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN
ÖZÜTLERİN KANSER VE NORMAL HÜCRELER ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN İN-VİTRO ARAŞTIRILMASI**

NEBAHAT EJDER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih Ş. BERİŞ

II. DANIŞMAN

Dr. Saliha EKŞİ

JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Doç. Dr. Selim DEMİR

Dr. Öğr. Üyesi Yeşim AKTÜRK DİZMAN

RİZE- 2020

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RİZE'DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN ÖZÜTLERİN
KANSER VE NORMAL HÜCRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İN-VİTRO
ARAŞTIRILMASI

Doç. Dr. Fatih Ş. BERİŞ ve Dr. Saliha EKŞİ danışmanlığında, Nebahat EJDER tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile oluşturulan jüri tarafından 22/10/2020 tarihinde Biyoloji Anabilim Dalı'nda **DOKTORA** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Başkan	: Doç. Dr. Fatih Ş. BERİŞ	
Üye	: Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ	
Üye	: Doç. Dr. Selim DEMİR	
Üye	: Dr. Saliha EKŞİ	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Yeşim AKTÜRK DİZMAN	

Prof. Dr. Murat TOMAKİN
ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

ÖNSÖZ

“Rize’de Yetişen Bazı Bitkilerden Elde Edilen Özütlerin Kansere ve Normal Hücreler Üzerindeki Etkilerinin İn-vitro Araştırılması” adıyla yapılan bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda gerçekleştirildi ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında “Doktora Tezi” olarak hazırlandı. Kanser gelişimini engellemek için bitki kaynaklı doğal ürünlerin kullanılması kemoprevensiyon araştırmalarında son derece önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, 15 bitkiden elde edilen 32 metanol/etil asetat özütlерinin, ARPE-19 (2n), A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Doktora eğitimim boyunca her türlü maddi ve manevi destek sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren eş danışman hocam Sayın Dr. Saliha EKŞİ’ ye şükranlarımı sunarım. Her konuda desteğini esirgemeyen ve yardımcı olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Fatih Ş. BERİŞ’e teşekkürlerimi sunarım. Bitkilerin tür tayini yapılmasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Serdar MAKBUL’e teşekkür ederim. Bilimsel anlamda her zaman yanımda olan ve fikirleriyle yol gösteren Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice SEVİM NALKIRAN’a teşekkür ederim. Tezimin yazma kısmındaki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Kaan KARAOĞLU’na ve Arş. Gör. Tuğba ÇELİK SAMANCI’ya teşekkür ederim.

Varlıklarıyla hayatıma anlam katan, her zaman yanımda olan eşim, kızım ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Nebahat EJDER

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Rize’de Yetişen Bazı Bitkilerden Elde Edilen Özütlerin Kanser ve Normal Hücreler Üzerindeki Etkilerinin İn-vitro Araştırılması” başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 22/10/2020

Nebahat EJDER

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

RİZE'DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN ÖZÜTLERİN KANSER VE NORMAL HÜCRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İN-VİTRO ARAŞTIRILMASI

Nebahat EJDER

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Fatih Şaban BERİŞ
Dr. Saliha EKŞİ

Kanser, dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Anti-kanser ilaçların ciddi yan etkileri ve artan morbidite/mortalite oranlarından dolayı araştırmacıların potansiyel anti-kanser özellik taşıyan doğal ürünlere karşı ilgisi artmıştır. Kanser gelişimini engellemek için doğal ajanların (tek başına veya kombinasyon halinde) kullanımı, kemoprevensiyon için son derece umut verici bir strateji olmuştur. Bu çalışmada, 15 bitkiden elde edilen 32 metanol/etil asetat özütlerinin, ARPE-19 (2n), A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Özütlerin hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri kolorimetrik bir yöntem olan MTT yöntemiyle çalışılarak değerlendirildi. Özütlerin ARPE-19 ve A549 hücreleri üzerindeki apoptotik etkileri jel elektroforez, DAPI ve Kaspaz-3 yöntemleriyle çalışıldı. İlave olarak A549 ve ARPE-19 hücrelerinde çizik (yara iyileşmesi) oluşturarak özütlerin, hücrede motiliteye neden olup olmadığı incelendi. Bulgulara göre, *Ornithogalum balansae* çiçek/soğan, *Sigesbeckia orientalis* çiçek MeOH ve EtOAc özütlerinin A549 hücrelerine, *Helichrysum armenium* MeOH ve *Apium sp*'nin EtOAc özütlerinin HT-29 hücrelerine karşı istatistiksel olarak daha anlamlı bir antiproliferatif etki gösterdiği bulundu ($p<0.05$). *O. balansae* çiçek ve soğan özütleri A549 akciğer kanser hücreleri üzerinde, diğer özütlere göre düşük konsantrasyonlarda en fazla büyüme inhibisyonuna neden olduğu saptandı. Sonuç olarak *O. balansae* özütleri kanser hücreleri ve özellikle A549 hücreleri üzerinde önemli bir anti-proliferatif etki gösterdiği bu çalışma ile ilk kez belirlendi. Ayrıca *S. orientalis*, *Apium sp* ve *H. armenium* özütleri ise kanser hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sitotoksik etki sergilediği ortaya konuldu. Gelecekte, özütlerin, büyüme inhibisyonuna neden olan bileşenlerini ayrıntılı olarak belirleyebilmek ve bu bitkilerin anti-kanser ajan potansiyellerini gösterilebilmek için daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

2020, 129 sayfa

Anahtar Kelimeler: Anti-kanser Aktivite, Apoptoz, Doğal Kaynaklar, Yara İyileşmesi

ABSTRACT

IN-VITRO INVESTIGATION OF ACTIVITIES OF EXTRACTS FROM SOME PLANTS GROWING IN RİZE ON CANCER AND NORMAL CELL LINES

Nebahat EJDER

Recep Tayyip Erdogan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Ph. D. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fatih Ş. BERİŞ
Dr. Saliha EKŞİ

Cancer is one of the most important health problems worldwide. Researchers tend to have greater interest in natural products with potential anticancer properties because of the serious side effects of anticancer drugs and increased morbidity / mortality rates. The use of natural compounds alone or in combination hold great promise as chemopreventive agents to prevent cancer development. The aim of this study to determine the anti-proliferative properties of 32 methanol / ethyl acetate extracts obtained from 15 plants on a diploid cell line, ARPE-19 and cancer cells, A549, CRL-2923, HT-29 and HeLa. Cytotoxic activity of the extracts assessed using a colorimetric method, MTT. Apoptotic activities of the extracts were determined using DNA fragmentation, DAPI and Caspase-3 activity tests. Moreover, to wound healing assay was performed to evaluate the effects of extracts on motility potential of A549 and ARPE-19 cells. Our findings showed that significant anti-proliferative effects were observed in both MeOH and EtOAc extracts of *Ornithogalum balansae* flower / bulb, *Sigesbeckia orientalis* flower MeOH; EtOAc against A549 cells and MeOH extract of *Helichrysum armenium* and EtOAc extract of *Apium sp* against HT-29 cells. It was demonstrated that *O. balansae* extracts were determined to inhibit growth of A549 lung cancer cells at lower concentrations than other extracts ($p < 0.05$). In conclusion, this is the first study showing that extracts of *O. balansae* possess considerable anti-proliferative activity against cancer cells especially for A549 cells. In addition, it was revealed that extracts of *S. orientalis*, *Apium sp* and *H. armenium* showed an important cytotoxicity effect on cancer cells. Further investigations are required to identify the effective component(s) of the extracts and to comprehensively evaluate their anti-proliferative effects on other cancer cell lines, in future.

2020, 129 pages

Keywords: Anti-cancer Activity, Apoptosis, Natural Products, Wound Healing

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Kanser	2
1.2.1. Kanserın Moleküler Özellikleri	5
1.2.2. Kanser Hücre Tipleri	7
1.2.3. Apoptoz	8
1.2.3.1. Kaspazlar	9
1.2.3.2. Kaspaz 3 (CASP 3).....	10
1.3. Kanserde Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemleri	10
1.4. Çalışmada Kullanılan Bitkilerin Sistematiğı ve Tıbbi Kullanımı	14
1.4.1. <i>Ornithogalum balansae</i>	14
1.4.2. <i>Sigesbeckia orientalis</i>	15
1.4.3. <i>Gagea sp.</i>	16
1.4.4. <i>Myosotis sp.</i>	17
1.4.5. <i>Apium sp.</i>	18
1.4.6. <i>Muscari sp.</i>	19
1.4.7. <i>Silene vulgaris</i>	20
1.4.8. <i>Thymus praecox</i>	21
1.4.9. <i>Cornus sanguineae</i>	22
1.4.10. <i>Trachystemon orientalis</i>	23
1.4.11. <i>Rhinanthus angustifolius</i>	24
1.4.12. <i>Veronica sp.</i>	25
1.4.13. <i>Scrophularia scopoli</i>	26

1.4.14.	<i>Helichyrsom armenium</i>	27
1.4.15.	<i>Crocus sp.</i>	28
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	30
2.1.	Materyal	30
2.2.	Yöntem	32
2.2.1.	Bitkilerin Temini ve Özütlerin Hazırlanması	32
2.2.2.	Bitki Özütlerinin Hazırlanması.....	32
2.2.3.	Hücre Kültürü	33
2.2.3.1.	Hücre Hatlarının Temini.....	33
2.2.3.2.	ARPE-19 Hücre Morfolojisi ve Özellikleri.....	33
2.2.3.3.	A549 Hücre Morfolojisi ve Özellikleri	33
2.2.3.4.	HT-29 Hücre Morfolojisi ve Özellikleri.....	33
2.2.4.	CRL-2923 Hücre Morfolojisi ve Özellikleri	34
2.2.4.1.	HeLa Hücre Morfolojisi ve Özellikleri	34
2.2.4.2.	Hücre Hatlarının Kültürü	34
2.2.4.3.	Hücre Hatlarının Çözündürülmesi	34
2.2.4.4.	Hücre Hatlarının Dondurulması	35
2.2.4.5.	Hücre Hatlarının Pasajlanması	35
2.3.	Bitki Özütlerinin Hücreler Üzerindeki Morfolojik Değişikliklerin Belirlenmesi	36
2.4.	Bitki Özütlerinin Antiproliferatif Aktivitesinin Belirlenmesi	36
2.4.1.	MTT Yöntemi.....	37
2.5.	Apoptozun Belirlenmesi	38
2.5.1.	DNA Fragmentasyon Analizi	38
2.5.2.	Floresan Mikroskopu	38
2.5.2.1.	DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol).....	39
2.5.3.	Kapsaz-3 Aktivitesinin Belirlenmesi.....	39
2.6.	Hücre Motilitesinin Test Edilmesi.....	40
2.7.	İstatiksel Analiz	40
3.	BULGULAR	41
3.1.	Bitki Özütlerin Hücreler Üzerindeki Morfolojik Etkisi	41
3.2.	Antiproliferatif Aktivite Sonuçları	46
3.2.1.	<i>S. orientalis</i> Çiçek.....	46

3.2.2.	<i>O. balansae</i> Çiçek.....	48
3.2.3.	<i>O. balansae</i> Soğan.....	50
3.2.4.	<i>Gagea sp.</i> Çiçek.....	53
3.2.5.	<i>Gagea sp.</i> Soğan.....	55
3.2.6.	<i>Myosotis sp.</i> Çiçek.....	56
3.2.7.	<i>Muscari sp.</i> Çiçek.....	58
3.2.8.	<i>Apium sp.</i> Çiçek.....	60
3.2.9.	<i>S. vulgaris</i> Çiçek.....	62
3.2.10.	<i>T. praecox</i> Çiçek.....	63
3.2.11.	<i>C. sanguineae</i> Çiçek.....	65
3.2.12.	<i>T. orientalis</i> Çiçek	68
3.2.13.	<i>Veronica sp.</i> Çiçek.....	70
3.2.14.	<i>R. angustifoliua</i> Çiçek	72
3.2.15.	<i>S. scopolii</i> Çiçek	74
3.2.16.	<i>H. armenium</i> çiçek.....	76
3.2.17.	<i>Crocus sp.</i> Çiçek.....	78
3.3.	Hücre Motilitesinin Sonuçları	80
3.4.	Apoptotik hücrelerin belirlenmesi	88
3.4.1.	DAPI Boyama.....	88
3.4.2.	DNA Fragmentasyonu	89
3.4.3.	Kaspaz-3 Aktivitesinin Ölçülmesi.....	90
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR	91
5.	ÖNERİLER	106
	KAYNAKLAR	107
	ÖZGEÇMİŞ	127

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	2018 raporlarına göre dünya genelinde kanserli hasta ve ölüm grafiği.	3
Şekil 2.	2018 raporlarına göre Türkiye’de kanserli hasta grafiği	4
Şekil 3.	Kanserin gelişimi	6
Şekil 4.	Bitkilerin çeşitli kanser türlerine karşı aktivitesi	11
Şekil 5.	<i>O. balansae</i> türüne ait görüntü	14
Şekil 6.	<i>S. orientalis</i> türüne ait görüntü	15
Şekil 7.	<i>Gagea sp.</i> türüne ait görüntü	16
Şekil 8.	<i>Myosotis sp.</i> türüne ait görüntü	17
Şekil 9.	<i>Apium sp.</i> türüne ait görüntü	18
Şekil 10.	<i>Muscari sp.</i> türüne ait görüntü.	19
Şekil 11.	<i>S. vulgaris</i> türüne ait görüntü.	20
Şekil 12.	<i>T. praecox</i> türüne ait görüntü.	21
Şekil 13.	<i>C. sanguineae</i> türüne ait görüntü.	22
Şekil 14.	<i>T. orientalis</i> türüne ait görüntü.	23
Şekil 15.	<i>R. angustifolius</i> türüne ait görüntü	24
Şekil 16.	<i>Veronica sp.</i> türüne ait görüntü.	25
Şekil 17.	<i>S. scopoli</i> türüne ait görüntü.	26
Şekil 18.	<i>H. armenium</i> türüne ait görüntü.	27
Şekil 19.	<i>Crocus sp.</i> türüne ait görüntü.	28
Şekil 20.	Media (negatif kontrol), DMSO (negatif kontrol), Taksol (pozitif kontrol) 5nM, <i>Myosotis sp</i> EtOAc 500 µg/mL, <i>Myosotis sp</i> MeOH 800 µg/mL 48 saat, Olympus CKX41 10 X	41
Şekil 21.	<i>O. balansae</i> çiçek MeOH 300 µg/mL, <i>O. balansae</i> çiçek EtOAc 300 µg/mL, <i>S. vulgaris</i> MeOH 400 µg/mL, <i>S. vulgaris</i> EtOAc 600 µg/mL, <i>Apium sp</i> EtOAc 600 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X.	42
Şekil 22.	<i>T. praecox</i> EtOAc 200 µg/mL, <i>Muscari sp</i> MeOH 600 µg/mL, <i>Muscari sp</i> EtOAc 400 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X.	42
Şekil 23.	<i>O. balansae</i> soğan MeOH 300 µg/mL, <i>O. balansae</i> soğan EtOAc 300 µg/mL, <i>Gagea sp</i> soğan MeOH 400 µg/mL, <i>C. sanguineae</i> MeOH 500 µg/mL, <i>C.</i> <i>sanguineae</i> EtOAc 500 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X.	43
Şekil 24.	<i>T. orientalis</i> MeOH 300 µg/mL, <i>T. orientalis</i> EtOAc 300 µg/mL, <i>R.</i> <i>angustifolius</i> MeOH 270 µg/mL, <i>R. angustifolius</i> EtOAc 180 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X.	44

Şekil 25. <i>Veronica sp</i> EtOAc 250 µg/mL, <i>S. scopolii</i> MeOH 500 µg/mL, <i>S. scopolii</i> EtOAc 330 µg/mL, <i>H. armenium</i> MeOH 500 µg/mL, <i>H. armenium</i> EtOAc 500 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X.	44
Şekil 26. <i>O. balansae</i> çiçek MeOH 3,5 µg/mL, <i>O. balansae</i> soğan EtOAc 1,5 µg/mL, <i>O. balansae</i> soğan MeOH 2 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X.	45
Şekil 27. <i>S. orientalis</i> 'in farklı konsantrasyonlarda çiçek MeOH özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	46
Şekil 28. <i>S. orientalis</i> 'in farklı konsantrasyonlarda çiçek EtOAc özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	47
Şekil 29. <i>O. balansae</i> 'nın farklı konsantrasyonlarda çiçek MeOH özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	48
Şekil 30. <i>O. balansae</i> 'nın farklı konsantrasyonlarda çiçek EtOAc özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	50
Şekil 31. <i>O. balansae</i> soğan MeOH özütü ile farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	51
Şekil 32. <i>O. balansae</i> soğan EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	52
Şekil 33. <i>Gagea sp</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	53
Şekil 34. <i>Gagea sp</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları.	54
Şekil 35. <i>Gagea sp</i> soğan MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	55
Şekil 36. <i>Myosotis sp</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları.....	56
Şekil 37. <i>Myosotis sp</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları.....	57
Şekil 38. <i>Muscari sp</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	58
Şekil 39. <i>Muscari sp</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	59
Şekil 40. <i>Apium sp</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	61
Şekil 41. <i>Apium sp</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	62
Şekil 42. <i>S. vulgaris</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	63
Şekil 43. <i>T. praecox</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	64
Şekil 44. <i>T. praecox</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	65

Şekil 45. <i>C.sanguineae</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	66
Şekil 46. <i>C.sanguineae</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	67
Şekil 47. <i>T. orientalis</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	68
Şekil 48. <i>T. orientalis</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	69
Şekil 49. <i>Veronica sp</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	70
Şekil 50. <i>Veronica sp</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	71
Şekil 51. <i>R. angustifoliua</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	72
Şekil 52. <i>R. angustifoliua</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	73
Şekil 53. <i>S. scopolii</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	74
Şekil 54. <i>S. scopolii</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	75
Şekil 55. <i>H. armenium</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	76
Şekil 56. <i>H. armenium</i> çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	77
Şekil 57. <i>Crocus sp</i> çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları.....	78
Şekil 58. <i>Crocus sp</i> EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları.	79
Şekil 59. Negatif kontrol DMSO ile muamele edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.	80
Şekil 60. Pozitif kontrol Taksol (5nM) ile muamele edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.	81
Şekil 61. <i>O. balansae</i> çiçek MeOH 6,25 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.....	82
Şekil 62. <i>O. balansae</i> çiçek MeOH 3,125 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.....	83
Şekil 63. <i>O. balansae</i> soğan MeOH 12 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.....	84
Şekil 64. <i>O. balansae</i> çiçek EtOAc 6,25 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.....	85

Şekil 65. <i>O. balansae</i> çiçek EtOAc 3,125 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.....	86
Şekil 66. <i>O. balansae</i> soğan EtOAc 6,25 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41 4X.....	87
Şekil 67. Media, DMSO, Taksol, <i>O. balansae</i> çiçek MeOH özütü 3,5 µg/mL, soğan EtOAc özütü 1,5 µg/mL ve soğan MeOH özütü 2 µg/mL, 48 saat 20X objektif.....	88
Şekil 68. ARPE-19 ve A549 hücrelerinde özütlerin apoptozis etkisinin Agaro Jel Elektroforez ile gösterilmesi. M: Marker, Media (1), DMSO (2), <i>O. balansae</i> çiçek MeOH özütü (3), <i>O. balansae</i> soğan MeOH özütü(4), <i>O. balansae</i> soğan EtOAc özütü (5), Taxol (6).	89
Şekil 69. <i>O. balansae</i> 'nın çiçek MeOH özütünün ARPE-19 ve A549 hücrelerinde Kaspaz-3 aktivitesinin gösterilmesi	90

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye 2018 kanser istatistiği	5
Tablo 2. Araştırma ve klinik denemelerde bitki kaynaklı ilaçlar	13
Tablo 3. Tez kapsamında kullanılan bitkilere ait çalışmalar.....	29
Tablo 4. Laboratuvarında kullanılan cihaz ve ekipman listesi.....	30
Tablo 5. Kullanılan sarf malzeme listesi.....	31
Tablo 6. Kullanılan kimyasalların listesi.	31
Tablo 7. Deneyde kullanılan kitler.....	31
Tablo 8. Çalışmada kullanılan türler ve özütleri.....	32
Tablo 9. <i>S. orientalis</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	46
Tablo 10. <i>S. orientalis</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	47
Tablo 11. <i>O.balansae</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	48
Tablo 12. <i>O.balansae</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	49
Tablo 13. <i>O.balansae</i> soğan MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	50
Tablo 14. <i>O.balansae</i> soğan EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	52
Tablo 15. <i>Gagea sp.</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	53
Tablo 16. <i>Gagea sp.</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	54
Tablo 17. <i>Gagea sp.</i> soğan MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	55
Tablo 18. <i>Myosotis sp.</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	56
Tablo 19. <i>Myosotis sp.</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	57
Tablo 20. <i>Muscari sp.</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	58
Tablo 21. <i>Muscari sp.</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	59
Tablo 22. <i>Apium sp.</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	60

Tablo 23. <i>Apium sp.</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	61
Tablo 24. <i>S. vulgaris</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	62
Tablo 25. <i>T. praecox</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	63
Tablo 26. <i>T. praecox</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	64
Tablo 27. <i>C. sanguineae</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	65
Tablo 28. <i>C. sanguineae</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	66
Tablo 29. <i>T. orientalis</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	68
Tablo 30. <i>T. orientalis</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	69
Tablo 31. <i>Veronica sp.</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	70
Tablo 32. <i>Veronica sp.</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	71
Tablo 33. <i>R. angustifoliua</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	72
Tablo 34. <i>R. angustifoliua</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	73
Tablo 35. <i>S. scopolii</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	74
Tablo 36. <i>S. scopolii</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	75
Tablo 37. <i>H. armenium</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	76
Tablo 38. <i>H. armenium</i> çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	77
Tablo 39. <i>Crocus sp.</i> çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	78
Tablo 40. <i>Crocus sp.</i> EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	79

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat Derece
µl	Mikrolitre
ml	Mililitre
µg	Mikrogram
Nm	Nanomolar
ARPE-19	İnsan Normal Göz Epitel Hücre Hattı
A549	İnsan Adenokarsinom Alveolar Hücre Hattı
HT-29	İnsan Kolorektal Adenokarsinom Hücre Hattı
CRL-2923	İnsan Endometrium Adenokarsinom Hücre Hattı
DAPI	4',6-Diamidino-2-Phenylindole, Dihydrochloride
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
dNTP	Deoksinükleotid trifosfat
dpBS	Dubecco Fosfat Buffer Saline
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EtOAc	Etilasetat
FBS	Fetal Bovine Serum
HeLa	İnsan Serviks Adenokarsinom Hücre Hattı
IC ₅₀	%50 İnhibisyon Konsantrasyonu
MeOH	Metanol
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)
SI	Selektivite İndeksi

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Kanser normal hücrelere kıyasla hızlı proliferasyon özelliği gösteren, vücuttaki başka normal doku ya da organlara da yayılabilen anormal hücrelerin neden olduğu bir hastalık grubudur. Mortaliteye sebep olan bu hastalık grubu neoplazi ya da malign tümör olarak da bilinir (Klug vd., 2014). Günümüzde kanser tedavileri cerrahi yöntemler, radyasyon ya da kemoterapötik ajanların kullanılmasına dayanmaktadır (Huang vd., 2017). Normal hücrelerin büyüme, bölünme, proliferasyon ve programlı hücre ölümü aşamalarında meydana gelen bir seri mutasyonlar kanserin temel nedenlerini oluşturmaktadır. Kanserli hücrelerin sürekli proliferasyonu başka doku ya da organlara yayılmasına (metastaz) neden olabilir. Karsinogenez sürecinin en zor aşaması kanserli hücrelerin metastaz yapmasıdır. Metastik karsinogenez klinik tedavileri sınırlamakla birlikte yaşam kalitesi bakımından oldukça zorlayıcı bir süreçtir (Mrsny, 2013).

Programlı hücre ölümü olarak tanımlanan apoptoz, genler tarafından düzenlenen ve homeostazın sürdürülmesini ya da korunmasını sağlayan anormal hücrelerin inflamasyon olmaksızın kendilerini yok ettikleri, birçok molekülün görevli olduğu enerjiye gereksinim duyulan önemli bir biyolojik olaydır (Lowe ve Lin, 2000; Brown vd., 2002). Apoptozda meydana gelen hasarlar (az ya da fazla) otoimmün bozukluklara, nörodejenaratif hastalıklara ya da kansere neden olabilmektedir. Bu yüzden günümüzde anti-apoptotiklerin inhibisyonu ya da pro-apoptotiklerin aktivasyonuna yönelik çalışmalar yapılmaktadır (Matsuura vd., 2016).

Kanser hastalarının tedavileri sırası veya sonrasında karşılaştığı yan etkiler ve anti-neoplastik ilaçların hem pahalı oluşu hem de sağlıklı hücreler üzerinde toksik etki göstermesi bilim insanlarını bitkisel kaynaklı ilaçlar üzerinde araştırma yapmaya yönlendirmiştir (Kooti ve vd., 2017; Thapliyal vd., 2018). İdeal bir anti-kanser ajan adayının, normal hücrelere az ya da hiç zarar vermemesi, kanserli hücrelere ise inhibisyon etkisinin olması yapılan çalışmaların temelini oluşturmuştur.

Eski çağlardan günümüze kadar çeşitli hastalıkların tedavisinde tıbbi bitkiler kullanılmaktadır. Alternatif tedavi yöntemleri olarak görülen tıbbi bitkilere hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler sıklıkla başvurmaktadır (Jiao vd., 2018;

Greenwell ve Rahman, 2015; Yin vd., 2013; Kaefer ve Milner, 2008). Ulusal Kanseri Enstitüsünün (NCI) 1960'lerden günümüze kadar anti-tümör aktivite çalışmalarında bitki özütlerinden yararlandıkları görülmüştür. Günümüzde en iyi bilinen bitkisel kaynaklı anti-kanser ajanları taksol, topotekan, vikristin, vinblastin, pomiferin, sülforafan ve epipodofilotoksindir (Safarzadeh vd., 2014). Food and Drug Administration'ın (FDA) verilerine göre, anti-kanser tedavilerinde onaylanmış moleküllerin %40'ının doğal bileşikler olduğunu ve bunun % 74'ünün kullanıldığını ifade etmişlerdir (Seca ve Pinto, 2018).

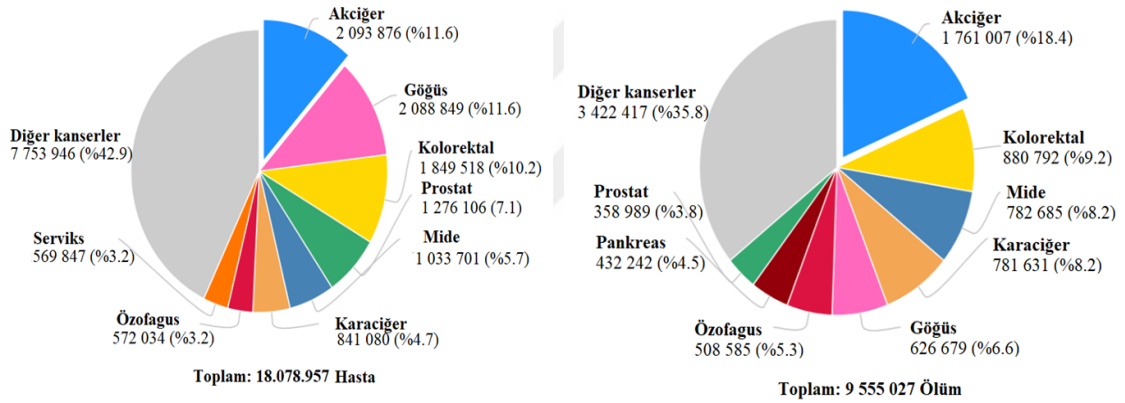
Son yıllarda kanser, dünya çapında en ciddi sağlık sorunu haline gelmiş ve ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmuştur. Ayrıca metastatik olması ve tedavilere bu yüzden direnç göstermesi yeni tedavi yaklaşımlarına sürekli ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Yapılan literatür taramaları, antitümör özelliğini sergileyen yeni ve etkili doğal bileşiklerin araştırılmasının önemli olduğunu ortaya koymuş, bu tez çalışmasının planlanmasında etkili olmuştur. Bu çalışmada, Rize ve çevresinden toplanan 15 bitkiden elde edilen özütlerin, ARPE-19 (normal göz epitelyum hücresi), A549 (insan akciğer kanseri epitel hücre hattı), CRL-2923 (endometriyal adenokarsinom epitelyum hücre hattı), HT-29 (kolon epitelyum kanser hücre hattı) ve HeLa (insan serviks kanseri epitel hücre hattı) hücreleri üzerindeki morfolojik etkileri gözlenerek sitotoksik etkileri Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi (MTT) Kolorimetrik Yöntemi ile belirlenmiş, anti-kanser aktivite gösteren özüt/özütlere hücre motilitelerinin test edilmesi (wound healing) ve apoptotik aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.2. Kanseri

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan kanser ile M.Ö. 1600'lü yıllarda antik Mısır tıbbi yazısı olan Edwin Smith Papirüsü'nde karşılaşmış, yazıda "eğer bir insanda meme tümörü tespit edilirse tedavisi yoktur" şeklinde belirtilmiştir. Hipokrat, eski Mısırdaki tıbbi fikirlerini kendi deneyim ve gözlemleriyle birleştirerek kanserin tanımlanmasına öncülük etmiştir. Kanserin kan damarları bakımından zengin olduğunu söyleyerek ayrı bir kategori olarak tanımlanmasını sağlamıştır (Zheng vd., 2010). M.Ö. 4. yüzyıldan sonra hekimler tarafından kanser kelimesini tanımlayabilmek için karkinos ve karsinoma terimleri kullanılmıştır. Karkinos iyileşmeyen şişme ya da ülser, karkinom ise kanser olarak tanımlanmıştır. M.S. 2. yüzyılda Galen, "Karkinos" kelimesi

Yunancada yengeç anlamına geldiğinden dolayı kanseri yengece benzeterek tanımlamıştır (Papavramidou vd., 2010).

Günümüzde bulaşıcı olmayan hastalık olarak adlandırılan kanser, küresel ölümlerin çoğundan sorumludur ve 21. yüzyılda dünyanın her ülkesinde yaşam kalitesinin artmasının önündeki en büyük ve en önemli tek engel olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 kanser raporuna göre, 18,1 milyon yeni vakanın ve 9,6 milyon ise ölümün olduğunu bildirmiştir. Dünya genelinde 5 erkekten biri ve 6 kadından biri yaşamları boyunca kanserli yaşamakta, 8 erkekten biri ve 11 kadından biri bu hastalıktan dolayı ölmektedir. Hem hasta hem de ölüm oranlarına bakıldığında ilk beş sıralamada akciğer, göğüs, prostat, kolon ve deri kanserlerinin bulunduğu görülmektedir. Kanser teşhisi konulduktan sonraki 5 yıl içinde yaşayan toplam insan sayısının 43,8 milyon olduğu tahmin edilmektedir.

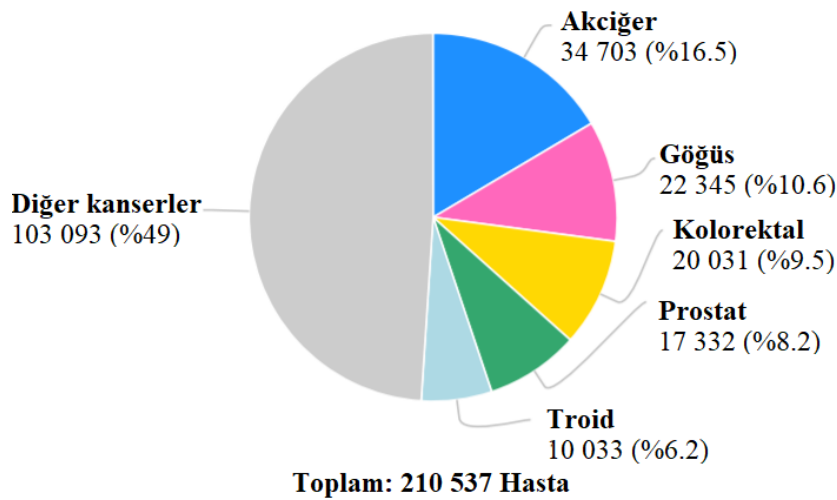


Şekil 1. 2018 raporlarına göre dünya genelinde kanserli hasta ve ölüm grafiği (Bray vd.,2018).

Dünya genelinde 2018 raporlarına göre akciğer kanseri, yaklaşık 2,1 milyon yeni vakası ve 1,8 milyon ölümüyle 5 kanser ölümünden 1 (%18,4)'ini temsil etmektedir (Bray vd., 2018). Küçük hücreli (nadir) ve küçük hücreli olmayan (en çok görülen) olmak üzere iki tipi bulunan akciğer kanseri, normal akciğer dokusunda kontrol dışı çoğalmayla meydana gelen kitle ya da tümör oluşumudur. Burada oluşan tümör, ilk olarak bulunduğu ortamda proliferer olur, sonraki evrelerinde ise çevre doku ya da dolaşım yoluyla organlara (beyin, karaciğer, kemik vb. gibi) yayılarak metastatik olabilirler. Metastatik bir akciğer kanseri hem klinik tedavileri sınırlamakta hem de mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır (Popper, 2016).

Kalın bağırsak ya da kolon ve rektum kanserleri “kolorektal kanser” olarak adlandırılır. 2018 yılının verilerine göre kolorektal kanser dünya çapında 1,8 milyondan fazla yeni vakaya ve 881,000 ölüme neden ola tahmin edilmektedir (Bray vd., 2018). Genel olarak kolorektal kanser, görülme sıklığı bakımından üçüncü, ölüm oranı bakımından ikinci sıradadır (Şekil 1). En yaygın kanser türleri arasında bulunan kolorektal kanserin metastatik olması (karaciğer) durumu, klinisyenlerin ve hastaların endişe duymasına ve tedavi süresinin uzamasına neden olmaktadır (Riihimäki vd., 2016). Kalın bağırsağın iç yüzeyinde meydana gelen kanserlere ise kolon kanseri denir. En çok yaşam kaybına neden olan kanser türlerinden biri olmasından dolayı kolon kanserinin yaklaşık 1,1 milyon hasta ve 551,269 ölüme neden olabileceği 2018’de rapor edilmiştir (Bray vd., 2018).

Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olan rahim ağzı kanseri ya da serviks kanseri, rahim ağzında gelişen bir kanser türüdür. Eğer rahim içi zarında gelişir ise, endometriyum karsinom olarak adlandırılır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (Global Cancer Statistics) 2018 bildirisine göre, kadınlarda serviks kanserinin morbidite (%6,6) ve mortalite (%7,5) oranlarında 4. sırada yer aldığını raporlamıştır. Bu tümörün akciğer, kemik veya beyine metastaz yapabildiği, bu durumun tedavi yöntemlerinin kısıtlanmasına neden olabileceği söylenmiştir (Li vd., 2016).



Şekil 2. 2018 raporlarına göre Türkiye’de kanserli hasta grafiği (URL-1)

Kanser, tam olarak çözüme kavuşturulamamış, yaygın bir küresel sorun olarak kabul edilen bir hastalıktır. Ülkemizin de içerisinde olduğu 2017 yılında bir grup araştırmacı tarafından yapılan kanser istatistiğine göre dünya çapında 24,5 milyon kanserli vakanın (melanom dışı cilt kanseri hariç 16,8 milyon) ve 9,6 milyon kanser ölümünün olduğunu bildirmişlerdir (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2019).

DSÖ'nün Türkiye için 2018 kanser raporuna göre, 210.537 hasta, 116.710 ölümün olduğunu paylaşmıştır. Beş yıllık mortalite ve prevelans oranlarına göre ilk beşte sırasıyla akciğer, göğüs, kolorektal, prostat ve trioid kanserleri yer aldığını göstermişlerdir (Şekil 2). Kadınlarda ise, paylaşılan verilere göre ülkemizde rahim kanserinin 4. sırada yer aldığı ve en çok görülen kanserler arasında olduğu ifade edilmiştir (Tablo 1) (Globocan, 2018).

Tablo 1. Türkiye 2018 kanser istatistiği (Globocan, 2018)

	Erkek	Kadın	Kadın-Erkek
Nüfus	40,371,479	41,545,387	81,916,866
Yeni kanser vaka sayısı	118,882	91,655	210,537
Kanser ölüm sayısı	74,542	42,168	116,710
En sık görülen 5 kanser	Akciğer	Göğüs	Akciğer
	Prostat	Troid	Göğüs
	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
	Mesane	Rahim kanseri	Prostat
	Mide	Akciğer	Troid

Sonuç olarak, Şekil 1, 2 ve Tablo 1'deki mevcut bilgilere göre, ülkemizde her iki cinsiyette akciğer ve kolon kanserinin ön planda olduğunu, kadınlarda ise rahim kanserinin ilk 5 sırada yer aldığı açıkça görülmektedir.

1.2.1. Kanser Moleküler Özellikleri

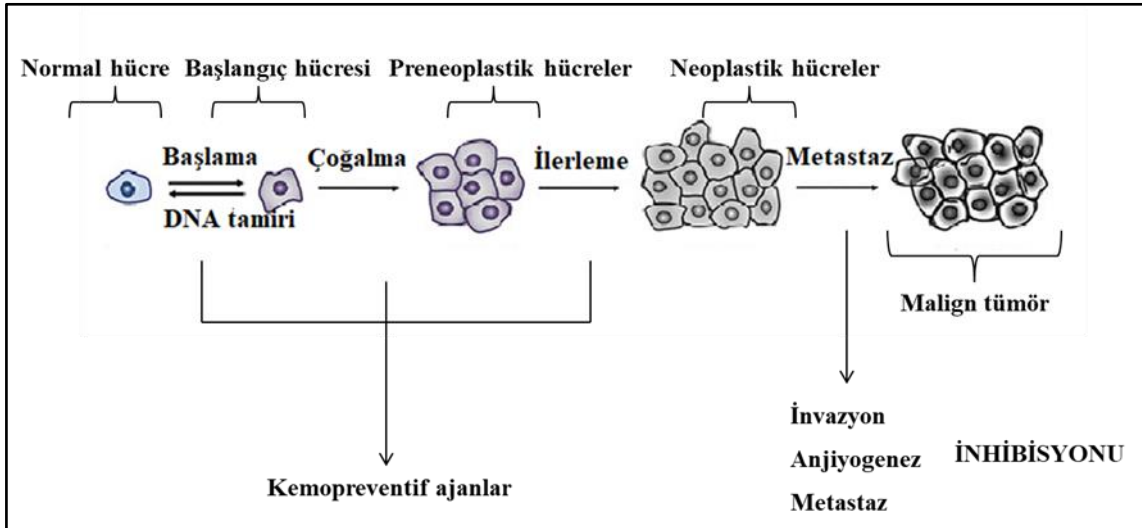
Kanser, genetik ve çevresel etkenlerle (multifaktoriyel) ortaya çıkan bir grup genetik bozukluğun oluşturduğu durumdur. Çok basamaklı bir süreç olup birçok genetik değişikliğin birikmesi gerekir. Bu değişimler hedef genlerde bir seri mutasyonlar sonucu oluşan tümör hücrelerinin, kontrolsüz ve sınırsız olarak çoğalmalarına neden olur (Croce, 2008). Bu hedef genler, “kanseri sürücüleri” olarak da adlandırılan proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir (Wang., 2017).

Normal hücrenin büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve apoptozu arasındaki denge kritiktir. Bu kritik dengenin bozulması kimyasal karsinojenler (nikel, kadmiyum, arsenik, aflatoksin), fiziksel karsinojenler (ultraviyole ışınları), biyolojik karsinojenler (insan papilloma virus, Epstein-Barr virus) ve endojen süreçlere (DNA replikasyon, metabolik reaksiyon ve kronik inflamasyon) bağlı olabilir ve hücreler kontrol dışı büyümeye başlarsa kanser gelişebilir. Hücreler kanserleşmeye başladığında ise 3 büyük değişiklik ortaya çıkar:

Ölümsüzleşme: Kanser hücrelerinin sınırsız bölünme yeteneğini kazanmasıdır.

Transformasyon: Kanser hücreleri yani transforme olmuş hücreler büyümeleri ve bölünmeleri için gerekli olan enerjiyi anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu) ile temin etmesidir.

Metastaz: Kanser hücreleri oluştukları yerde kalmayıp vücudun başka yerlerine de yayılabilirler. Metastazda kanser hücreleri kan dolaşımına, lenf damarlarına veya diğer dokulara girme yetisini kazanır. Örneğin prostat kanseri çoğunlukla kemiklere, meme kanseri de akciğere metastaz yapabilir. Yaşamı en çok tehdit eden fazdır. Kanser hücrelerinin yayılmasında 20 ila 95 farklı gen veya gen ailesinin olduğu belirlenmiştir (Boehm ve Hahn, 2005) (Şekil 3).



Şekil 3. Kanser gelişimi (Siddigui vd., 2015)

Tümör hücreleri çevre dokulara yayılış özelliklerine göre benign (iyi huylu) ya da malign (kötü huylu) tümörler olarak adlandırılır. Benign tümörler, oluştukları bölgede

kalıp vücudun başka bölgelerine sıçramaz iken, malign tümör sürekli bölünerek büyür, kan ve lenf yoluyla taşınarak metastaz yapma özelliğinde bulunur.

Tümör dokusunun oluşması ve metastaz yaparak kanserleşmesi için 10 adet belirtiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu belirtiler hastalığın oluşması ve ilerlemesinde meydana gelen aşamalardır. Bugün yapılan çalışmalarda kanserin temel belirtilerine karşı etkili tedavi yöntemlerinin geliştirildiği söylenmiştir. Bu belirtiler;

- ✓ Büyüme hormonlarının üretimi,
- ✓ Büyüme inhibitörlerinin yok olması,
- ✓ İmmün cevaptan kaçınma,
- ✓ Hücre ölümünün etkinleşmesi,
- ✓ İnflamasyon,
- ✓ İnvazyon ve metastaz,
- ✓ Anjiyogenez,
- ✓ Genom instabilitesi ve mutasyonlar,
- ✓ Hücre ölümünden kaçınma ve
- ✓ Enerji metabolizmasının programlanmasıdır (Hanahan ve Weinberg, 2000).

1.2.2. Kanser Hücre Tipleri

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü 100'den fazla kanser türünün olduğunu bildirmiştir. Kanser hücrelerinin gelişmeye başladığı dokulara göre hücre tipleri gruplara ayrılır:

- **Karsinom:** Epitelyum hücrelerde görülür.
- **Sarkom:** Bağ dokusundan köken alanlarda görülür. Kas, yağ, kan damarları, lenf damarları, kemik ve yumuşak dokularda oluşan kanserlerdir.
- **Lösemi:** Kemik iliğinden kan yapan dokusunda başlayan kanserlere lösemi denir.
- **Lenfoma:** Lenfositlerde (T ve B hücreleri) başlayan kanserdir.

- **Multip (çoklu, birden çok) miyelom:** Beyaz kan hücresi olan plazma hücrelerinde başlayan bir kanserdir. Plazma hücreli kanserlerin en sık görülen çeşididir.
- **Melanom:** Ciltte oluşur ancak göz gibi diğer pigmentli dokularda da oluşabilir.
- **Beyin ve omurilik tümörleri:** Bu tümörler, oluşturduğu hücrenin türüne ve merkezi sinir sisteminde tümörün ilk ortaya çıktığı yere göre isimlendirilir. Beyin tümörleri benign veya habis olabilir (NCI, 2015).

1.2.3. Apoptoz

Yunancada yaprakların dökülmesi anlamına gelen apoptozis terimi (a-po-toe-sis) ilk kez Kerr, Wyllie ve Currie tarafından 1972 yılında programlı hücre ölümü olarak tanımlanmıştır (Elmore, 2007). Apoptozis hücre proliferasyonunu denge tutan, ihtiyaç duyulmayan ya da tehlike gösteren hücreleri ortadan kaldırılmasını sağlayan önemli bir savunma mekanizmasıdır.

Apoptozis, çok sayıda düzenleyiciler tarafından gerçekleştirilen bir süreçtir. Bu düzenleyiciler bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (*c-myc*), proteinler (p53) ve organellerdir (mitokondri, endoplazmik retikulum). Bu düzenleyicilerin stimüle edilmesiyle apoptozis başlar ancak, meydana gelebilecek herhangi bir inhibisyon hücrenin apoptozisten kaçmasına yol açabilir (Strasser vd., 2014; Kaya vd., 2012). Morfolojik olarak apoptik olan hücrelerde, plazma zarında patlama, nüklear yoğunlaşma ve fragmantasyon oluşumunu gösteren biyolojik bir süreç izlenmektedir (Brown vd., 2002).

Apoptozis, kanser dâhil olmak üzere birçok hastalıkta kritik bir rol oynayan hücresel intihar programıdır. Apoptozisin düzensiz olması hastalıklarla ilişkilendirilir. Aşırı apoptoz dejeneratif bozukluklara neden olurken, apoptozisin yetersizliği neoplastik hastalıklara neden olabilir. Kanser hücreleri terapötik ajanlara karşı direnç göstererek ve hipoksi koşullar altında hayatta kalarak apoptozdan kaçınırlar ve hücrede aşırı proliferasyona neden olabilir (Brown ve Attardi, 2005).

Kanser hücreleri; apoptozise yönlendiren genleri inhibe ederken, antiapoptik genlerin overekspresyonu yoluyla da apoptozisten kaçarak. Apoptozisin bozulması malign hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Böylece hasarlı hücreler yok

olmayıp direnç göstermeye başlarlar. Normal hücrelerde ise hasar oluştuğunda DNA tamir enzimleriyle ya da tümör supresör gen yardımıyla aktifleşir. Tamir mümkün olmadığında apoptozis devreye girerek hasarlı hücreler yok edilir (Matsuura vd., 2016).

1.2.3.1. Kaspazlar

Apoptozisde önemli görevleri bulunan kaspazlar, Sistein Aspartat Spesifik Proteaz olarak tanımlanan büyük bir protein ailesidir. Kaspazlar hücrede ilk sentezlendiklerinde pro-kaspaz (öncü protein) olarak inaktif formda bulunurlar. Apoptozis indüklendikten sonra aktif kaspaz formuna dönüşürler. Kaspazlar, apoptozis sürecinde 40'tan fazla proteazın aktifleşmesini sağlar. Kaspaz ailesi; başlatıcı kaspazlar (kaspaz -2, -8, -9 ve -10) ve efektör kaspazlar (kaspaz -3, -6 ve -7) olarak bilinir (Yıldırım vd., 2010).

Apoptotik hücre ölümü iki major yolak ile gerçekleşir. Dış yolakta (ekstrinsik), plazma membranında bulunan ölüm reseptörlerine ligandlar bağlanarak apoptotik moleküllerin içeri alınmasına neden olur ve kaspaz-8'i aktifleştirir. En iyi bilinen ölüm reseptörleri TNF (Tümör Nekroz Faktör) reseptör geni ailesinin üyeleridir (Locksley vd., 2001). TNF reseptör ailesi, sistein bakımından zengin hücre dışı alanları paylaşır ve "ölüm alanı" olarak adlandırılan yaklaşık 80 amino asit uzunluğunda bir alanına sahiptir (Ashkenazi ve Dixit, 1998). Bu ölüm alanı, ölüm sinyalini hücre yüzeyinden hücre içi sinyal yollarına aktarmada kritik bir rol oynar. Bugüne kadar, en iyi karakterize edilmiş ligandlar ve karşılık gelen ölüm reseptörleri arasında FasL/FasR, TNF- α /TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4 ve Apo2L/DR5'dir (Elmore, 2007; Rubio-Moscardo vd., 2005; Suliman vd., 2001).

Mitokondriyal yolak (iç yolak, intrinsik) DNA hasarı, radyasyon, toksinler, hipoksi, hipotermi, viral enfeksiyonlar veya serbest radikaller gibi birçok uyarı ile indüklenebilir. Proapoptotik proteinlerden Bid; bir antiapoptotik protein olan Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)'yi inaktive ederek Bak (Bcl-2 homolog antagonist/killer) ve Bax (Bcl-2-associated X protein)'i aktifleştirir. Böylece mitokondriyal membranda por oluşumu sağlanır ve bu porlardan sitokrom c salınımı gerçekleşir. Büyük bir transmembran proteini olan sitokrom c, Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor 1)'e bağlanır ve ATP'nin katılmasıyla sitozolde Apoptozom denilen Apaf-1/sitokrom c

kompleksi oluşur. Apoptozom, prokaspaz-9'un Apaf-1 ile etkileşime girmesini sağlar ve aktif kaspaz-9'a dönüşür. Başlatıcı kaspaz olan kaspaz-9'da prokaspaz-3'ü aktifleştirerek kaspaz-3 haline getirir. Aktif forma dönüşen kaspaz-3 ICAD (İnaktif kaspaz aktive edici DNaz)'ı inaktifleştirir. Böylece CAD (Kaspaz aktive edici DNaz)'ı serbestleştir. CAD, çekirdekte kromatinin yoğunlaşmasına ve DNA'nın fragmente olmasına neden olur (Elmore, 2007).

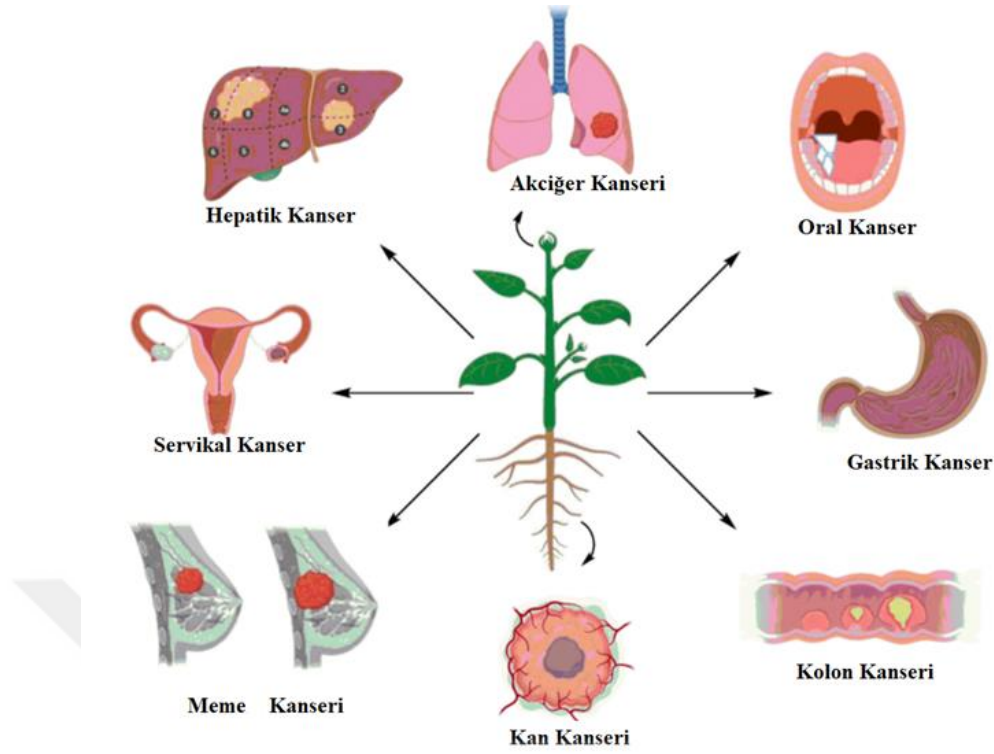
1.2.3.2. Kaspaz 3 (CASP 3)

Kaspazlar, programlanmış hücre ölümünün kritik araçlarıdır. Bunlar arasında kaspaz-3 sıklıkla aktive olan proteaz olup, ortak hücrel yolakta olduğu görülmektedir. Kaspaz-3, apoptozisin ilk tanımlandığı bir kurtçuk olan *Caenorhabditis elegans*'da bulunan *ced-3* genine önemli derecede benzeyen kaspazdır (Fernandes-Alnemri vd., 1994; Miura vd., 1993; Yuan vd., 1993).

Apoptozis çalışmalarında kaspaz-3 önemli bir biyomarker olarak kullanılmakta, incelenen hücre tiplerinde genellikle kromatin yoğunlaşması ve DNA fragmentasyonu görülmektedir (Porter ve Janicke, 1996).

1.3. Kanserde Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemleri

Kanser, 21. yüzyılda kalp hastalıklarını da geride bırakarak insanların hayatını tehdit eden en büyük hastalıklardan biri haline geldiği yapılan araştırmalarda raporlanmıştır. Kanserli hücrelerin antineoplastik ajanlara direnci, kanser hastalığına karşı verilen mücadeleyi zorlaştırmaktadır (Mbaveng vd., 2019). Birinci Dünya Savaşı'ndan bu yana kanserin en önemli tedavilerinden biri kemoterapi olarak görülüyordu. Ancak kanseri tedavi edebilsede, doğurganlık, anemi, troid, psikolojik rahatsızlıklar, gastrointestinal bozukluklar ve böbrek rahatsızlığı gibi ciddi yan etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden yeni tedavi araştırmalarına sürekli talep olmuştur. Kemoterapi gibi mevcut tedavilere kıyasla bitkisel kaynaklar geçmişten günümüze kadar ilgi görmüştür. Aynı zamanda güvenilirliği olan bitkisel kaynaklar, Şekil 4'de gösterildiği üzere birçok kanser türünde etkili anti-kanser tedavileri için araştırmacıların odaklandığı önemli bir konu olmuştur (Khan vd., 2020; Hassan 209; Kooti vd., 2017).



Şekil 4. Bitkilerin çeşitli kanser türlerine karşı aktivitesi (Khan, 2020)

Tıbbi bitkilerin kullanımı insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Tarihte tıbbi bitkiler hakkındaki bilgiler, kalan kitabeler ve arkeolojik materyallerden karşımıza çıkmaktadır (URL-2). Bitkisel ilaçlar, Orta Doğu ve çeşitli Avrupa ülkelerinde kanserli hastalarda tedavi amacı ile kullanılmış, 1950’lerden günümüze kadar gelmiştir. Kansere karşı verilen mücadelede tıbbi bitkiler ilaç keşiflerinin kaynağı olarak kullanıldığı ve anti-kanser ilaçlarının %70’den fazlasının doğal kökene sahip olduğu bilinmektedir (Jacobo-Herrera vd., 2016). Literatür taramaları, bitkide bulunan bazı bileşiklerin kanser hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkisinin bulunduğunu belirtmiş, ilaçların hammaddesi olarak seçildiğini göstermiştir. Tablo 2’de gösterildiği gibi Taksol kemoterapi ilacı 1992 yılında FDA tarafından onaylanan ve kanser tedavisinde büyük bir etkiye sahip olan ilk kanser ilaçlarından biridir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme kanseri, yumurtalık kanseri, sarkoma ve servikal kanserlerin tedavisinde kullanıldığı gösterilmiştir (Che vd., 2015; Prota vd., 2013; Cragg ve Newman, 2005). En iyi bilinen diğer bir kanser ilacı olan Vinkristin ise 1961’de izole edilen ilk kanser ilacıdır. FDA tarafından 1963 yılında onay alarak lenfoma, sarkoma kanserlerinin tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Solowey vd., 2014; Unnati vd., 2013; Pezzuto 1997). Çalışmalarda bahsedilen ve potansiyel anti-neoplastik olarak adlandırılan bitkiler

yalnızca kanserli hastalarda değil, cilt hastalıklarında, enfeksiyon, parazitik ve viral hastalıklarda da kullanıldığı bildirilmiştir (Salehi vd., 2019; Saeed vd., 2016; Chen vd., 2010; Xiong vd., 1992). Böylece tıbbi bitkilerin gösterdiği biyolojik aktiviteler araştırmacıların merak konusu olmuştur.

Birçok gelişmiş ülke kanser için bitkisel tedaviyi kabul etmesine rağmen, bu bitkilerin sadece %5-15'inin biyoaktif bileşiklerini, yani anti-kanser bileşiklerini tespit etmek için araştırıldığı DSÖ tarafından raporlanmıştır (Shabani,2016; Ahmad vd., 2016; Zaid vd., 2012). Tıbbi bitkilerin antitümör aktiviteye sahip olması, içeriğinde ikincil metabolitler adı verilen doğal bileşiklere sahip olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bileşikler alkaloidler, flavanoidler, terpenoidler veya glikozitlerdir (Khan vd., 2020; Seca ve Pinto, 2018; Devi ve Ganjela, 2009). Bitkilerin anti-kanser etkileri bahsedilen bileşiklerde antioksidan bulunması, DNA hasarının inhibisyonu, mitotik bozucular, apoptozis indükleyici ya da tümör hücrelerinde anjiyogenez inhibitörleri olmasıyla ilgili olabileceği literatür araştırmalarında belirtilmiştir (Greenwell and Rahman, 2015).

Kemoterapötik ajanlar ile ilgili en önemli bir diğer sorun, kanser hücrelerini tedavi etmek için kullanılan ve kemoterapi tedavisine duyarsız hale gelmesiyle ortaya çıkan çoklu ilaç direncidir (multiple drug resistance, MDR) (Wu vd., 2011). Anti-kanser ilaçlarına yönelik çoklu ilaç direnci başarılı kanser tedavilerini engellemektedir. MDR'yi önlemek için birçok anti-kanser ajanı geliştirilmiş, ancak bunların çoğu ciddi yan etkileri nedeniyle klinik deneylerde başarısız olduğu raporlanmıştır (Hamed vd., 2019; Ye vd., 2019).

Etkili kanser tedavisinde çoklu ilaç direncinin önemli bir sorun oluşturduğu, bu engeli aşmak için yeni stratejilerin gerekli olduğu düşünülmektedir. Doğal kaynak olarak gösterilen bitkilerin düşük toksisite göstererek MDR'yi engellemesi başarılı kanser tedavilerine yön vermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bitki bileşenlerinin MDR'ye karşı farmakolojik aktiviteleri incelenerek raporlanmıştır. Ayrıca aday moleküllerin anti-kanser ajanları ile kombinasyon halinde kullanılması kemoterapiye dirençli kanserin başarılı bir şekilde tedavi edilmesiyle sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Tinoush vd., 2020).

Tablo 2. Araştırma ve klinik denemelerde bitki kaynaklı ilaçlar

Bitki	Aile	Anti-kanser ajanı	Referans
<i>Echinops setifer</i>	Asteraceae	Echinopsine	Pandey ve Madhuri, 2009.
<i>Ocimum sanctum</i>	Lamiaceae	Eugenol, orientin, vicentin	Govin, 2011.
<i>Scrophularia nodosa</i>	Scrophulariaceae	Iridoid	Ardeşhiry vd., 2010.
<i>Taxus brevifolia</i>	Taxaceae	Taxanes, taxol, cepholomannine	Prota vd., 2013.
<i>Alo ferox</i>	Liliaceae	Aloe-emodin, emodin	Wasserman vd., 2002; Pecere vd., 2000.
<i>Cholchicum luteum</i>	Liliaceae	Colchicines, demecolcine	Bruneton, 1993.
<i>Rehmanni aglutinosa</i>	Orobanchaceae	Catapol	Zhu vd., 2017.
<i>Catharanthus roseus</i>	Apocynaceae	Vincristine	Solowey vd., 2014.

1.4. Çalışmada Kullanılan Bitkilerin Sistematığı ve Tıbbi Kullanımı

1.4.1. *Ornithogalum balansae*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Monokot (Tek çenekliler)
Takım:	Asparagales
Familiya:	Liliaceae
Cins:	<i>Ornithogalum</i>
Tür:	<i>O. balansae</i> (Seyyah Sasalı)



Şekil 5. *O. balansae* türüne ait bir görüntü

Ornithogalum, çoğunlukla Liliaceae familyasına ait Güney Avrupa ve Güney Afrika'ya özgü çok yıllık bitki türleridir. Bazı türleri Kafkaslar gibi diğer bölgelere özgüdür. *O. balansae*, Erzurum ve Ağrı bölgelerinde yayılış gösterir (Demirci, 2014). Soğandan yetişen türler, doğrusal bazal yapraklara ve 30 cm boyunda ince bir sapa sahiptir. Genellikle beyaz yıldız şeklindeki çiçeklerin kümeleri bulunur. Türkiye bu cinsin 62 türüne ev sahipliği yapmaktadır ve %53 oranında endemizmle sahiptir. Halk arasında *Ornithogalum* türlerine tükrük otu, köpek soğanı, akyıldız gibi isimler verilmektedir. Dioscorides (M.S.40-90) döneminden beri *Ornithogalum* yumruları kusturucu ve çıban açıcı olarak kullanılan, tıbbi açıdan bilinen bitkilerdir (Baytop, 1999). Günümüzde ise *Ornithogalum* türleri gıda, süs ya da tedavi amaçlı kullanımı hala devam etmektedir. Araştırmacılar tarafından *Ornithogalum* türleriyle yapılan çalışmalarda anti-oksidan, anti-mikrobiyal, anti-tümör ve anti-mutajenik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Chen vd., 2010; Makascı vd., 2010, Verschaeve, 2003; Tang vd., 2002; Kubo, 1992).

1.4.2. *Sigesbeckia orientalis*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Asterids (Tek çenekliler)
Takım:	Asterales
Familya:	Asteraceae
Cins:	<i>Sigesbeckia</i>
Tür:	<i>S. orientalis</i> (Sariteçan)



Şekil 6. *S. orientalis* türüne ait bir görüntü

Sigesbeckia cinsi bitkiler tropikal, subtropikal ve ılıman bölgelerde yaygın olarak bulunan tek yıllık otlardır. *S. orientalis*, Asteraceae familyasına ait olan bir bitkidir. Geleneksel tıpta en yaygın kullanılan türler *S. orientalis*, *S. pubescens* ve *S. glabrescens*'dir. Geleneksel Çin tıbbında yaygın tıbbi bitkilerden biri olan Siegesbeckia cinsi romatoid artrit, sıtma, yılan ısırmasında ve sinüsleri güçlendirmek için kullanılmıştır (Xiong vd., 1992). *S. orientalis*'in antiromatizmal (Qian vd., 2000), antialerjik (Hwang vd., 2001) ve immünsüpresif etkinliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Sun ve Wang, 2006). *S. orientalis*'in saf bileşeni olan kirenol'ün de, fare modellerinde deri iltihaplarının zayıflatılması üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2011). *S. orientalis*'in özü, İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Ajansı (MHRA) tarafından sırt ağrısı, eklem ve kas ağrıları ve küçük spor yaralanmaları için reçetesiz satılan bir ilaç olarak 2015 yılında lisans alınmıştır. Anti-enflamatuar aktivitesinden dolayı kozmetiklerde ve kişisel bakım ürünlerinde de kullanılır (URL-3).

1.4.3. *Gagea sp.*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Monokot (Tek çenekliler)
Takım:	Liliales
Familiya:	Liliaceae
Cins:	<i>Gagea</i>
Tür:	<i>Gagea sp.</i> (Sarı yıldız)



Şekil 7. *Gagea sp.* türüne ait bir görüntü

Gagea, Liliaceae ailesine ait soğanlı bir bitkidir. Çoğunlukla Avrasya’da bulunur, birkaç türü ise Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika’da bulunur. Türkçe ismi Sarıyıldız olarak bilinir. Bu cinse ait 250 kadar tür bulunmaktadır. Bu nedenle *Gagea*, Liliaceae familyası içindeki en büyük cinslerden biridir (Caparelli vd., 2006). Türkiye’de bu cinse ait 25 tür bulunur ve bunlardan 2’si endemiktir (Davis, 1984). *Gagea* türlerinden *G. fibrosa* ile anti-oksidan (Mammadov vd., 2011), *G. graeca* ile ilgili anti-mikrobiyal, anti-biyofilm, anti-oksidan ve anti-mutajenik aktivite çalışmaları bildirilmiştir (Özcan, 2013).

1.4.4. *Myosotis* sp.

Alem:	Plantae
Bölüm:	Magnoliophyta (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Magnoliopsida (Tek çenekliler)
Takım:	Lamiales
Familya:	Boraginaceae
Cins:	<i>Myosotis</i>
Tür:	<i>Myosotis</i> sp. (Unutmabeni)



Şekil 8. *Myosotis* sp. türüne ait bir görüntü

Boraginaceae ailesine ait olan *Myosotis* cinsi, çiçekli bir bitkidir. Türkçe ismi “Unutma beni” olarak bilinmektedir. Çiçeğin renkleri yaygın olarak mavidir, ancak beyaz ve pembe renkleri sıklıkla görülebilir. Çoğunlukla süs bitkileri, baharatlar ve boya olarak kullanılır. Bu cinse ait türler Türkiye’de oldukça geniş bir alana dağılmıştır (Aytin, 2013). Türkiye Bitkileri Veri Servisi’ne (TÜBİVES) göre *Myosotis* L. cinsine ait 26 tür bulunmaktadır. Bunlardan 9’u alttür düzeyindedir (URL-4). Süs bitkisi olarak kullanılır. Aileye ait 2700 tür bulunmaktadır ve bazı türler ile ilgili enflamasyon, karaciğer hastalıkları, astım, öksürük ve romatizmada kullanımı, anti-kanser çalışmaları bildirilmiştir (Ceramella vd., 2019; Poma vd., 2018; Oza ve Kulkarni, 2017). Ancak *Myosotis* cinsine ait *Myosotis* sp’nin tıbbi açıdan bir kullanımına rastlanmamıştır.

1.4.5. *Apium sp.*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Magnoliopsida (Tek çenekliler)
Takım:	Apiales
Familya:	Apiaceae
Cins:	<i>Apium</i>
Tür:	<i>Apium sp.</i> (Kereviz)



Şekil 9. *Apium sp.* türüne ait bir görüntü

Apiaceae familyasına ait *Apium* bitkileri Akdeniz, Asya ve Afrika'nın tropik ve subtropikal bölgelerinde yetişen, kökü ve yaprağı yenilebilen bitkidir (Sowbhagya vd., 2010; Peter, 2006). Çiçekleri beyaz renktedir. Türkçe adı “kereviz” olarak bilinen bu bitki, aromatik olmasından dolayı baharat, yemek vb. alanlarda kullanılır. Ayrıca orta çağdan bu yana tıbbi alanda faydaları keşfedilmiş bir bitkidir. Fitokimyasal bileşenleri içerisinde flavonoidler, glikozitler, bergapten ve ksantotoksin bulunur. *Apium* bitkilerinin anti-kanser, antioksidan, antimikrobiyal, antifungal, anti-romatizma, anti-astım, anti-bronşit, hepatoprotektif, iştah açıcı, anne sütü indükleyici, sarılık önleyici, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi gibi önemli farmakolojik özelliklere sahip olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Salehi vd., 2019). Ayrıca en iyi bilinen türlerinden biri olan *A. graveolens* ülser, inflamasyon, anti-oksidan ve anti-bakteriyel özelliklerinin yanı sıra anti-proliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Sarshar vd., 2018; Köken vd., 2016).

1.4.6. *Muscari sp.*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Magnoliopsida (Tek çenekliler)
Takım:	Asparagales
Familiya:	Asparagaceae
Cins:	<i>Muscari</i>
Tür:	<i>Muscari sp.</i> (Sümbül)



Şekil 10. *Muscari sp.* türüne ait çiçeklerden bir görüntü

Asparagaceae ailesine ait *Muscari* cinsleri, çok yıllık soğanlı, ilkbaharda üzüm salkımını andıran, genellikle mavi renkli, çiçekleri sık aralıklı bitkilerdir. Türkiye’de hemen hemen her yerde yetişen bu cinsin 30 türü bulunmaktadır ve bunların 19’u endemiktir. Bu cinse ait “Bey sümbülü” olarak bilinen *Muscari adili* ilk olarak 1999 yılında Ankara-Beypazarı’nda keşfedilerek bilim dünyasına tanıtılmıştır (URL-5). *Muscari* türlerinde yapılan çalışmalarda içeriklerinde tanen, kumarin, saponin, alkaloitler, musilajların varlığı belirlenmiş, antioksidan (Loizzo vd., 2010; Pieroni vd., 2000; Juránek vd., 1995) antifungal (Yıldırım Cıkcıkoglu vd., 2013), antimutajenik (Miadokova vd., 2002) etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Türler ayrıca ülkemizde hem insanlar hem de hayvanlar tarafından tüketilen bir yiyecek olarak tüketilmiştir (Eroğlu Özkan vd., 2018).

1.4.7. *Silene vulgaris*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Magnoliopsida (Tek çenekliler)
Takım:	Caryophyllales
Familiya:	Caryophyllaceae
Cins:	<i>Silene</i>
Tür:	<i>S. vulgaris</i> (Eci bücü)



Şekil 11. *S. vulgaris* türüne ait bir görüntü

Caryophyllaceae ailesine ait *Silene* cinsleri 141 tür ve 72 endemik türe sahiptir. Birçok türü özellikle kuzey yarımkürede geniş çapta dağılmıştır. Türkçe ismi “eci bücü” olarak bilinen *Silene vulgaris*, bazı ülkelerde yiyecek olarak kullanılan bir bitkidir (URL-6). Bu aile ve cinse ait anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-oksidan, anti-viral ve anti-kanser çalışmaları bildirilmiştir (Chandra ve Rawat, 2015).

1.4.8. *Thymus praecox*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Magnoliopsida (Tek çenekliler)
Takım:	Caryophyllales
Familiya:	Lamiaceae
Cins:	<i>Thymus</i>
Tür:	<i>T. praecox</i> (Kekik)



Şekil 12. *T. praecox* türüne ait bir görüntü

Lamiaceae ailesine ait *Thymus* cinsinden ülkemizde 40 tür bulunur. Bunlardan da 18'i endemiktir (URL-7). Toprak sıcaklığının fazla olduğu dağlık veya kayalık bölgelerde yetişir. Halk arasında genellikle “kekik” olarak bilinir. Bazı türleri baharat ve çay olarak (Baytop, 1997), bazıları ise yemeklerde kullanılır (Akgül, 1993).

Thymus türlerinin hem ülkemizde hem de dünyada tıbbi kullanımlarının olduğu rapor edilmiştir. *Thymus* türlerinin içeriğinde bulunan esansiyel yağların aromatik ve tıbbi özelliklerine sahip olması, onu en popüler bitkilerden biri haline getirmiştir (Nikolic vd., 2014). Yapılan çalışmalarda türlerin anti-proliferasyon (Al-Menhali vd., 2015) mide ağrısı, antimikrobiyal, antioksidan, antiviral, balgam söktürücü, öksürük, soğuk algınlığı tedavilerinde kullanıldığı (Nickavar vd.,2005) rapor edilmiştir. *T. praecox* türünün ise (Santayana vd., 2005) sindirim sistemi rahatsızlıklarında kullanıldığı bildirilmiştir.

1.4.9. *Cornus sanguineae*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Magnoliopsida (Tek çenekliler)
Takım:	Cornales
Familiya:	Cornaceae
Cins:	<i>Cornus</i>
Tür:	<i>C. sanguineae</i> (Kızılcık)



Şekil 13. *C. sanguineae* türüne ait bir görüntü

Türkçe ismi “kızılcık” olarak bilinen *Cornus* cinsi, Cornaceae ailesine ait bitkilerdir. Kızılcığın yetiştiği ülkeler Anadolu, Avrupa ve Kafkasya’dır. Ülkemizde ormanlık alanlarda, doğal olarak bahçe ve tarla kenarlarında yetişebilmektedir. Eylül-Ekim aylarında olgunlaşan kızılcıklar genellikle koyu kırmızı renge sahiptir (Macit, 2019). *Cornus*, *C. mas* ve *C. sanguineae* olmak üzere iki türe ve bu türlere ait dört alt türe sahiptir. Fenolik madde içeriğince zengin olan kızılcık, yapısında bulunan antosiyanidinden dolayı kırmızı renklidir. Şifalı bitkiler olarak bilinen kızılcığın anti-aging, anti-oksidan, melatonin kaynağı, yara/yanık, idrar yolu enfeksiyonlarına karşı doğal yardımcı, ateş düşürücü olarak kullanıldığı bilinmektedir (Baykal, 2013; Vareed vd., 2006).

1.4.10. *Trachystemon orientalis*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Magnoliophyta
Sınıf:	Magnoliopsidae
Takım:	Boraginales
Familiya:	Boraginaceae
Cins:	<i>Trachystemon</i>
Tür:	<i>T. orientalis</i> (Ispıt)



Şekil 14. *T. orientalis* türüne ait bir görüntü

Ülkemizde tek bir türü olan ve anavatanı Karadeniz olan *T. orientalis* halk arasında Balık otu, Hodan, Ispıt, Kaldirik, Kalduruk gibi değişik isimlerle adlandırılmaktadır (URL-8, URL-9). Karadeniz Bölgesinin çeşitli illerinde bu bitkinin çiçek, yaprak ve tomurcuklu gövdelerinin sebze olarak kullanıldığı, ayrıca köklerinin turşu olarak tüketildiği söylenmiştir (Baytop, 1994; Yıldırım, 1994). İçeriğinde bulunan flavonoidler, fenolik ve antosiyanin nedeniyle faydalı bir doğal antioksidan kaynağı olabileceği söylenmiştir (Sacan, 2018). Ayrıca ateş düşürücü, kan temizleyici ya da idrar arttırıcı olarak da kullanılmıştır (Karagöz vd., 2004). Bu tür ile ilgili bilimsel araştırmalarda anti-fungal (Onaran ve Yılar, 2018), antibakteriyel (Uzun vd., 2004) ve anti-oksidan aktiviteleri (Ayvaz, 2015; Ozen, 2010) olduğundan bahsedilmiştir.

1.4.11. *Rhinanthus angustifolius*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms
Sınıf:	Magnoliopsidae
Takım:	Lamiales
Familiya:	Orobanchaceae
Cins:	<i>Rhinanthus</i>
Tür:	<i>R. angustifolius</i> (Horoz otu)



Şekil 15. *R. angustifolius* türüne ait bir görüntü

Türkçe adı “horoz otu” olarak bilinen *R. angustifolius*, Orobanchaceae ailesine ait bitki türüdür. Asya ve Avrupa’da yaygın olarak bulunan kır çiçeğidir. Ülkemizde birer tür ve alt türü bulunmaktadır. Endemik olmayan bu türlerin sarı renkli çiçekleri çingırağı andırır. Literatürde *R. angustifolius* subsp. *grandiflorus* türünün içeriğinde antosiyaninler, flavonoidler ve saponin gibi doğal bileşiklerin bulunduğu bildirilmiştir. Tıbbi alanda bu tür, Anadoludaki insanlar tarafından kulak şikayetlerinde tedavi amaçlı kullanılmıştır (Baytop, 1999). Kaya ve ark. (2017) çalışmalarında, *R. angustifolius* subsp. *grandiflorus* türünün kimyasal bileşimlerini göstererek anti-oksidan ve anti-mikrobiyal özellikleri üzerine yapılan ilk çalışma olduğunu bildirmişlerdir.

1.4.12. *Veronica sp.*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms
Sınıf:	Magnoliopsidae
Takım:	Lamiales
Familiya:	Plantaginaceae
Cins:	<i>Veronica</i>
Tür:	<i>Veronica sp.</i> (Yavşan otu)



Şekil 16. *Veronica sp.* türüne ait bir görüntü

Plantaginaceae ailesine ait *Veronica* cinsine ait ülkemizde 87 türü ve 30 alt türü bulunur. Bunlar arasındaki 37 türü ise endemiktir. Genel olarak “yavşan otu” ismiyle bilinmektedir (URL-10). *Veronica* cinsine ait olan türlerin, Avrupa ve Asya’da halk arasında sinir ve solunum sisteminde meydana gelen bazı rahatsızlıklarda, yara iyileşmesinde ve diüretik tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Ignjatovic vd., 2015; Beara vd., 2015; Zivkovic vd., 2012).

Nörodejenaratif yönüyle araştırılan *V. teucrium* ve *V. jacquinii*’nin metanol özütlерinin nöroprotektif potansiyeli analizi yapılmış, elde edilen veriler doğrultusunda Alzheimer ve Parkinson hastalığına yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Zivkovic vd., 2017). *Veronica* türleriyle yapılan literatür araştırmalarında anti-bakteriyel, anti-oksidan, (Mocan vd., 2015; Stojković vd., 2013), onkostatik (Živković vd., 2014) özelliklerinin olduğuna rastlanmıştır. Bu türlerin farmakolojik ve biyolojik aktiviteleri, fenolik asitler ve flavonlar gibi sekonder metabolitlerdeki içeriklerine bağlı olabileceği söylenmiştir (Fierascu vd., 2018).

1.4.13. *Scrophularia scopolii*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms
Sınıf:	Magnoliopsidae
Takım:	Lamiales
Familya:	Scrophulariaceae
Cins:	<i>Scrophularia</i>
Tür:	<i>S. scopolii</i> (Elköpürten)



Şekil 17. *S. scopolii* türüne ait bir görüntü

Türkçe’de Sıracaotugiller olarak adlandırılan Scrophulariaceae familyasına ait *Scrophularia* cinsi, ülkemizde 65 tür ve 21 alt türe sahiptir. Bunlardan 37’sinin endemik olduğu bilinmektedir. Bu cins çoğunlukla kuzey yarım kürede ve Asya’da, birkaç türü ise Avrupa ve Kuzey Amerika’da bulunur. *S. scopolii* Türkçe ismi “elköpürten” olarak geçer ve 7 alt türü bulunur (URL 11). *Scrophularia* türleriyle fitokimyasal çalışmalar yapılmış içerikleri gösterilmiştir. Tıbbi olarak halk arasında *S. libanotica subsp. libanotica var. cappadocica*’nın apse tedavisinde (Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005), *S. nodosa*’nın siğillerin tedavisinde (Uzun vd., 2004). *S. libanotica var. urartuensis*’ten hazırlanan özütlerin iltihaplı yaralarda (Özgökçe ve Özçelik, 2004). *S. libanotica subsp. libanotica var. Nevsehirensis* (Ertuğ, 2000) ürtikerde kullanıldığı bildirilmiştir. Dünya genelinde ise Çin’de *S. buergeriana*’nın kurutulmuş köklerinin ateş, çıban, farenjitte kullanıldığı ve çin tıbbında önemli ve yüzyıldır kullanılan *S. ningpoensis* bitkisinin köklerinden hazırlanan özütünün farenjit, larenjit ve diyabet gibi rahatsızlıklarda kullanımı olduğu bilinmektedir (Zhu vd., 2013). Antikarsinojenik yönüyle araştırılan bir

çalışmada ise, *S. buergeriana* özütünün SH-SY5Y (nöroblastom) hücre ölümünün antioksidan ve anti-apoptotik yol ile olduğu hücre toksisitesine karşı nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Lee vd., 2019).

1.4.14. *Helichrysum armenium*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms
Sınıf:	Magnoliopsidae
Takım:	Arterales
Familiya:	Asteraceae
Cins:	<i>Helichrysum</i>
Tür:	<i>H. armenium</i> (Altınotu)



Şekil 18. *H. armenium* türüne ait bir görüntü

Dünyada yaygın olarak bulunan *Helichrysum* cinsi, Asteraceae familyasına ait olup yaklaşık 600 tür içermektedir (Lourens vd., 2008). Çoğunlukla Güney Afrika, Avrupa ve Akdeniz bölgelerinde bulunur. Bazı türleri Güney Batı Asya, Güney Hindistan, Sri Lanka ve Avustralya’da da bulunur. Deniz seviyesinden 1700 m yükseklikte bulunan bu bitkiler, kumlu topraklarda yetişir ve aromatikdir. Türkiye’de bu cinse ait 30 tür bulunur. Bunlardan 16 tanesi Türkiye’de endemiktir ve “altın çiçeği”, altınotu ve “kovanotu” olarak bilinir (Chalcat ve Özcan, 2006). *Helichrysum* cinsine ait birçok türde esansiyel yağların mevcudiyeti nedeniyle aromatik özellikleri ile bilinir.

Helichrysum cinsine ait bazı bitki türleri, dünyanın farklı bölgelerinde yaraları, solunum yolu enfeksiyonlarını ve mide-bağırsak bozukluklarını tedavi etmek için kullanıldıkları söylenmiştir (Lourens vd., 2008). Bitkilerin içeriğinde bulunan flavonoidler, asetofenonlar, florogluucinoller, pironlar, diterpenler ve seskiterpenler gibi bileşikler sekonder metabolitlerin/fitokimyasalların değerli bir kaynağı olduğu gösterilmiştir. Bu bitki özütlerinin ve bileşenlerinin, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-fungal, anti-oksidan, anti-enflamatuar ve anti-diyabetik aktiviteler dahil olmak üzere önemli biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Giovanelli, 2018; Aiyegoro ve Okoh, 2010; Aslan vd., 2007; Süzgeç vd., 2005) Literatür taramaları *Helichrysum* cinsine ait bitkilerin, anti-kanser aktiviteleri olan önemli bileşik kaynağına sahip olabileceğini öne sürmüştür (Matić vd., 2013; Afoulous vd., 2011; Yagura vd., 2008).

1.4.15. *Crocus sp.*

Alem:	Plantae
Bölüm:	Angiosperms
Sınıf:	Magnoliopsidae
Takım:	Asparagales
Familya:	Iridaceae
Cins:	<i>Crocus</i>
Tür:	<i>Crocus sp.</i> (Çiğdem)



Şekil 19. *Crocus sp.* türüne ait bir görüntü

Crocus, Iridaceae familyasına ait bir bitki cinsidir. Türkiye’de genel ismi “çiğdem” olarak bilinen *Crocus* cinsi, ilkbahar ya da sonbaharda açan beyaz, sarı, mor renklere sahip olan bitkilerdir. Genellikle Güney Avrupa ve Akdeniz’de yetişir. Çiçeklerinden dolayı bahçecilikte kullanılır. Ülkemizde, çiğ ya da pişirilerek tüketilir.

Ayrıca doğu mutfaklarında kullanılan *C. sativus* (safran) türü önemli bir ekonomik değere sahiptir (URL-12).

Tıbbi yönüyle kullanılan *C. sativus* uzun yıllar bir çok hastalıkların tedavisi için kullanılmış anti-mutajenik ve immüno-modül etkiler dahil olmak üzere birçok yararlı özellikleri belirtilmiştir. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda önemli bir kanser kemoprevensiyon potansiyeli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Bhandari, 2015; Zhang vd., 2013; Aung vd., 2007; Premkumar vd., 2001).

Tez kapsamında Tablo 3’de gösterildiği üzere 15 bitkinin çalışılması planlanmıştır. Bu çalışmada Rize-İkizdere ve Ovit bölgelerinden bitkilerin toplanarak MeOH ve/veya EtOAc özütlerinin elde edilmesi, çeşitli kanser hücre hatları üzerindeki inhibisyon etkilerinin açığa çıkarılması amaçlanmıştır.

Tablo 3. Tez kapsamında kullanılan bitkilere ait bilgiler

Tür/Yerel İsmi	Familiya	Toplanma yeri/tarihi	Çalışılan kısımlar
<i>S. orientalis</i>	Asteraceae	İkizdere	Çiçek
Sarı teçan		15.4.2017	
<i>O.balansae</i>	Liliaceae	Ovit	Çiçek/soğan
Seyyah sasalı		7.6.2017	
<i>Gagea sp.</i>	Liliaceae	Ovit	Çiçek/soğan
Sarı yıldız		7.6.2017	
<i>Apium sp.</i>	Apiaceae	İkizdere	Çiçek
Kereviz		26.5.2017	
<i>Muscari sp.</i>	Asparagaceae	İkizdere	Çiçek
Sümbül		13.3.2016	
<i>S. vulgaris</i>	Caryophyllaceae	İkizdere	Çiçek
Eci bücü		26.5.2017	
<i>T. praecox</i>	Lamiaceae	Ovit	Çiçek
Kekik		26.7.2017	
<i>C. sanguineae</i>	Cornaceae	İkizdere	Çiçek
Kızılçık		11.6.2017	
<i>R. angustifolia</i>	Orobanchaceae	İkizdere	Çiçek
Horoz out		26.5.2017	
<i>Crocus sp.</i>	Iridaceae	Ovit	Çiçek
Çiğdem		2018	
<i>H. armenium</i>	Asteraceae	Ovit	Çiçek
Altınotu		19.8.17	
<i>Veronica sp.</i>	Plantaginaceae	Ovit	Çiçek
Yavşan otu		7.6.2017	
<i>S. scopolii</i>	Scrophulariaceae	İkizdere	Çiçek
Elköpürten		23.4.2016	
<i>T. orientalis</i>	Boraginaceae	İkizdere	Çiçek
İspit,Hodan		13.3.2016	
<i>Myosotis sp.</i>	Boraginaceae	Ovit	Çiçek
Unutmabeni		7.6.2017	

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

Deneylerde kullanılan cihazlar ve ekipmanlar Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Laboratuvarıda kullanılan cihaz ve ekipman listesi

Cihaz Adı	Markası
Biyogüvenlik kabini	Scanlaf Mars Safety Class 2
CO ₂ 'lı İnkübatör	Thermo Scientific İnkübatörü 381
Soğutmalı santrifüj	Hettich Zentrifugen Rotina 380 R
Mikro santrifüj	Hettich Zentrifugen Mikro 120
Buzdolabı	Arçelik, Bosch
Derin dondurucu (-20°C)	Arçelik
Derin dondurucu (-80°C)	New Brunswick Scientific Ultra Low Temperature Freezer U570
Etüv	Ecocell
Mikropipet Seti	Thermo
Mikroplate Çalkalayıcı	MX-100-4A Micro-Plate Shaker
Manyetik karıştırıcı	Wids Laboratory Instruments
Hassas terazi	Acculab ATL-224-I
Vorteks	Velp Scientifica Classic Vortex
İnverted Mikroskop	Olympus CKX41
Mikroplate okuyucu	BioTek ELX800 Universal Microplate Reader
Evaporatör cihazı	LabTech EV311 ve VP30
Mikrodalga fırın	Bosch
Elektroforez tankı	Thermo scientific
Güç kaynağı	Thermo scientific
Manyetik karıştırıcı	Velp
Floresans mikroskobu	Leica DM4000B
Mikropleyt okuyucu spektrofotometre	BioTek

Tablo 5. Kullanılan sarf malzeme listesi

Kullanılan sarf malzemeler	Markası
Hücre kültür flaskları (25 cm ² / 75 cm ²)	TPP
Hücre kültür plakaları (6 kuyulu)	TPP
Hücre kültür plakaları (24 kuyulu)	TPP
Hücre kültür plakaları (96 kuyulu)	TPP
Steril Filtre 150 mm (0,22 µm)	Merck
Falkon tüp (15 mL/ 50 mL)	Falcon, Isolab
Eppendorf tüp	Greiner, Isolab
Kriyovial tüp (2 mL)	Isolab
Serolojik pipet (2 mL/ 5 mL/ 10 mL/ 25 mL)	Cap
Pipet uçları	Cap, Isolab
Pasteur pipeti	Isolab

Tablo 6. Kullanılan kimyasalların listesi

Kimyasal Adı	Markası
RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute_1640)	Hyclone veya Sigma
DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)	Gibco veyaSigma
FBS (Fetal Bovine Serumu)	Gibco veyaSigma
100 µg/mL streptomisin-100 U/mL penisilin	Gibco veyaSigma
0,25% trypsin- EDTA (Etilendiamin Tetraasetik Asit)	Gibco veyaSigma
DMSO (Dimetil sülfoksit)	Sigma
Taksol	Sigma
MTT(3-[4,5-Dimethylthiazole-2-yl]-2,5 diphenyltetrazolium bromide)	Sigma
Trypan blue	Sigma
D-PBS (phosphate buffered saline)	Gibco
Metanol	MERCK
Etil Asetat	MERCK
Agaroz	Biorad
DNA marker	Thermo
Etidyum bromür	MERCK

Tablo 7. Deneyde kullanılan kitler

Kullanılan kitler	Marka
DNA izolasyon kiti	Promega
Kaspaz-3 kiti	BioVision

2.2. Yöntem

2.2.1. Bitkilerin Temini ve Özütlerin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan 15 farklı türe ait bitkiler 2016-2018 yılları arasında Rize ili ve çevresinden toplanmıştır. Bitkilerin tür tespitleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Serdar Makbul tarafından yapılmıştır. Toplanan bitkiler -20°C dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Tablo 8. Çalışmada kullanılan türler ve özütleri

Tür	Çalışılan kısımlar	Özütler
<i>Apium sp</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>C. sanguineae</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>Crocus sp</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>Gagea sp</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>Gagea sp</i>	Soğan	MeOH
<i>H. armenium</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>Muscari sp</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>Myosotis sp</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>O. balansae</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>O. balansae</i>	Soğan	MeOH, EtOAc
<i>S. orientalis</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>S. scopolii</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>S. vulgaris</i>	Çiçek	EtOAc
<i>T. orientalis</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>R. angustifolia</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>T. praecox</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc
<i>Veronica sp</i>	Çiçek	MeOH, EtOAc

2.2.2. Bitki Özütlerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan bitkilerin çiçek ya da soğan kısımları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ekstraksiyon işlemine tabi tutuldu. Dondurucuda saklanan örneklerden 15-20 g tartılarak havanda ezildi. Metanol (MeOH) ve etil asetat (EtOAc) ile muamele edilerek 48 saat manyetik karıştırıcıda bekletildi. Özütler filtre kağıdından süzülerek 40°C'de evaporatörde çözücüler uçuruldu. Elde edilen özütler DMSO'da hazırlanarak hücre kültürü deneylerinde kullanılmak üzere dondurucuda saklandı.

2.2.3. Hücre Kültürü

2.2.3.1. Hücre Hatlarının Temini

Çalışmamızda kullanılan, A549 ve HeLa hücre hatları Prof. Dr. Fikrettin Şahin (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul), CRL-2923 hücre hattı Prof. Dr. Bediha Ağaçhan Çakmakoglu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Diploid hücre ARPE-19 hücre hattı Dr. Muradiye Acar'dan (Turgut Özal Üniversitesi, Ankara) temin edildi. HT-29 hücre hattı ise, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Sevgi Kolaylı ile yapılan 114Z370 nolu TUBİTAK projesi kapsamında daha önce temin edilmiştir.

2.2.3.2. ARPE-19 Hücre Morfolojisi ve Özellikleri

ARPE-19 hücresi retina pigment göz epitel hücresi olup hücreler yüzeye adere olarak büyüme özelliğindedir. Çalışmada kullanılan ARPE-19 hücre hattı, on dokuz yaşındaki bir erkekten izole edilerek üretilmiştir (ATCC-CRL-2302, 1986).

2.2.3.3. A549 Hücre Morfolojisi ve Özellikleri

A549 hücre hattı, adenokarsinomik insan alveoler bazal epitel hücreleridir. İlk olarak 1972 yılında D. J. Giard vd. tarafından 58 yaşındaki bir erkekten alınmış ve üretilmiştir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak bilinen A549 hücre hattı *in vitro* araştırmalarda sıklıkla kullanılan dirençli bir hücredir.

2.2.3.4. HT-29 Hücre Morfolojisi ve Özellikleri

Biyolojik ve kanser araştırmalarında çoğunlukla kullanılan hücre hattı olan HT-29 hücre hattı, kolorektal adenokarsomlu 44 yaşındaki Kafkas bir kadından alınarak üretilmiştir (ATCC HTB-38).

2.2.4. CRL-2923 Hücre Morfolojisi ve  zellikleri

CRL-2923 hücre hattı, endometrium adenokarsinomundan üretilen insan epitelyum kanser hücre hattıdır.

2.2.4.1. HeLa Hücre Morfolojisi ve özellikleri

 lk insan kanser hücre hattı olarak bilinen HeLa hücre hattı, 1951 yılında kanserden  len Henrietta Lacks'dan izole edilmiştir. Serviks epitelyum adenokarsinomik hücre hattıdır. Bilimsel araştırmalarda sıklıkla kullanılır.

2.2.4.2. Hücre Hatlarının Kültürü

Hücre kültürü  alışmaları, Dr. Öğr. Üyesi Saliha EKŐ 'nin yardımlarıyla *in vitro* koşullar altında Recep Tayyip Erdoğ n Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Hücre Kültürü araştırma laboratuvarında yapıldı.

2.2.4.3. Hücre Hatlarının   z nd r lmesi

1. Kriyoviallerde bulunan hücreler, -80  C'den  kartılarak önceden hazırlanmış 37 C'de bulunan su banyosunda çözüldü.
2. Hücreler, içerisinde besiyeri bulunan 15 mL'lik falkonlara alınarak 1000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi.
3. Hücrelerin üzerinden süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra pellet üzerine taze besiyeri eklenerek yavaşça pipetlendi.
4. Hücreler T75 büyütme flasklara aktararak 37 C'de %5 CO₂'li inkübatörde inkübasyona bırakıldı.
5. Hücrelerin durumları inverted mikroskopunda kontrol edildi.

2.2.4.4. Hücre Hatlarının Dondurulması

1. T75 flask içerisinde bulunan hücreler %80-90 konfluent olduktan sonra, besiyeri aspire edildi.
2. Adere olmuş hücreler d-PBS ile yıkanarak serum uzaklaştırıldı.
3. % 0,25’li Tripsin-EDTA ile hücreler yüzeyden kaldırıldı.
4. Daha sonra hücreler 1000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilerek tripsin uzaklaştırıldı. Elde edilen pelletin üzerine %10 dimetilsülfoksit (DMSO) içeren besiyeri ilave edilerek +4 °C’ ye 2 saat süre sonunda -20 °C’ye kaldırıldı.
5. Hücreler 1 gün sonrasında -80 °C’ye kaldırıldı.

2.2.4.5. Hücre Hatlarının Pasajlanması

1. T25 flasklarda bulunan hücelere 5’er mL besiyeri ilave edilerek 37 °C’de % 5 CO₂ içeren inkübatörde hücrelerin %80 konfluent olması sağlandı.
2. d-PBS ile yıkanan hücreler ardından tripsinize edilerek inkübatörde 1-2 dakika bekletildi.
3. Süre sonunda yüzeyden kalkan hücelere serum içeren besiyeri eklenerek %0,25 tripsin-edta ile inaktive edildi.
4. Serolojik pipet yardımıyla hücreler flasktan alınarak içerisinde besiyeri bulunan 15 mL falkona alındı. 1000 rpm’de 3 dakika santrifüj edildi.
5. Süpernatant uzaklaştırılarak yeni besiyeri ile pellet çözündürüldü.
6. Bu aşamada deneyde kullanılacak hücrelerin hemositometre ile sayımı yapıldı. 10 µL hücre süspansiyonu ve 10 µL tripan mavisi alınarak karıştırıldı. Bu karışımdan hemositometre lamına 10 µL alındı ve inverted mikroskopunda 4 alan sayıldı. Hücreler sayıldıktan sonra ortalaması alındı ve mL’deki hücre sayısı aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$\text{Hücre sayısı/mL: } 4 \text{ alanın ortalaması} \times \text{Dilüsyon Faktörü} \times 10^4$$

7. Deney tekrarları ve yapılacak çalışmalar için T25 flaskında hücrelerin devamlılığı sağlandı.

2.3. Bitki Özütlерinin Hücreler Üzerindeki Morfolojik Değişikliklerin Belirlenmesi

Kanser hücre hatları (A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa) 1×10^4 /mL ve normal hücre ARPE-19 hücre hattı 2×10^4 /mL konsantrasyonlarında 24 kuyulu mikropalakalara pasajlanarak inkübe edildi. %60-70 kofluent olan hücrelerin besiyerleri değiştirildi ve bitki özütleri, kontrol maddeleri (DMSO, Taxol, vasat) belirlenen konsantrasyonlarda hücreler üzerine eklendi. Morfolojik değişiklikler 24 ve 48 saat olmak üzere inverted mikroskopunda fotoğraflanarak kayıt edildi. Bitki özütleri ve kontrol maddelerinin hücreler üzerindeki inhibisyon etkileri incelenerek değerlendirildi (Eksi vd., 2016).

2.4. Bitki Özütlерinin Antiproliferatif Aktivitesinin Belirlenmesi

Bitki kaynaklı özütler veya kimyasal maddeler hücre hatları üzerinde *in vitro* koşullarda değişen derecelerde sitotoksik etkiye neden olabilirler. Hücre kültürü çalışmalarında bir maddenin ilaç adayı olup olmayacağını belirleyebilmek için toksik etkisinin belirlenmesi gereklidir. Sitotoksikite testleri, aday maddelerin hücre hatları üzerindeki inhibisyon profillerini gösteren ölçüm yöntemleridir. Bu yöntemler, birçok maddenin kısa sürede inhibisyon etkisini analiz edilmesini sağlayarak elde edilen bulgular doğrultusunda çalışmaları bir sonraki adıma taşımayı sağlar (Tokur ve Aksoy, 2017).

Sitotoksikite çalışmalarında yaygın olarak kullanılan metodlar sırasıyla, kolorimeterik bir yöntem olan (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum-bromid MTT testi, 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfopenil)-2H-tetrazolyum MTS testi ve 2,3-bis-(2-metoksi-4nitro-5-sülfopenil)-2H-tetrazolyum-5-karboksianilid XTT test yöntemleridir (Holler vd., 2000).

Bu tez çalışmasında sitotoksikite analizi için Mitokondriyal Dehidrogenaz Enzim Aktivitesi (MTT) yöntemi kullanılarak bitki özütlerinin *in vitro* anti-kanser etkileri belirlendi. Bu yöntem canlı hücrelerdeki mitokondriyal dehidrogenaz enzimlerinin MTT'de bulunan tetrazolium halkasını parçalayabilmesine dayanır (Mossman, 1983). Parçalanma sonucunda oluşan ve suda çözünmeyen mor renkli formazan kristalleri

DMSO ile çözündürülür. Canlılıkla doğru orantılı olarak oluşan renk, spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda ölçülür.

2.4.1. MTT Yöntemi

Kanser hücre hatları 96 kuyucuklu kültür kaplarına (A549, CRL-2923, HT-29, HeLa) 1×10^4 hücre/mL ve diploid hücre ARPE-19 2×10^4 hücre/mL konsantrasyonlarında 100 µL/kuyu olacak şekilde hücre ekimi yapılarak 48 saat süreyle CO₂'li etüvde inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kültür kaplarından besiyerleri uzaklaştırıldı ve kuyulara yeni besiyerleri eklendi. Morfolojik denemeler sonucunda çalışma konsantrasyonları belirlenen bitki özütleri ve kontrol maddeleri (DMSO) eklenerek seri dilüsyonları yapıldı. Test edilen özütlerin etüvde 48 saatlik inkübasyonundan sonra kuyulara 10 µL/kuyu MTT (5 mg/mL'lik stok dH₂O içinde hazırlandı) eklendi ve 4 saat etüvde inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kültür kapları 500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra kuyular aspire edildi. Ardından oluşan formazan kristallerinin çözünebilmesi için her bir kuyuya 100 µL DMSO eklendi. Kültür kapları 20 dakika inkübatörde bekletilerek çalkalayıcıda 150 rpm'de 2 dakika çalkalandı. Daha sonra ELISA cihazında 570 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü. Hücre büyüme inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

% İnhibisyon = (Kontrol absorbans- Örnek absorbans / Kontrol absorbansı) x 100 (Zhou vd., 2004). Elde edilen sonuçlara göre, IC₅₀ (%50 inhibisyon konsantrasyonu) değerleri hesaplandı. IC₅₀ bir maddenin belirli bir biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonunu inhibe etme özelliğini belirlemek için kullanılan değerdir. IC₅₀ değeri FDA'ya göre, bir ilacın *in vitro* %50 inhibisyonu oluşturmak için gerekli olan inhibitör konsantrasyonudur. Selektivite indeksi (SI) ise, bir maddenin seçici özelliğe sahip olmasıdır. Sitotoksik seçicilik gösteren seçicilik indeksi, normal hücre IC₅₀ / kanser hücresi IC₅₀ formülüyle hesaplanır. Bulunan değer ≥ 3 ise anlamlı kabul edilir.

2.5. Apoptozun Belirlenmesi

İlk kez 1972 yılında hücrelerdeki morfolojik görünümüyle gösterilen apoptoz, günümüzde çeşitli yöntemler yardımıyla saptabilmektedir. Bu yöntemler morfolojik görüntüleme, biyokimyasal, immünolojik ya da moleküler biyoloji yöntemleri olarak sıralanabilir (Yılmaz, 2005). Bu tez çalışmasında apoptozun belirlenmesinde DNA Fragmentasyon, DAPI boyama ve kaspaz -3 yöntemleri kullanıldı.

2.5.1. DNA Fragmentasyon Analizi

Apoptotik hücrelerde DNA'da 180-200 baz ve katları biçiminde bir parçalanma gerçekleşir. Bu parçalanma fragmentasyon olarak adlandırılır ve agaroz jel elektroforezinde UV ışık altında DNA, merdiven görüntüsü verir (Bortner vd., 1995). Çalışmada özütlerin sitotoksik etkisinin apoptoz ile gerçekleşip gerçekleşmediğini saptamak amacıyla A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücreleri 1×10^4 hücre/mL ve ARPE-19 2×10^4 hücre/mL konsantrasyonlarda 24 kuyulu kültür kaplarına ekildi. Hücrelere özütler ve kontrol maddeleri (DMSO, Taksol) eklenerek 48 saat süresince %5'lik CO₂ inkübatörde bekletildi. Süre sonunda hücreler tripsinize edilerek yüzeyden kaldırıldı. Steril tüplere alınan hücreler santrifüj edilerek PBS ile yıkandı. Promega WIZARD genomik DNA Pürifikasyon Kiti firmanın ön gördüğü şekilde kullanılarak hücrelerden DNA izolasyonu yapıldı. DNA örnekleri ve 1,5 Kb'lık DNA belirteci %1'lik agaroz jelde 90 V'da 2 saat yürütüldü. Süre sonunda jel, Bio-Imaging/MiniLumi altında görüntülenerek fotoğrafları kayıt edildi.

2.5.2. Floresan Mikroskobu

Apoptoz sürecine giren hücrelerin nukleusları (çekirdekleri) kondanse halinde olur. Hücreler, floresan içerikli DAPI "4,6-diamidine-2'-phenylindole" ya da Hoechst gibi boyaların ardından mikroskop altında küçük ve yoğun bölgeler olarak gözlenebilir.

2.5.2.1. DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol)

ARPE-19 2×10^4 /mL, kanser hücreleri 1×10^4 /mL konsantrasyonlarında 6 kuyulu kültür kaplarına ekimleri yapıldı. Hücreler, bitki özütleri veya kontrol maddeleri (DMSO, Taxol) ile 48 saat inkübe edildi. Süre sonunda hücreler kültür kaplarından tripsinize edilerek tüplere alındı. Ardından hücreler 1X PBS ile yıkanarak methanol (-20 °C) ile fikse edildi. Hücreler 20 dakika buz üzerinde bekletildikten sonra spin yapılarak tekrar 1X PBS ile yıkandı. DAPI ile boyanan hücreler Leica LM 4000B floresan mikroskopunda, Leica DFC425 kamerası kullanılarak sonuçlar fotoğraflandı.

2.5.3. Kaspaz-3 Aktivitesinin Belirlenmesi

Kanser, anormal hücrelerin proliferasyonunda artış ve apoptozda azalmaya bağlı olarak gelişir (Meng vd., 2006). Bu yüzden neoplastik hücrelerin antiproliferasyonu için aday ajanların apoptozu hızlandırması oldukça önemlidir (Fisher, 1994). Çok çalışılan bir belirteç olan kaspaz-3, apoptotik sistemlerde en çok aktif edilen kaspaz olup hücre ölümünde önemli bir rolü olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

Bu çalışmada, hücre (normal-kanser hücre hatları) lizatlarında Kaspaz-3 aktivitesinin ölçülmesi spektrofotometrik test kiti (Biovision K106, CA, USA) kullanılarak yapıldı. Yöntem, substrat DEVD-AFC'nin (AFC: 7- amino-4-trifluoromethyl coumarin) parçalanmasının saptanmasına dayanmaktadır. Hücreler, 25cm^2 kültür flasklarına ekimleri yapılarak inkübe edildi. Kontrol (DMSO, Taxol) veya bitki özütleri ile 48 saat inkübe edilen hücreler tüplere toplanarak 1000 rpm'de beş dakika santrifüj yapıldı. Bunu takiben pelletlere, soğuk liziz tamponu ilave edilerek parçalandı ve 10 dakika süreyle buz üzerinde inkübe edildi. Hücreler, 2 dakika boyunca 5000 rpm'de santrifüj edildi ve daha sonra 50 μL hücre liziz buffer ile 96 kuyucuklu kültür kaplarına transfer edildi. Her reaksiyon için 10 mM DTT içeren 2X reaksiyon tamponundan 50 μL eklendi. Son olarak, her bir kuyucuğa 5 μL kaspaz p-nitroanilin (pNA) substratı eklenerek 37°C'de 1–2 saat boyunca inkübe edildi. Absorbans değerleri ELISA okuyucusunda 405 nm dalga boyunda okutuldu.

2.6. Hücre Motilitesinin Test Edilmesi

Aday ajanların, özellikle kanser hücrelerinin hücre hareketliliğinde etkili olup olmadığına bakılan bir testtir. Metod olarak wound healing yöntemi kullanılmıştır. Kısaca, hücreler 24 kuyulu hücre kültür kaplarına normal ARPE-19 hücre hattı 2×10^4 /mL, kanser hücreleri 1×10^4 /mL konsantrasyonlarında ekildi. Hücreler %60-70 oranında konfluent olduktan sonra mikropipet (10 μ L) yardımıyla çizgi çizilerek yarık açıldı. Ardından hücrelerden besiyeri uzaklaştırarak 1X PBS ile kültür kabı yıkandı. Belirlenen konsantrasyonlarda bitki özütleri, DMSO, Taxol hücreler üzerine eklendi. Deney sonuçları inverted mikroskobunda 24 ve 48 saat gözlenerek fotoğraflandı.

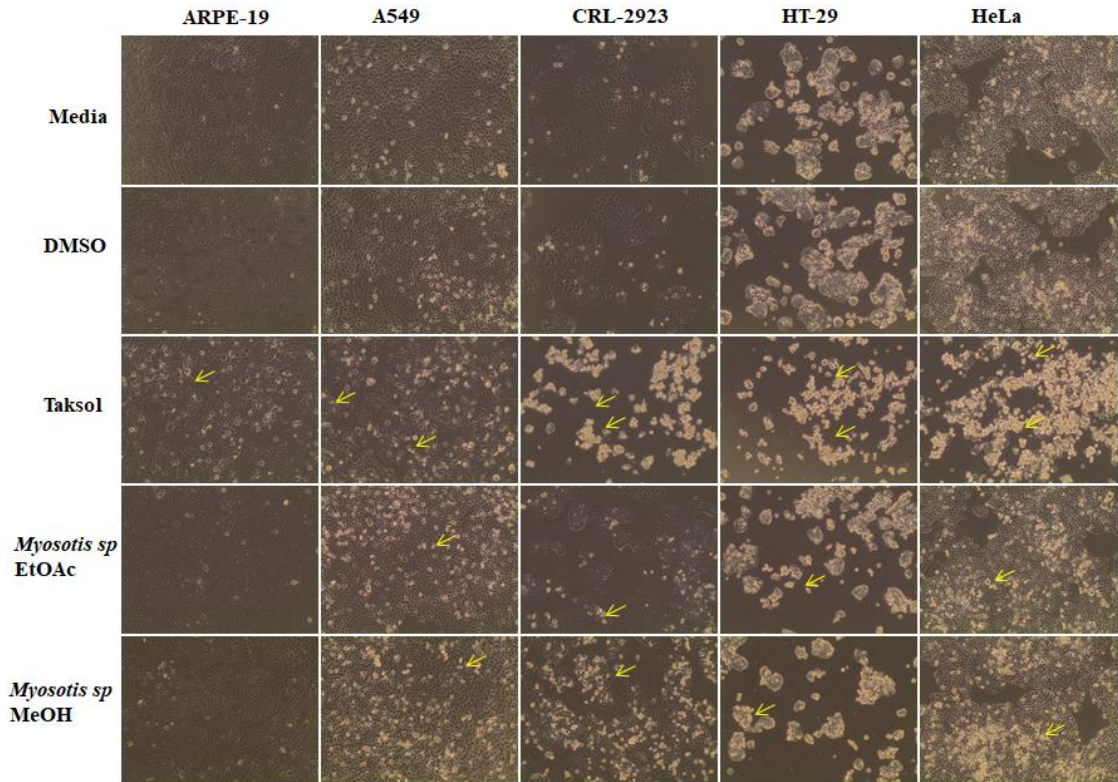
2.7. İstatiksel Analiz

Bütün veriler GraphPad student unpaired t-test ile analiz edildi. MTT testi bitki özütleri için en az 3 kere tekrarlandı. *p* değeri 0,05'ten düşük ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Bitki Özütlerin Hücreler Üzerindeki Morfolojik Etkisi

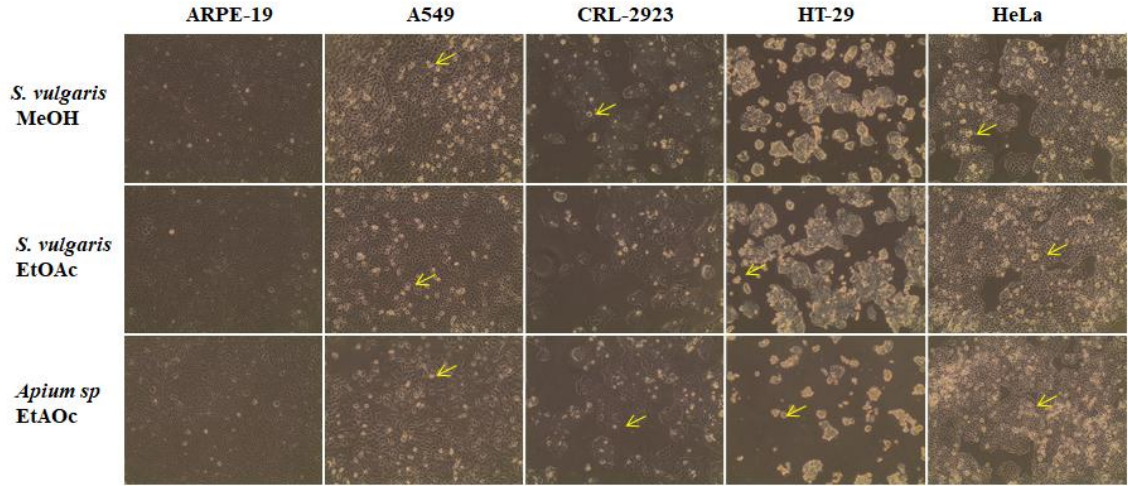
Bu çalışma kapsamında yapılan morfolojik çalışmalar ile, özütlerin hücreler üzerinde meydana getirdiği değişimler inverted-mikroskopta gözlemlenerek fotoğraflandı.



Şekil 20. Media (negatif kontrol), DMSO (negatif kontrol), Taksol (pozitif kontrol) 5nM, *Myosotis sp* EtOAc 500 µg/mL, *Myosotis sp* MeOH 800 µg/mL 48 saat, Olympus CKX41 10 X (Okun ucu ile ölü hücreler gösterilmiştir)

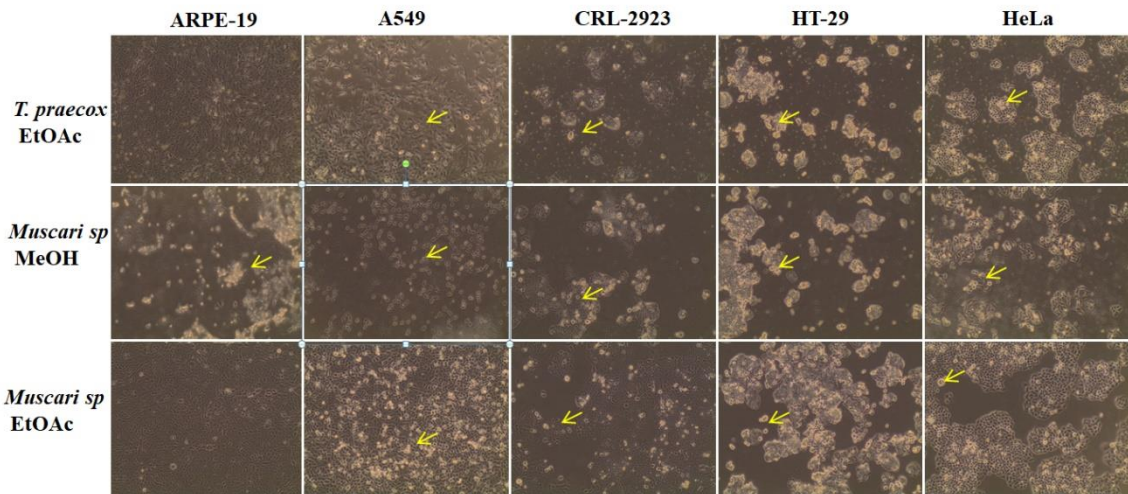
Şekil 20’de görüldüğü gibi, *Myosotis sp* özütleri bütün hücreler üzerinde test edilip, morfolojik değişimleri fotoğraflandı. Sonuçlar hem pozitif /negatif kontroller ile hem de normal/kanser hücreleriyle mukayese edilerek değerlendirildi. Beklendiği gibi negatif kontrollerde hücre proliferasyonu görüldü. Taksol’ün az da olsa normal hücreler üzerinde inhibisyonu indükleyici etkisinin olduğu saptanırken, kanser hücrelerinden CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücrelerinde inhibisyon etkisinin varlığı gözlemlendi. Dirençli bir akciğer kanser hücresi olan A549’un üzerinde Taksol’ün çok az bir inhibisyon etkisi

görüldü. Test edilen *Myosotis sp* MeOH özütünün A549, CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde; EtOAc özütünün ise, A549 ve HeLa kanser hücreleri üzerinde hafif bir inhibisyona neden olduğu belirlendi.



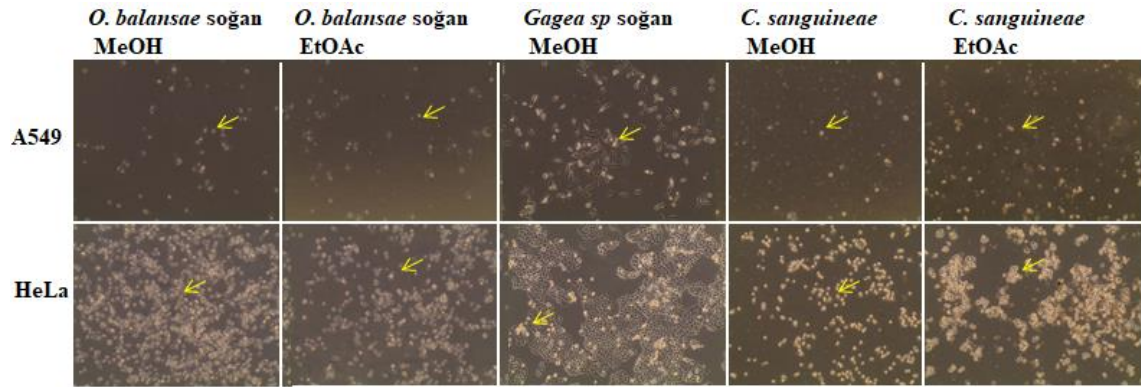
Şekil 21. *S. vulgaris* MeOH 400 µg/mL, *S. vulgaris* EtOAc 600 µg/mL, *Apium sp* EtOAc 600 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X (Okun ucu ile ölü hücreler gösterilmiştir)

Şekil 21’de gösterildiği gibi *S. vulgaris*’in her iki özütü normal ve kanser hücreleri üzerinde inhibisyon etkilerinin olmadığı saptandı. *Apium sp* EtOAc özütünün (600 µg/mL) ise, normal hücrede inhibisyon etkinin gözlenmediği, kanser hücrelerinden yalnızca HT-29 hücrelerinde fark edilebilir bir inhibisyon etkinin olduğu tespit edildi.



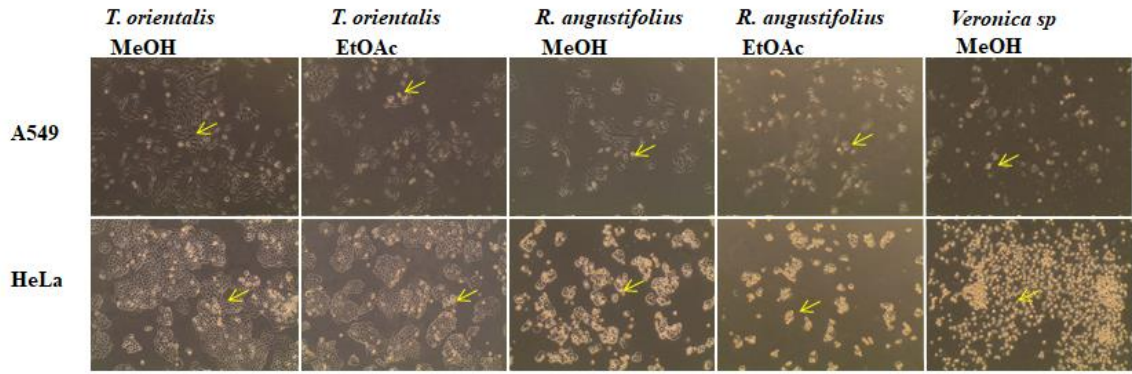
Şekil 22. *T. praecox* EtOAc 200 µg/mL, *Muscari sp* MeOH 600 µg/mL, *Muscari sp* EtOAc 400 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X (Okun ucu ile ölü hücreler gösterilmiştir)

T. praecox'a ait EtOAc özütünün (200 µg/mL) normal hücreler üzerinde hafif bir inhibisyon etkinin varlığı görülürken, kanser hücrelerinde de etkinin olduğu özellikle CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücrelerinin en çok etkilendiği Şekil 22'de gösterildi. *Muscari sp* MeOH özütü (600 µg/mL) en çok inhibisyon etkisini ARPE-19 ve A549 hücrelerinde gösterdiği ancak diğer kanser hücrelerinde de inhibisyon etkinin olduğu fark edildi. Aynı bitkinin EtOAc özütünde (200 µg/mL) ise normal hücrede etki görülmez iken, A549 ve HT-29 hücrelerinde hafif bir etkinin varlığı saptandı.



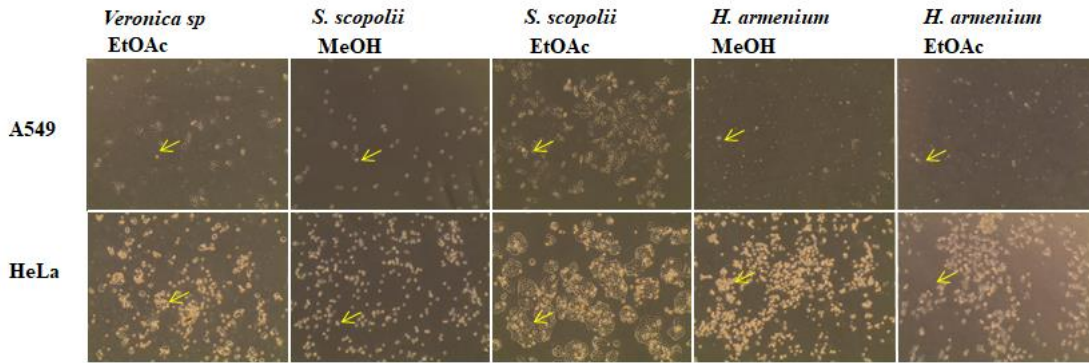
Şekil 23. *O. balansae* soğan MeOH 300 µg/mL, *O. balansae* soğan EtOAc 300 µg/mL, *Gagea sp* soğan MeOH 400 µg/mL, *C. sanguineae* MeOH 500 µg/mL, *C. sanguineae* EtOAc 500 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X (Okun ucu ile ölü hücreler gösterilmiştir)

O. balansae soğan özütlerinin, 300 µg/mL konsantrasyonda A549 ve HeLa kanser hücrelerinde etki gösterdiği en çok etkilenen hücrenin de A549 hücrelerinin olduğu Şekil 23'de gözlemlendi. *Gagea sp* soğan MeOH özütünün hücreler üzerinde bir sitotoksik etkisinin olmadığı anlaşıldı. *C. sanguineae* özütlerinin 500 µg/mL dozunda, kanser hücreleri üzerinde büyüme inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edildi.



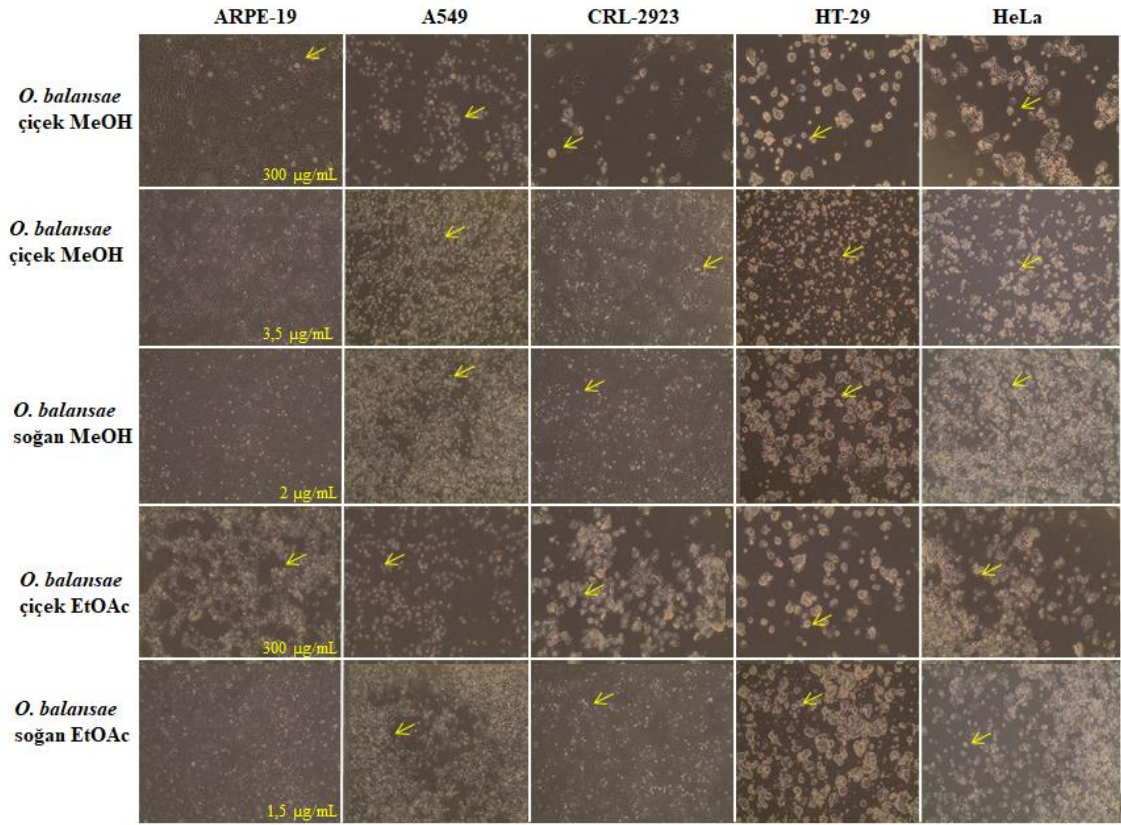
Şekil 24. *T. orientalis* MeOH 300 µg/mL, *T. orientalis* EtOAc 300 µg/mL, *R. angustifolius* MeOH 270 µg/mL, *R. angustifolius* EtOAc 180 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X. (Okun ucu ile ölü hücreler gösterilmiştir)

Şekil 24’de *T. orientalis* MeOH ve EtOAc özütlerinin 300 µg/mL dozlarında kanser hücrelerinde sitotoksik bir aktivite göstermediği saptandı. *R. angustifolius* özütlerinin A549 hücrelerinde inhibisyon bir etkisinin olmadığı, HeLa hücrelerinde ise hafif bir etkisinin olduğu gözlemlendi.



Şekil 25. *Veronica sp* EtOAc 250 µg/mL, *S. scopolii* MeOH 500 µg/mL, *S. scopolii* EtOAc 330 µg/mL, *H. armenium* MeOH 500 µg/mL, *H. armenium* EtOAc 500 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X (Okun ucu ile ölü hücreler gösterilmiştir)

Şekil 25’de görüldüğü üzere, *Veronica sp* EtOAc özütünün (250 µg/mL) iki kanser hücresinde de etkisinin olduğu saptandı. *S. scopolii* EtOAc özütünün (330 µg/mL) kanser hücrelerinde etkisinin olmadığı anlaşılrken, MeOH özütünün (500 µg/mL) sitotoksik etkisinin olduğu saptandı. *H. armenium* MeOH/EtOAc özütlerinin de 500 µg/mL dozlarında hücreler üzerinde sitotoksik etkilerinin olduğu gözlemlendi.



Şekil 26. *O. balansae* çiçek MeOH 300 µg/mL, 3,5 µg/mL, *O. balansae* çiçek EtOAc 300 µg/mL, *O. balansae* soğan EtOAc 1,5 µg/mL, *O. balansae* soğan MeOH 2 µg/mL, 48 saat, Olympus CKX41 10 X (Okun ucu ile ölü hücreler gösterilmiştir)

Şekil 26'ya göre, *O. balansae* çiçek MeOH ve EtOAc özütlerinin 300 µg/mL dozunun tüm hücreler üzerinde sitotoksik olduğu görüldü. *O. balansae* çiçek MeOH özütünün ise 3,5 µg/mL konsantrasyonu kontroller ile karşılaştırıldığında normal hücrede çok hafif bir inhibisyon etkisinin olduğu, dirençli bir hücre olan A549 hücrelerinde inhibisyon etkinin varlığı gözlemlendi. Özütün HT-29 ve HeLa hücrelerinde de inhibisyon etkisinin olduğu fark edildi. Soğan MeOH (2 µg/mL) ve EtOAc (1,5 µg/mL) özütlerinin ise normal hücrede bir inhibisyon etkisine rastlanmadığı, spesifik olarak A549 hücrelerinin en çok etkilenen hücre olduğu tespit edildi.

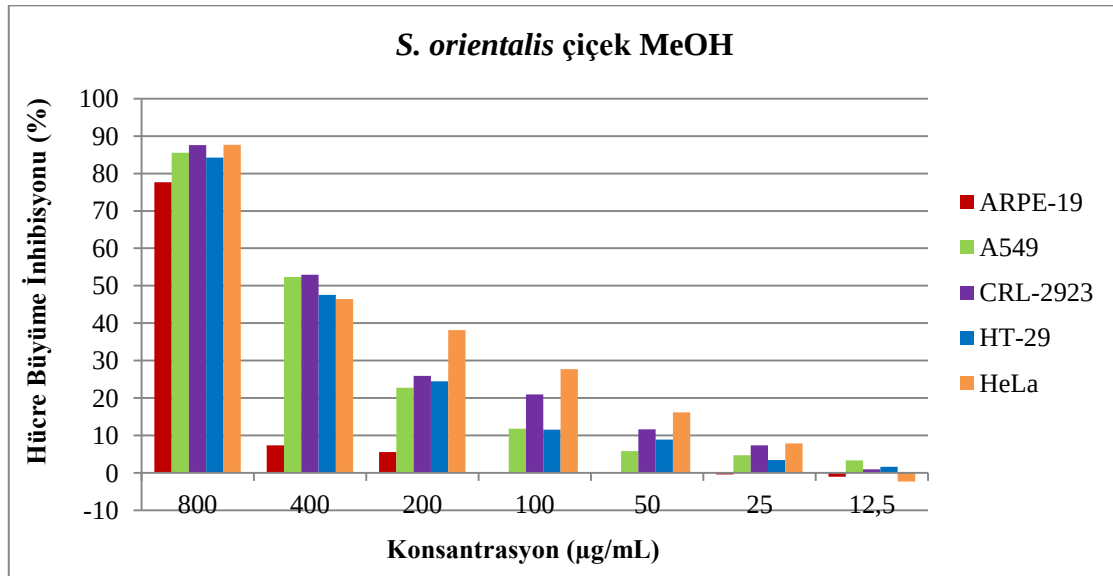
3.2. Antiproliferatif Aktivite Sonuçları

Bitkilerin MeOH ve/veya EtOAc özütleri, 48 saat süreyle hücre hatları üzerine uygulandı. İnkübasyon sonrası elisa cihazında absorbansları ölçülerek hücre canlılıkları belirlendi.

3.2.1. *S. orientalis* Çiçek

Tablo 9. *S. orientalis*'in çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
800	77,67	85,53	87,56	84,23	87,63
400	7,35	52,36	52,97	47,55	46,46
200	5,56	22,72	25,94	24,48	38,11
100	0,15	11,83	20,97	11,59	27,75
50	0,00	5,86	11,6	8,94	16,2
25	-0,40	4,69	7,4	3,41	7,86
12,5	-1,00	3,33	0,91	1,65	-2,33
IC ₅₀ µg/mL	645	380	380	420	430
SI		1,69	1,69	1,54	1,5

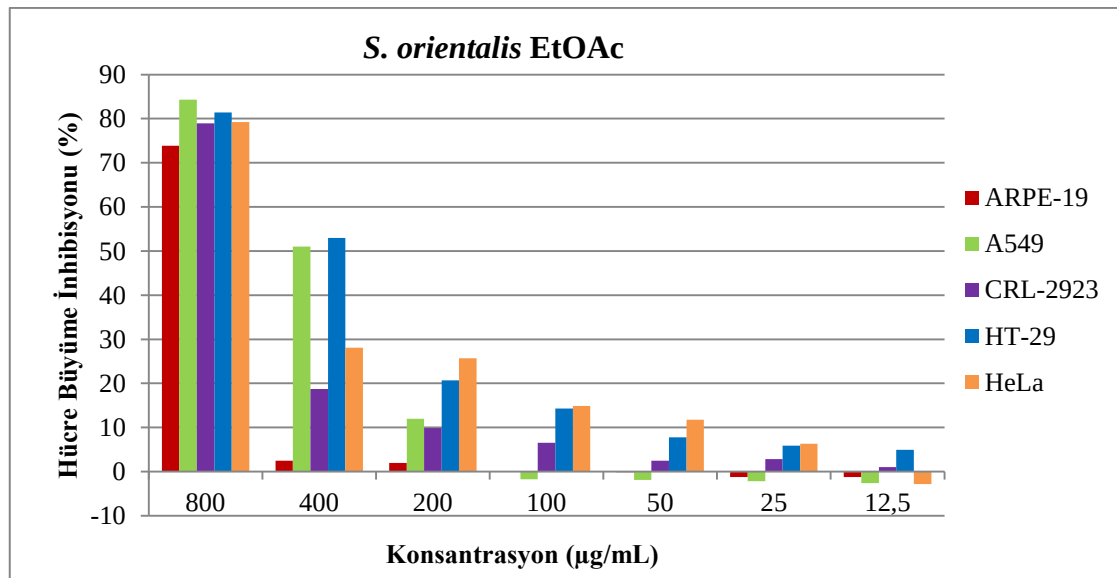


Şekil 27. *S. orientalis*'in farklı konsantrasyonlarda çiçek MeOH özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Şekil 27 ve Tablo 9’da görüldüğü gibi 800 µg/mL konsantrasyonlarda MeOH özütü ile muamele edilen tüm hücrelerde sitotoksik etki görülürken, özütün 400 µg/mL’de inhibisyon yüzdesinin ARPE-19 hücrelerinde %7,35 iken kanser hücrelerinde %45’in üzerinde olduğu bulundu. Azalan konsantrasyonlarda ise hücreler üzerindeki inhibisyon etkinin azaldığı gözlemlendi. IC₅₀ değerleri ARPE-19, A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücreleri için sırasıyla 645, 380, 380, 420 ve 430 µg/mL olarak hesaplandı. İstatiksel olarak 400 µg/mL’de MeOH özütü tüm hücrelerde anlamlı bulundu (p <0.05). SI ise 3’ün altında hesaplandı.

Tablo 10. *S. orientalis*’in çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
800	73,85	84,3	78,91	81,38	79,25
400	2,45	51	18,74	52,99	28,1
200	1,98	11,98	9,86	20,7	25,67
100	0,09	-1,75	6,5	14,3	14,85
50	-0,13	-1,89	2,45	7,78	11,77
25	-1,21	-2,16	2,81	5,85	6,33
12,5	-1,26	-2,64	1	4,94	-2,86
IC ₅₀ µg/mL	670	396	610	380	570
SI		1,68	1,1	1,76	1,175



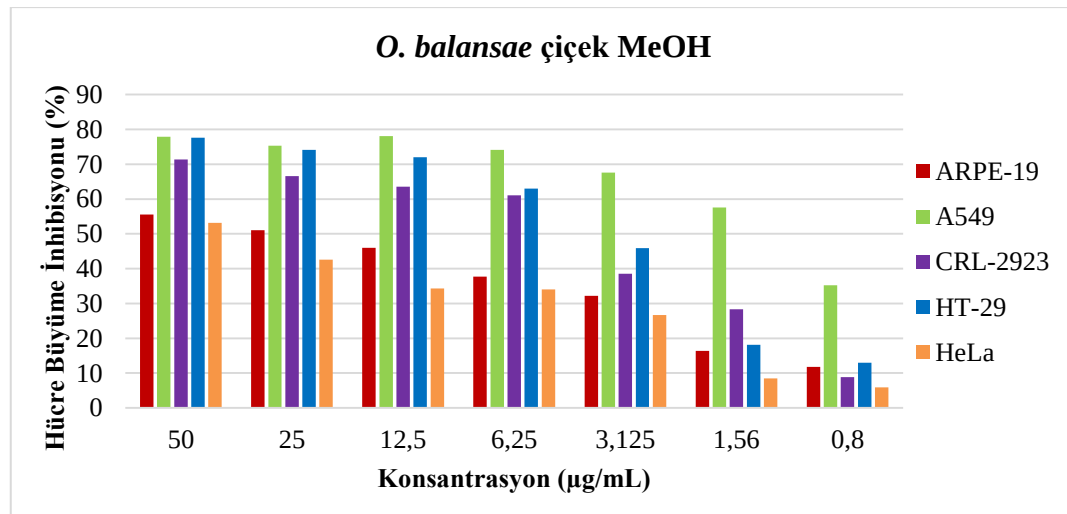
Şekil 28. *S. orientalis*’in farklı konsantrasyonlarda çiçek EtOAc özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Şekil 28 ve Tablo 10’da elde edilen verilere göre MeOH özütünde olduğu gibi, EtOAc özütünün 800 µg/mL dozunda tüm hücreler üzerinde sitotoksik etkiye sahip olduğu görüldü. Bir alt konsantrasyon olan 400 µg/mL’de normal hücre ARPE-19’da %2,45 inhibisyon görülürken, A549 hücrelerinde %50 ve HT-29 hücrelerinde %52,99 inhibisyon olduğu tespit edildi. Azalan konsantrasyonlarda ise hücrelerin proliferasyonunda artış olduğu gözlemlendi. IC₅₀ değerleri ARPE-19, A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücreleri için sırasıyla 670, 396, 610, 380 ve 570 µg/mL bulundu. İstatiksel olarak EtOAc özütü yalnızca CRL-2923 hücrelerinde anlamlı bulunmaz iken diğer hücrelerde anlamlı olduğu bulundu (p <0.05). SI ise 3’ün altında hesaplandı.

3.2.2. *O. balansae* Çiçek

Tablo 11. *O.balansae* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
50	55,59	77,92	71,33	77,6	53,12
25	51,01	75,28	66,61	74,08	42,62
12,5	46,01	78,12	63,59	71,98	34,29
6,25	37,69	74,08	61,07	62,97	34,06
3,125	32,17	67,62	38,56	45,89	26,71
1,56	16,35	57,55	28,34	18,12	8,46
0,8	11,81	35,19	8,8	12,97	5,88
IC ₅₀ µg/mL	22,5	1,45	5,1	4,15	42
SI		15	4,41	5,4	0,54



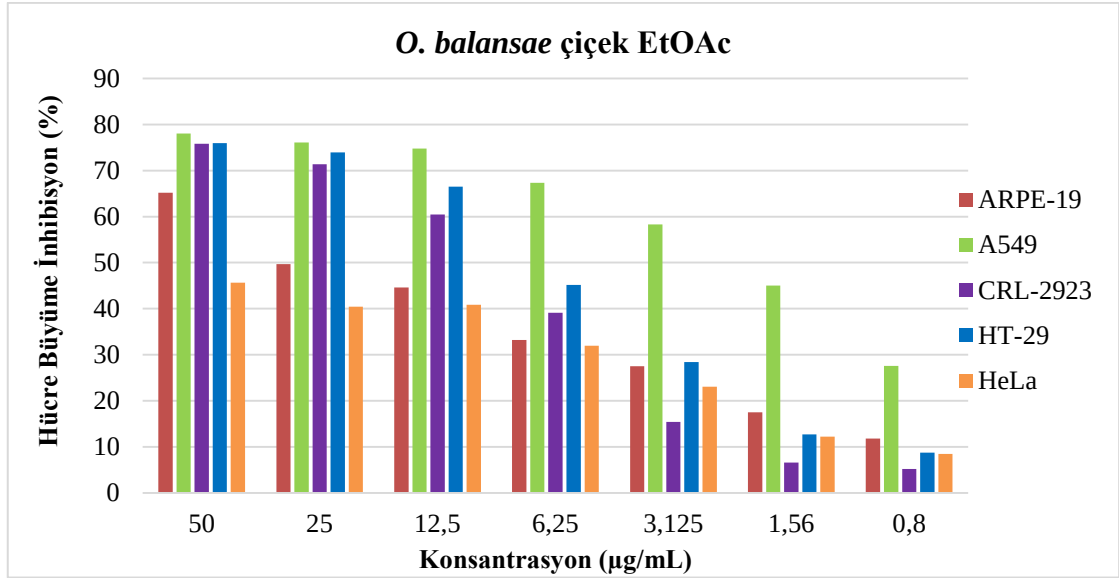
Şekil 29. *O. balansae*’nın farklı konsantrasyonlarda çiçek MeOH özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Şekil 29 ve Tablo 11’de görüldüğü üzere *O. balansae*’nın çiçek MeOH özütünün, başlangıç konsantrasyonu olan 50 µg/mL’de bütün hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterdiği saptandı. Ancak azalan konsantrasyonda diploid bir hücre hattı olan ARPE-19’da inhibisyon etkisinin azaldığı, kanser hücrelerinde ise bu inhibisyon etkinin hala devam ettiği gözlemlendi. A549 hücre hattında 6,25 µg/mL-1,56 µg/mL konsantrasyon aralığında %50’nin üzerinde hücrelerde inhibisyon aktivitesinin devam ettiği bulundu. Özellikle özütün 1,56 µg/mL dozunda ARPE-19’da %16,35 oranında bir inhibisyon söz konusu iken, A549 hücrelerinde %57,55 antiproliferatif bir etki gösterdi. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde ise özütün 6,25 , 3,125 ve 1,56 µg/mL dozlarında A549 hücrelerinde sonuçların anlamlı olduğu hesaplandı (p <0.05). Özüt, CRL-2923 ve HT-29 hücrelerinde 6,25 µg/mL konsantrasyonlarında %60’ın üzerinde inhibisyon etki gösterdi ve bu konsantrasyonda yapılan istatiksel hesaplamada anlamlı sonuç elde edildi. (p <0.05). SI değerleri A549, CRL-2923 ve HT-29 hücrelerinde 3’ün üzerinde olduğu bulundu.

Tablo 12. *O.balansae* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
50	65,18	78,03	75,85	75,96	45,68
25	49,72	76,1	71,40	73,93	40,44
12,5	44,59	74,77	60,46	66,48	40,83
6,25	33,2	67,38	39,13	45,14	31,94
3,125	27,48	58,34	15,43	28,44	23,02
1,56	17,51	45,03	6,55	12,7	12,18
0,8	11,79	27,6	5,16	8,7	8,48
IC ₅₀ µg/mL	25	2,2	9,5	7,5	>50
SI		11,4	2,63	3,33	HE

HE: Hesap edilemedi.



Şekil 30. *O. balansae*'nin farklı konsantrasyonlarda çiçek EtOAc özütü ile test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

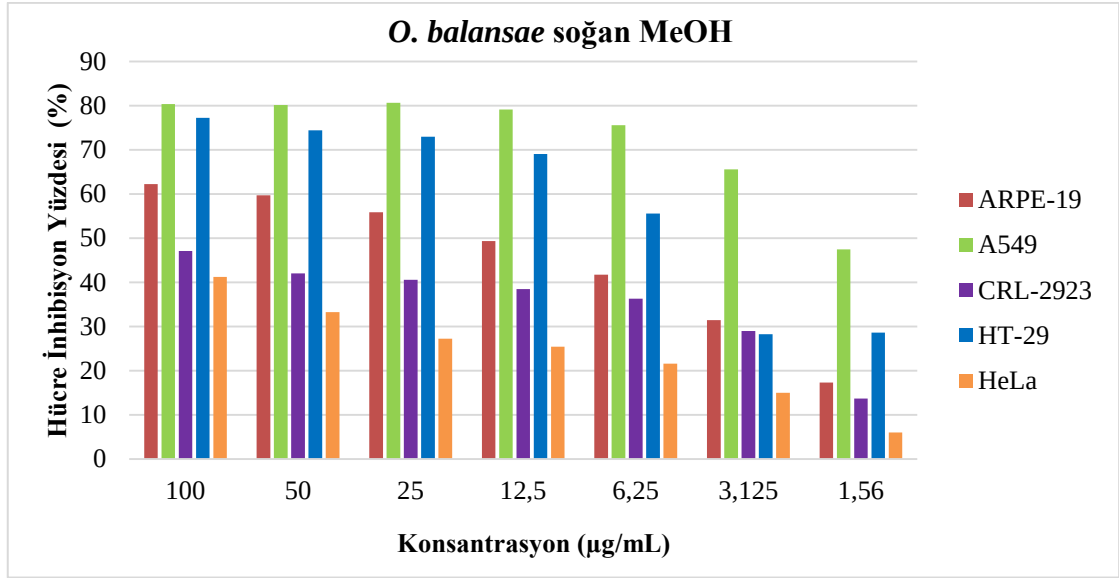
O. balansae'nin çiçek EtOAc özütünün 50 µg/mL konsantrasyonda Şekil 30 ve Tablo 12'de görüldüğü gibi hem normal hem de kanser hücrelerinde sitotoksik etkisinin olduğu görüldü. Azalan dozlarda ARPE-19, CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücrelerinde inhibisyon etkinin azaldığı, A549 hücre hattında 6,25 µg/mL dozunda %67,38, 3,125 µg/mL dozunda %58,34 ve 1,56 µg/mL dozunda %45,03 oranında inhibisyon etkinin devam ettiği tespit edildi. Özütün 6,25-1,56 µg/mL konsantrasyon aralığında istatistiksel olarak A549 hücrelerinde anlamlı fark bulunurken diğer hücreler için anlamsız bulundu ($p < 0.05$). SI yalnızca A549 hücrelerinde 3'ün üzerinde hesaplandı.

3.2.3. *O. balansae* Soğan

Tablo 13. *O. balansae* soğan MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
100	62,29	80,37	47,12	77,27	41,22
50	59,71	80,2	42,04	74,41	33,26
25	55,92	80,69	40,63	72,96	27,28
12,5	49,33	79,18	38,50	69,09	25,47
6,25	41,78	75,57	36,30	55,63	21,57
3,125	31,46	65,59	28,98	28,25	14,99
1,56	17,36	47,46	13,67	28,66	6,05
IC ₅₀ µg/mL	14	1,8	>100	5,6	>100
SI		7,78	HE	2,5	HE

HE: Hesap edilemedi.



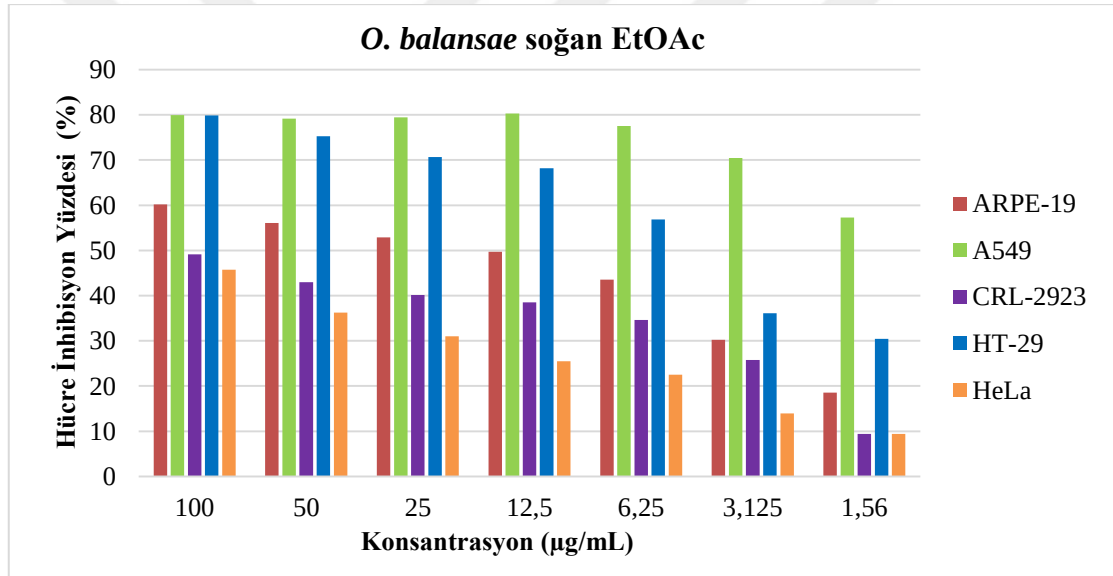
Şekil 31. *O. balansae* soğan MeOH özütü ile farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Tablo 13 ve Şekil 31’de belirtildiği gibi özütün en yüksek konsantrasyonu 100 µg/mL’de ARPE-19, A549 ve HT-29 hücrelerinde %50’nin üzerinde inhibisyon görüldüğü CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde %50’nin altında inhibisyon olduğu bulundu. Özütün 6,25 µg/mL konsantrasyonlarında A549 hücrelerinde %75,57, HT-29 hücrelerinde %55,63 oranında inhibisyon etkisi bulunurken aynı konsantrasyonda ARPE-19 hücrelerinde %41,78 olduğu bulundu. A549 ve HT-29 hücreleri 6,25 µg/mL konsantrasyonlarında istatistiksel olarak da anlamlı fark bulundu. Azalan konsantrasyonlarda kanser hücrelerinde doza bağlı etki gösterirken, 3,125 µg/mL dozlarında ARPE-19 ve A549 hücrelerinde sırasıyla % 31,46, % 65,59 oranlarında, 1,56 µg/mL’de aynı hücrelerde ise sırasıyla %17,36, %47,46 oranlarında inhibisyon etki olduğu saptandı. Özütün, 6,25 µg/mL-1,56 µg/mL konsantrasyon aralığında A549 hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı hesaplandı ($p < 0.05$). SI ise, yalnızca A549 hücrelerinde 3’ün üzerinde hesaplandı.

Tablo 14. *O.balansae* soğan EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
100	60,15	79,94	49,14	79,87	45,7
50	56,09	79,14	43,00	75,27	36,25
25	52,92	79,46	40,13	70,66	31,01
12,5	49,73	80,26	38,50	68,21	25,49
6,25	43,51	77,54	34,65	56,85	22,52
3,125	30,25	70,47	25,77	36,07	13,94
1,56	18,52	57,29	9,43	30,47	9,44
IC ₅₀ µg/mL	12,5	<1,56	>100	5,3	>100
SI		8,33	HE	2,4	HE

HE: Hesap edilemedi.



Şekil 32. *O. balansae* soğan EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün 100 µg/mL konsantrasyonunda A549 ve HT-29 kanser hücrelerinde %79 oranlarında antiproliferatif etki gösterdiği bulundu. Ancak normal hücre hattı olan ARPE-19 hücrelerinde %60,15 oranında hücre ölümünün gerçekleştiği görüldü. Tablo 14 ve Şekil 32’de görüldüğü gibi azalan dozlarda ARPE-19, CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücrelerinde inhibisyon oranları düşerken dirençli bir hücre olan A549 hücrelerinde %50’nin üzerinde hücre ölümünün hala devam ettiği gözlemlendi. IC₅₀ dozu ARPE-19 hücrelerinde 12,5 µg/mL, A549 hücrelerinde <1,56 µg/mL ve HT-29 hücrelerinde 5,3 µg/mL olarak belirlendi. A549 ve HT-29 hücreleri 6,25 µg/mL konsantrasyonda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca A549 hücreleri 3,125 ve 1,56

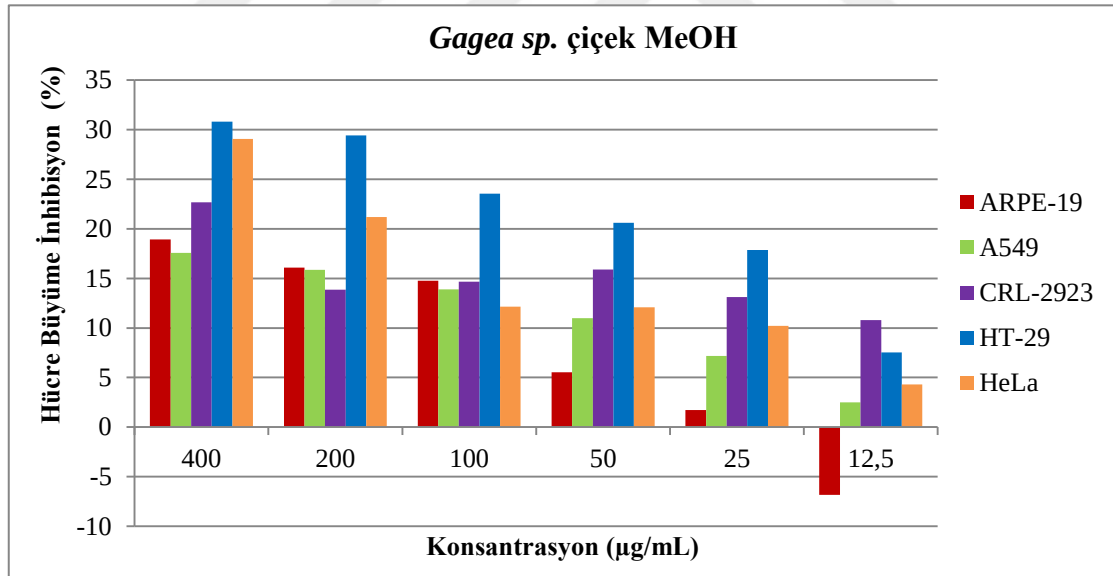
$\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarda da istatistiksel açıdan anlamlı hesaplandı. SI yalnızca A549 hücrelerinde 3'ün üzerinde hesaplandı.

3.2.4. *Gagea sp.* Çiçek

Tablo 15. *Gagea sp.* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon $\mu\text{g/mL}$	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	18,94	17,59	22,68	30,8	29,07
200	16,08	15,88	13,85	29,42	21,2
100	14,77	13,89	14,67	23,54	12,14
50	5,52	10,99	15,9	20,62	12,09
25	1,72	7,17	13,11	17,86	10,2
12,5	-6,85	2,5	10,78	7,52	4,32
IC ₅₀ $\mu\text{g/mL}$	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilemedi.



Şekil 33. *Gagea sp.* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

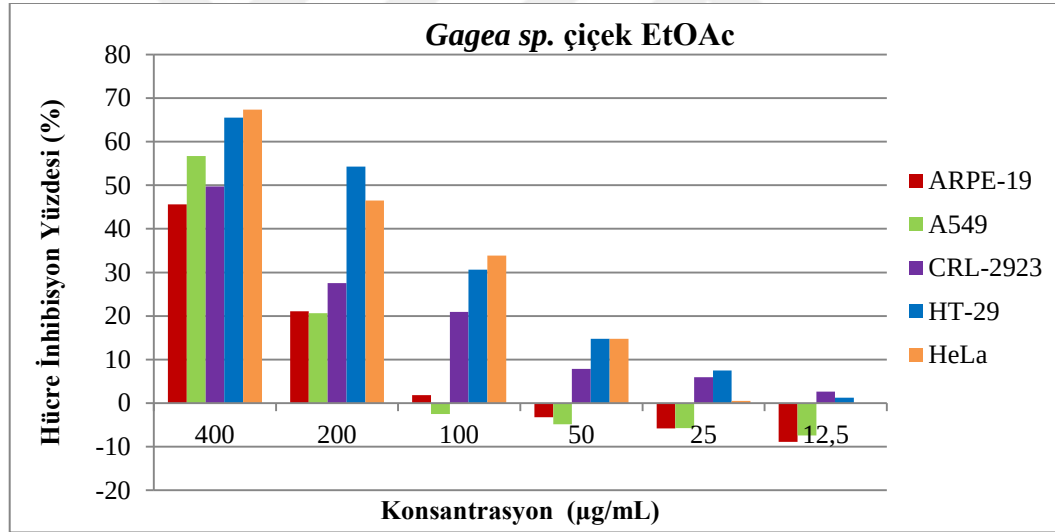
Şekil 33 ve Tablo 15’de verilen sonuçlara göre özütün, en yüksek dozu olan 400 $\mu\text{g/mL}$ ’de, hem ARPE-19 hem kanser hücrelerinde hücre canlılık oranlarının %70 veya üzerinde olduğu tespit edildi. Azalan konsantrasyonlarda özütün inhibisyon etkisinin azaldığı görüldü. Özütlerin hücreler üzerindeki inhibisyon konsantrasyonlarında

istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamadı ($p > 0.05$). IC_{50} değerleri hesaplanamadığı için SI'de hesaplanamadı.

Tablo 16. *Gagea sp.* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon $\mu\text{g/mL}$	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	45,61	56,69	49,7	65,52	67,38
200	21,08	20,66	27,56	54,27	46,46
100	1,84	-2,54	20,92	30,63	33,89
50	-3,25	-4,89	7,87	14,74	14,77
25	-5,78	-5,76	5,92	7,49	0,5
12,5	-8,9	-7,45	2,61	1,23	0
$IC_{50} \mu\text{g/mL}$	>400	362	400	181	232
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 34. *Gagea sp.* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları

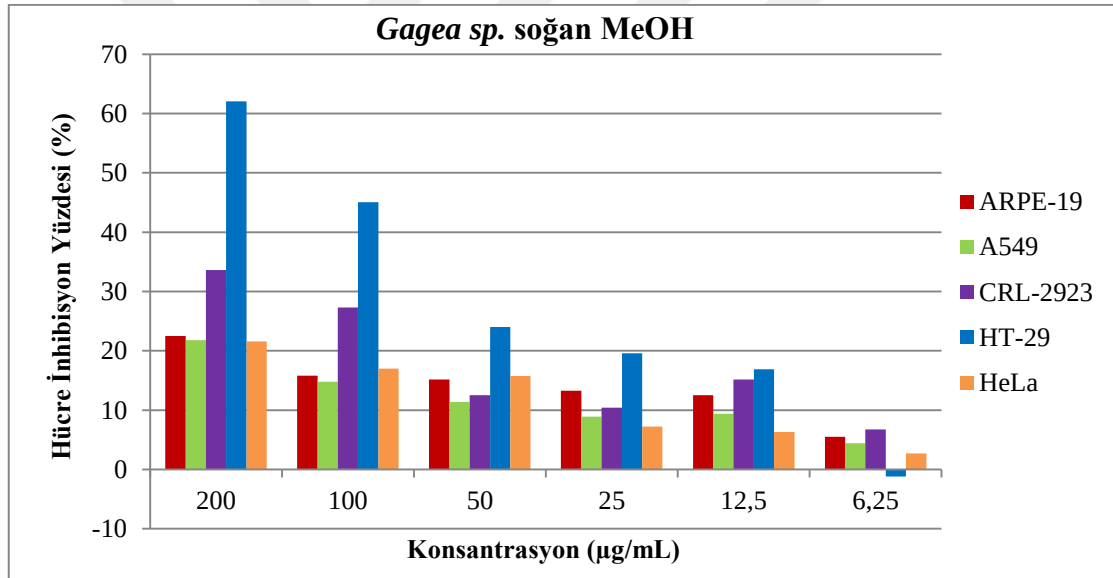
Tablo 16 ve Şekil 34'de görüldüğü gibi özütün 400 $\mu\text{g/mL}$ dozunda hücreler üzerinde %45'in üzerinde inhibisyon etki gösterirken bir alt konsantrasyonda ARPE-19'da %21,08 , kanser hücre hatları olan HT-29'da %54,27, HeLa'da %46,46 oranlarında antiproliferasyon görüldü. Alt dozlarda ise özütün hücreler üzerindeki inhibisyon etkisinin azaldığı saptandı. İstatistiksel olarak 200 $\mu\text{g/mL}$ 'de HT-29 ve HeLa hücrelerinde anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). ARPE-19'un IC_{50} değeri hesaplanamadığı için SI bulunamadı.

3.2.5. *Gagea sp.* Soğan

Tablo 17. *Gagea sp.* soğan MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
200	22,51	21,79	33,6	62,05	21,6
100	15,79	14,77	27,28	45,08	16,98
50	15,16	11,36	12,5	24,02	15,78
25	13,29	8,93	10,42	19,59	7,21
12,5	12,5	9,39	15,15	16,88	6,34
6,25	5,52	4,43	6,77	-1,2	2,68
IC ₅₀ µg/mL	>200	>200	>200	130	>200
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 35. *Gagea sp.* soğan MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Tablo 17 ve Şekil 35’de özütün en yüksek konsantrasyonu olan 200 µg/mL’de HT-29 hücrelerinde %62,05 oranında antiproliferasyon etkisinin olduğu görüldü. Aynı konsantrasyonda diğer hücrelerde %35’in altında inhibisyon olduğu tespit edildi. Bir alt konsantrasyonda 100 µg/mL’de kolon kanser hücre hattı HT-29’da %45,08 oranlarında inhibisyon görüldü. Ancak azalan dozlarda özütün etkisinin de giderek azaldığı gözlemlendi. İstatiksel olarak özütün 200 ve 100 µg/mL dozlarında HT-29 hücreleri için anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). IC₅₀ değeri yalnızca HT-29 hücreleri için 130 olarak

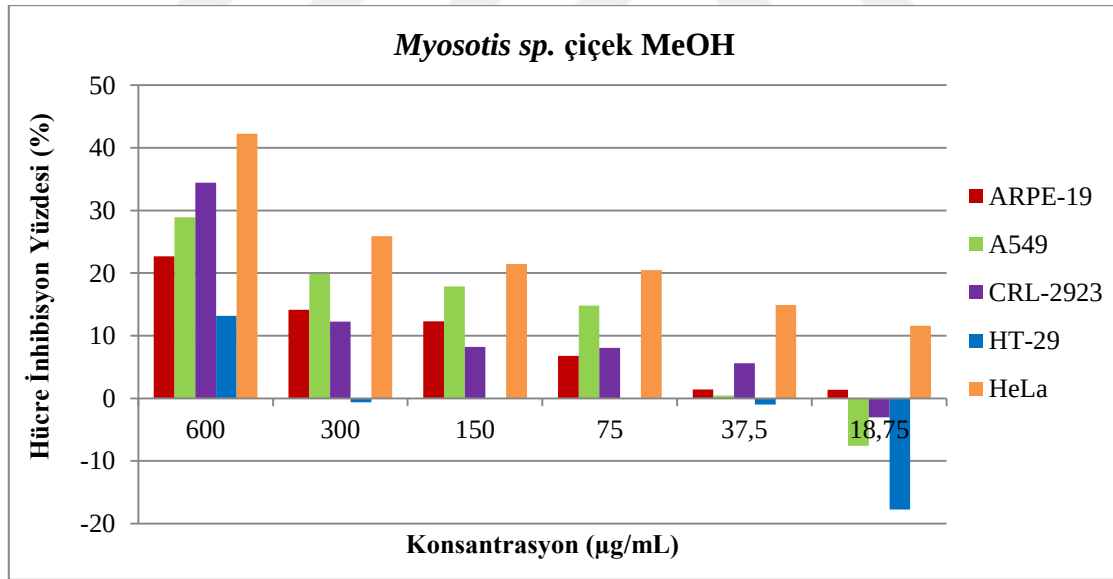
bulundu. ARPE-19 ve diğer kanser hücreleri için IC₅₀ değeri hesaplanamadı. Bu sebeple SI'de bulunamadı.

3.2.6. *Myosotis sp.* Çiçek

Tablo 18. *Myosotis sp.* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
600	22,66	28,89	34,41	13,18	42,24
300	14,15	19,86	12,23	-0,61	25,87
150	12,32	17,86	8,19	0,00	21,42
75	6,79	14,81	8,05	0,00	20,49
37,5	1,39	0,44	5,60	-1,01	14,90
18,75	1,35	-7,57	-3,06	-17,78	11,58
IC ₅₀ µg/mL	>600	>600	>600	>600	>600
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



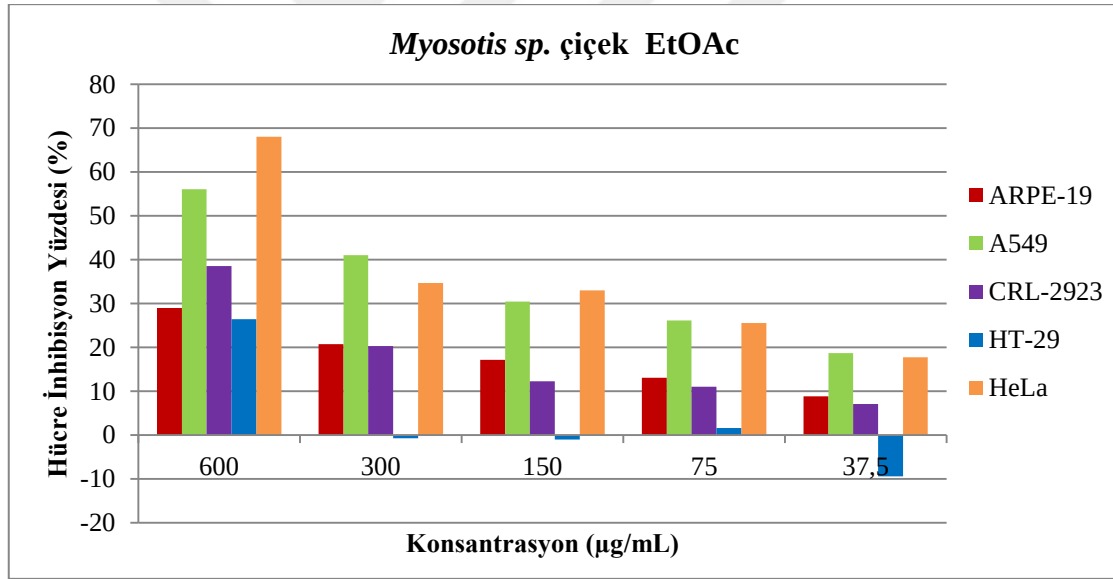
Şekil 36. *Myosotis sp.* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları

Tablo 18 ve Şekil 36'da sunulduğu gibi özüt 600 µg/mL dozunda CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde sırasıyla %34,41 ve %42,24 oranlarında büyüme inhibisyonu gösterildi. Özütün 300 µg/mL dozunda inhibisyon etkisi HT-29 hücrelerinde sona ererken, HeLa hücrelerinde %25 oranlarında olduğu bulundu. Özütün azalan dozlarında

HeLa hücrelerinde çok az inhibisyon etkisi gözlenirken, diğer hücrelerde anlamlı bir etki görülmedi. HeLa hücrelerinde özütün 600 µg/mL konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). IC₅₀ ve SI hesaplanamadı.

Tablo 19. *Myosotis sp.* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
600	28,90	56,05	38,52	26,43	68,04
300	20,75	41,02	20,28	-0,72	34,70
150	17,15	30,47	12,29	-1,04	33,02
75	13,08	26,13	11,04	-1,61	25,59
37,5	8,86	18,70	7,11	-9,43	17,76
IC ₅₀ µg/mL	>600	480	>600	>600	440
SI	HE	HE	HE	HE	HE



Şekil 37. *Myosotis sp.* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları

Özütün 600 µg/mL dozu, A549 ve HeLa hücrelerinde %55'in üzerinde antiproliferasyon aktivite gösterdi. Diğer hücrelerde ise %40'ın altında sitotoksik bir etkinin varlığı saptandı. Tablo 19 ve Şekil 37'de gösterildiği üzere alt dozlarda HT-29 hücrelerinde inhibisyon etkisi sonlanırken, A549 hücrelerinde %41,02, HeLa hücrelerinde %34,7, ARPE-19 ve CRL-2923 hücrelerinde %20 oranlarında büyüme inhibisyonun olduğu bulundu. Özütün hücrelerdeki inhibisyon etkisi, azalan doz ile paralellik gösterdi. Özütün 600 µg/mL dozunda A549 ve HeLa hücrelerinin istatistiksel

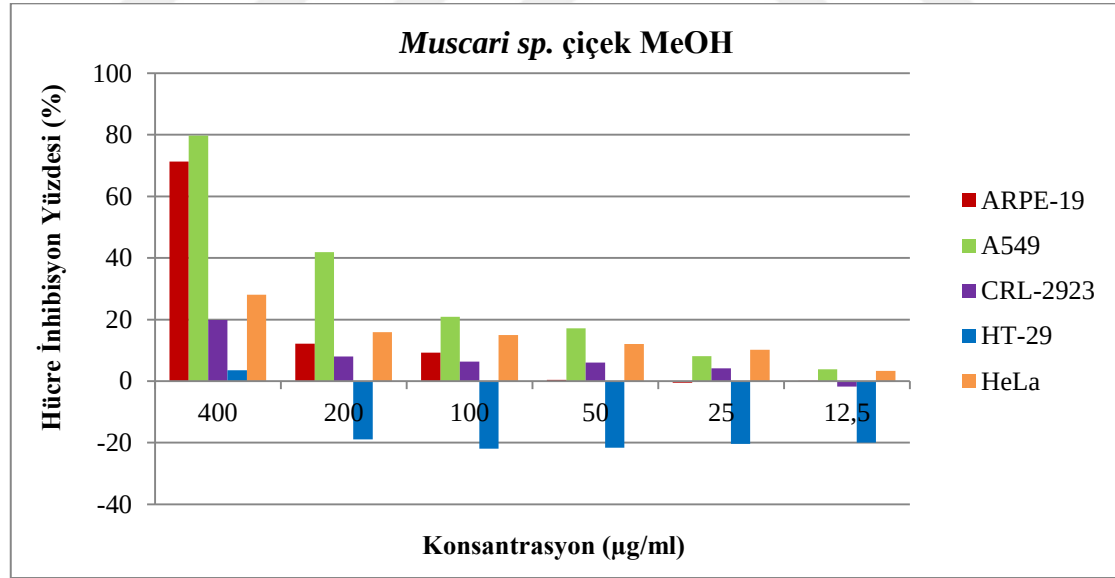
olarak anlamlılık gösterdiği saptandı ($p < 0.05$). IC_{50} değerleri A549 ve HeLa hücreleri için 480 ve 440 olarak bulundu. ARPE-19'un IC_{50} değeri hesaplanamadığı için SI bulunamadı.

3.2.7. *Muscari sp.* Çiçek

Tablo 20. *Muscari sp.* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon $\mu\text{g/mL}$	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	71,3	79,75	19,87	3,55	28,03
200	12,17	41,9	8,05	-18,88	15,85
100	9,2	20,85	6,38	-21,92	15
50	0,38	17,14	6,06	-21,59	12,05
25	-0,52	8,08	4,15	-20,38	10,15
12,5	0,08	3,83	-1,73	-19,98	3,3
$IC_{50} \mu\text{g/mL}$	330	245	>400	>400	>400
SI		1,35	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 38. *Muscari sp.* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

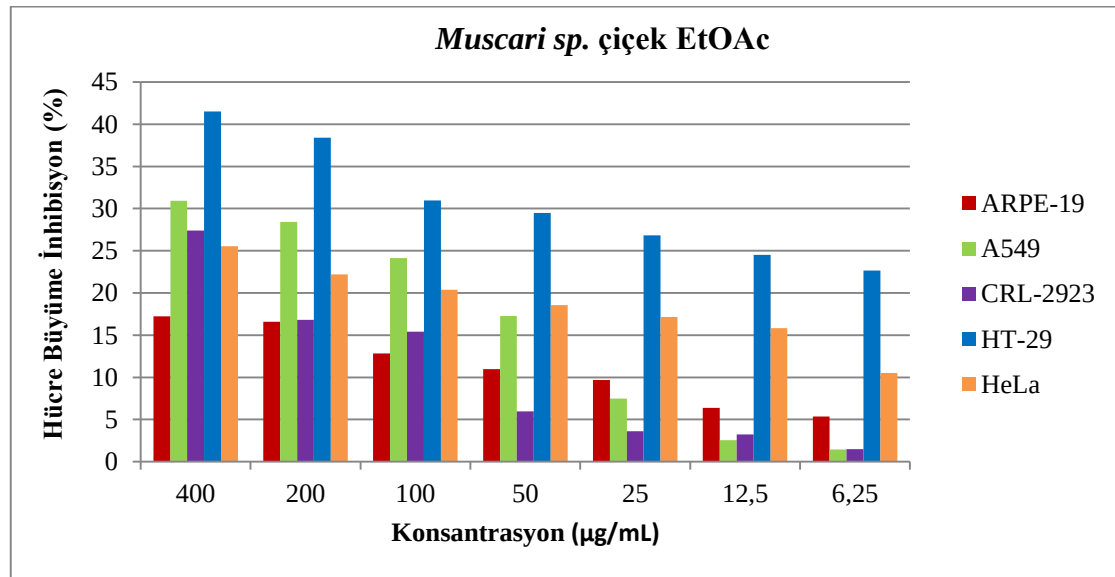
Özütün 400 $\mu\text{g/mL}$ dozu, ARPE-19 ve A549 hücrelerinde %70'in üzerinde büyüme inhibisyonu gösterdi. Diğer hücrelerden HeLa ve hücrelerinde CRL-2923 ise %28 ve altında inhibisyon etkisinin olduğu saptandı. Özellikle özütün HT-29

hücrelerinde hiç bir etki göstermediği aksine hücrelerin proliferasyonuna neden olduğu tespit edildi. Tablo 20 ve Şekil 38’de görüldüğü gibi özütün 200 µg/mL konsantrasyonunda ARPE-19 hücrelerinde %12,17’lik bir inhibisyon görüldüğü, A549 hücrelerinde ise %41,9 oranlarında sitotoksik etkinin devam ettiği gözlemlendi. Ancak azalan doza bağlı olarak hem A549 hem de diğer hücrelerdeki hücre canlılık oranlarının arttığı belirlendi. İstatiksel olarak A549 hücrelerinde 200 µg/mL konsantrasyonda anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.05$). IC_{50} değerleri ARPE-19 ve A549 hücreleri için 330 ve 245 hesaplanmış olup A549 hücreleri için SI 3’ün altında bulundu.

Tablo 21. *Muscari sp.* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	17,24	30,94	27,39	41,53	25,56
200	16,57	28,42	16,8	38,39	22,19
100	12,85	24,13	15,41	30,97	20,4
50	10,97	17,26	5,96	29,48	18,56
25	9,68	7,5	3,6	26,84	17,16
12,5	6,38	2,57	3,23	24,52	15,84
6,25	5,36	1,44	1,5	22,67	10,51
IC_{50} µg/mL	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 39. *Muscari sp.* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

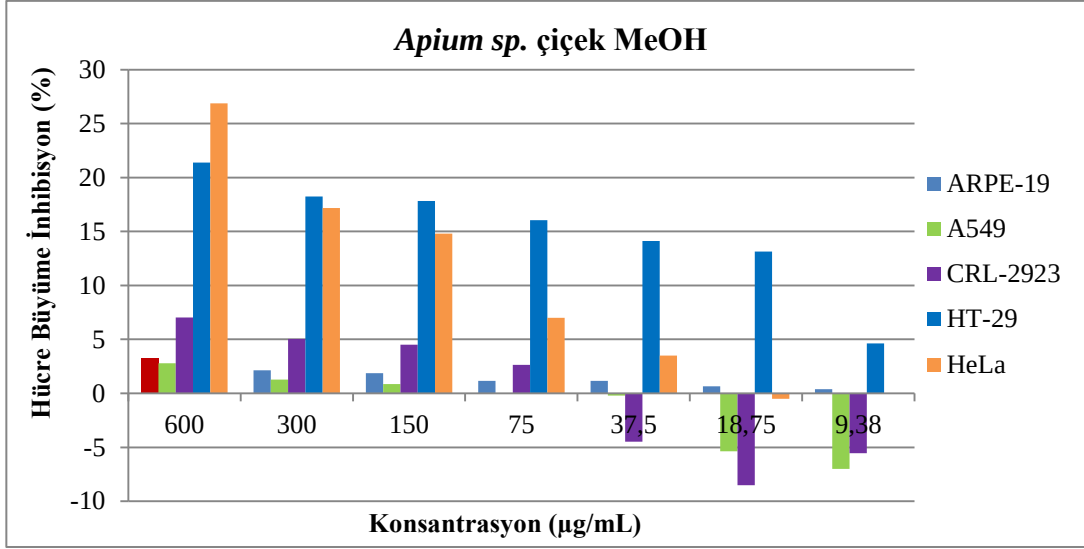
Özüt 400 µg/mL konsantrasyonda HT-29 hücrelerinde Tablo 21 ve Şekil 39'da gösterildiği gibi %41,53 oranında büyüme inhibisyonuna sahip iken kanser hücrelerinde %31 ve altında, normal hücrede ise %17,24 oranında olduğu bulundu. Özütün azalan dozlarında HT-29 hücrelerinde inhibisyon etkisi hafif devam ederken diğer tüm hücrelerde bu etkinin giderek azaldığı saptandı. Özütün 400 ve 200 µg/mL dozlarında HT-29 hücreleri için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). IC_{50} ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.2.8. *Apium sp.* Çiçek

Tablo 22. *Apium sp.* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
600	3,3	2,8	7,02	21,38	26,88
300	2,15	1,28	5,03	18,24	17,19
150	1,87	0,85	4,5	17,83	14,79
75	1,15	0,02	2,63	16,06	7
37,5	1,16	-0,21	-4,48	14,12	3,5
18,75	0,64	-5,37	-8,5	13,13	-0,49
9,38	0,38	-7	-5,54	4,63	0
IC_{50} µg/mL	>600	>600	>600	>600	>600
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



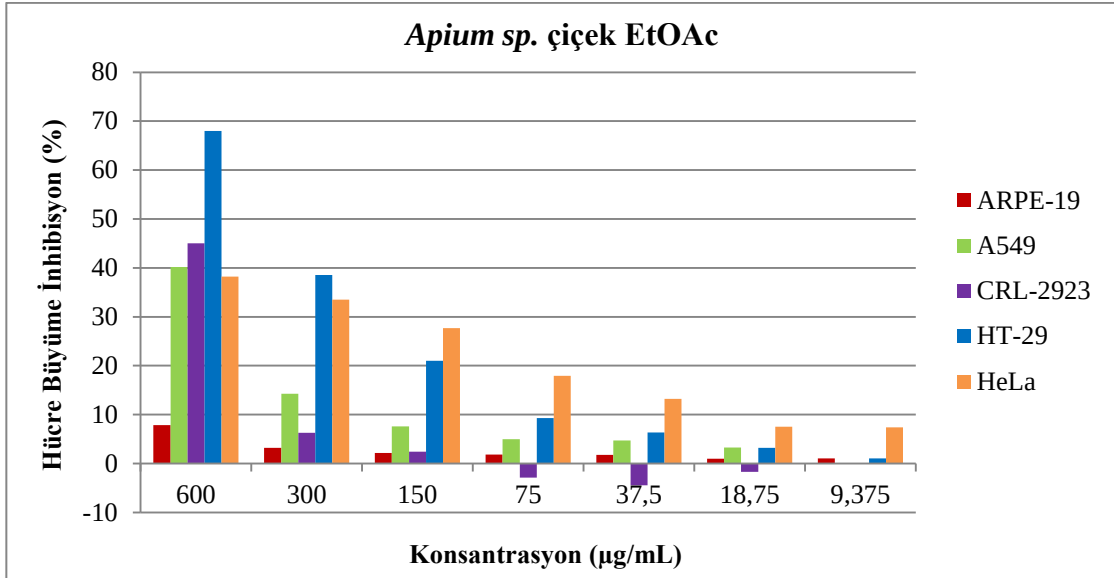
Şekil 40. *Apium sp.* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün en yüksek dozu olan 600 µg/mL’de HT-29 ve HeLa hücrelerinde hafif inhibisyon etkisinin olduğu Tablo 22 ve Şekil 40’da gösterildi. Diğer hücreler üzerinde %7 ve altında etki gösterdi ve azalan dozlarda bu hücreler üzerindeki inhibisyon etki de azalarak hücre canlılık yüzdelerinde artışa sebep olduğu saptandı. HT-29 ve HeLa hücrelerindeki özütün inhibisyon etkisinin doza bağlı olarak azaldığı görüldü. Özüt, 600 ve 300 µg/mL’de HT-29 ve HeLa hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). IC_{50} ve SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 23. *Apium sp.* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
600	7,85	40,16	45,03	67,98	38,22
300	3,22	14,25	6,25	38,57	33,51
150	2,17	7,58	2,42	21	27,7
75	1,85	5	-2,88	9,31	17,9
37,5	1,77	4,71	-4,47	6,36	13,21
18,75	1	3,25	-1,73	3,17	7,5
9,38	1,01	0,06	0	1,03	7,42
IC_{50} µg/mL	>600	>600	>600	480	>600
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 41. *Apium sp.* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

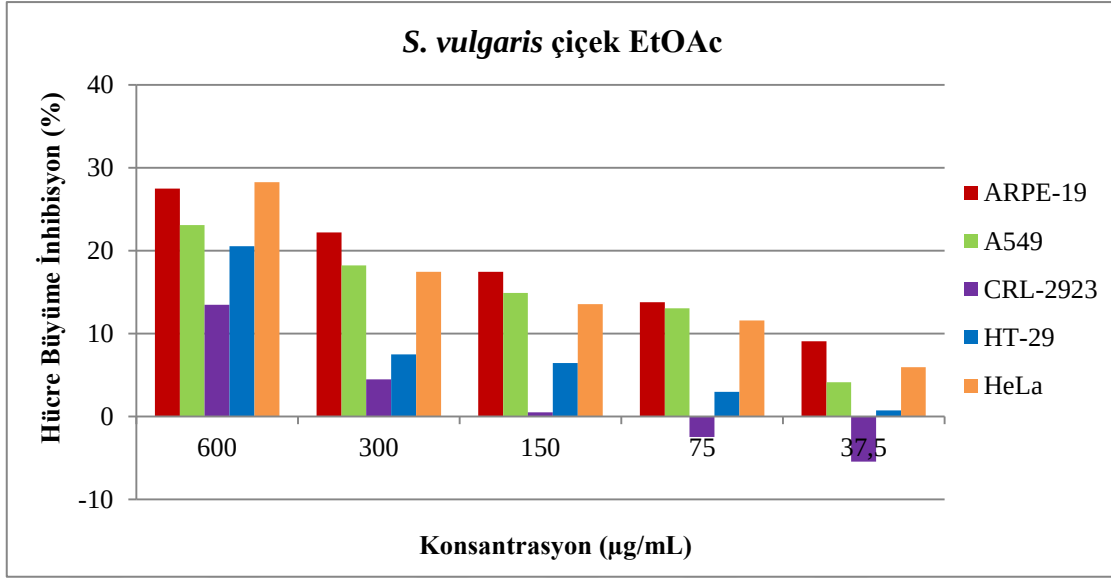
Tablo 23 ve Şekil 41’de görüldüğü gibi özütün 600 µg/mL dozunda normal hücre hattı olan ARPE-19 hücrelerinde %92,15 oranlarında hücre canlılığı saptanırken, kanser hücrelerinden özellikle HT-29 hücrelerinde %67,98’lik bir inhibisyon etki gözlemlendi. Aynı konsantrasyonda diğer kanser hücrelerinde de hafif bir etki gösteren özütün tüm hücrelerde doza bağlı etkisinin olduğu belirlendi. Elde edilen verilere göre ARPE-19 ve HT-29 hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$). IC_{50} ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.2.9. *S. vulgaris* Çiçek

Tablo 24. *S. vulgaris* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
600	27,49	23,08	13,46	20,53	28,23
300	22,17	18,22	4,45	7,46	17,42
150	17,43	14,87	0,5	6,43	13,55
75	13,77	13,05	-2,5	2,94	11,58
37,5	9,04	4,13	-5,45	0,73	5,91
IC_{50} µg/mL	>600	>600	>600	>600	>600
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



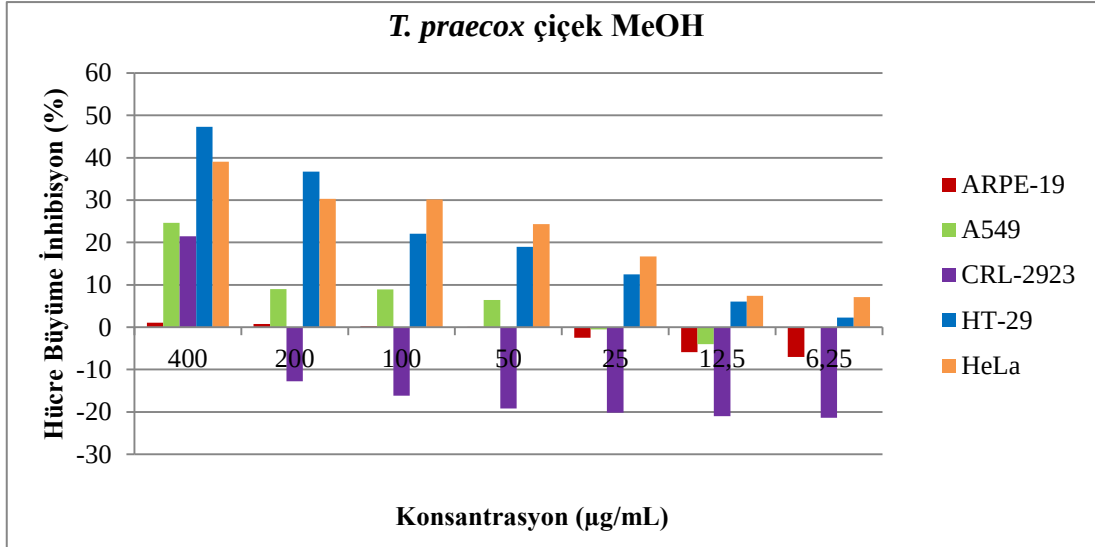
Şekil 42. *S. vulgaris* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün en yüksek dozu olan 600 µg/mL’de CRL-2923 hücreleri hariç diğer normal ve kanser hücrelerinde %20’nin üzerinde inhibisyon etkisinin varlığı Tablo 24 ve Şekil 42’de gösterildi. Alt dozlarda normal ve kanser hücrelerinden A549 ve HeLa hücrelerinde etkinin devam ettiği gözlemlendi. CRL-2923 ve HT-29 hücrelerinde ise etkinin görülmediği, hatta CRL-2923 hücrelerinde proliferasyonu indüklediği anlaşıldı. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.2.10. *T. praecox* Çiçek

Tablo 25. *T. praecox* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	1,1	24,63	21,49	47,32	39,09
200	0,8	8,99	-12,74	36,72	30,34
100	0,2	8,9	-16,19	22,05	30,13
50	0,1	6,43	-19,18	18,97	24,35
25	-2,45	-0,5	-20,2	12,46	16,69
12,5	-5,88	-0,73	-21	6,07	7,45
6,25	-6,99	-3,96	-21,4	2,3	7,08
IC ₅₀ µg/mL	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

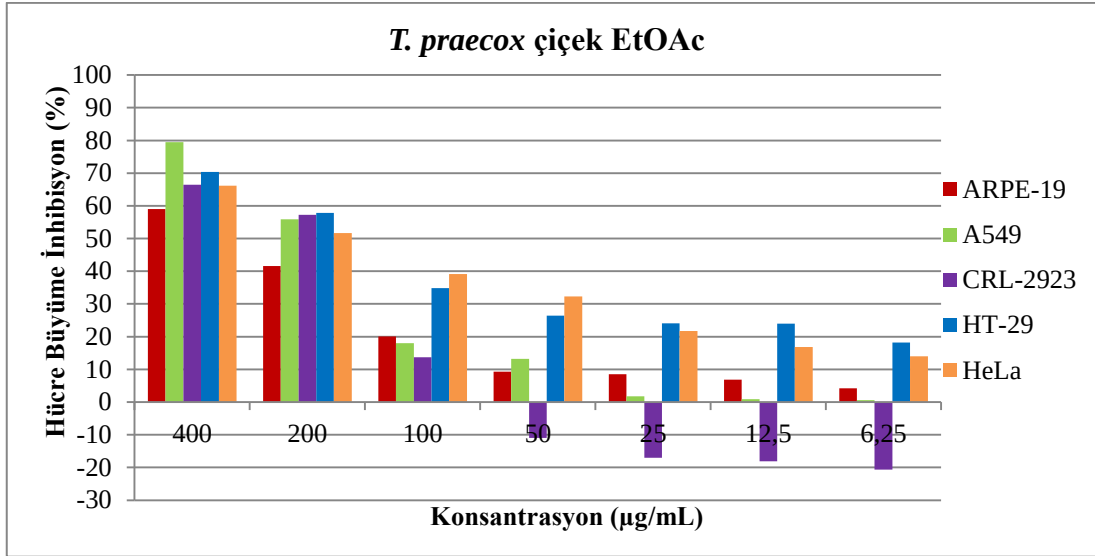


Şekil 43. *T. praecox* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün başlangıç dozu olan 400 µg/mL konsantrasyonda Tablo 25 ve Şekil 43’de gösterildiği gibi ARPE-19 hücresinde hiçbir sitotoksik etkisi görülmezken, HT-29 ve HeLa hücrelerinde sırasıyla %47,32 ve %39,09 oranlarında inhibisyon etkisinin olduğu gözlemlendi. Aynı dozda A549 hücresinde inhibisyon etkisinin %24,63 olduğu alt dozlarda etkinin azaldığı saptandı. CRL-2923 hücresinde ise %21,49 inhibisyon görülürken yine alt konsantrasyonlarda hücrenin proliferasyon artışı indüklediği tespit edildi. Azalan dozlarda HT-29 ve HeLa hücrelerinde hafif bir etkinin devam ettiği gözlemlendi. HT-29 ve HeLa hücrelerinde özütün 400 ve 200 µg/mL dozlarında istatistiksel olarak sonuçlar anlamlı bulundu ($p < 0.05$). IC_{50} ve SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 26. *T. praecox* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	59,06	79,5	66,45	70,4	66,15
200	41,61	55,88	57,3	57,83	51,68
100	20,11	18,03	13,71	34,85	39,19
50	9,27	13,26	-10,95	26,42	32,33
25	8,52	1,81	-17,04	24,05	21,7
12,5	6,84	0,86	-18,08	24,02	16,82
6,25	4,2	0,62	-20,6	18,16	13,97
IC_{50} µg/mL	300	184	183	166	170
SI		1,63	1,64	1,81	1,76



Şekil 44. *T. praecox* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

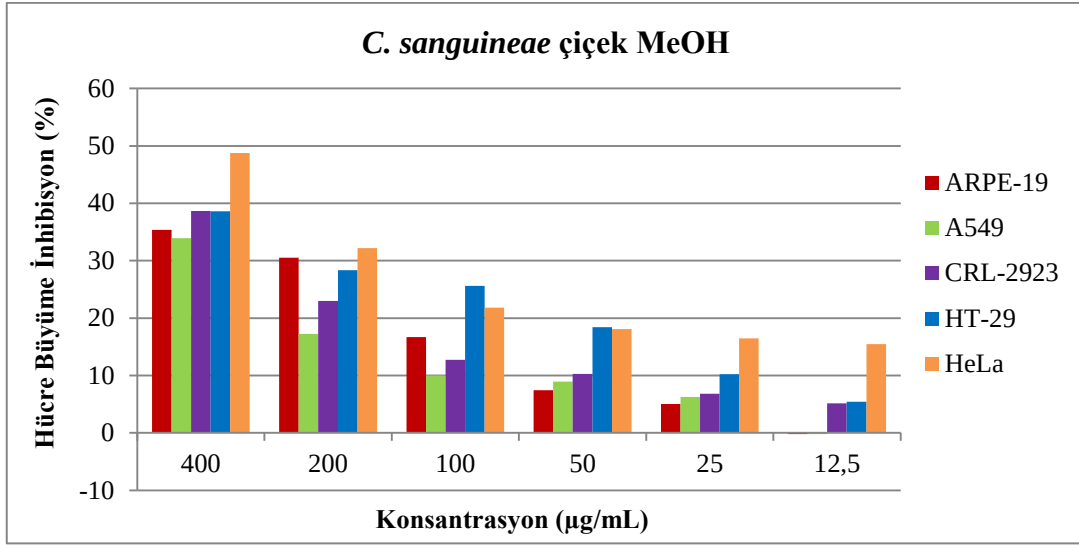
Özüt, 400 ve 200 µg/mL dozlarında normal ve kanser hücreleri olmak üzere tüm hücrelerde sitotoksik etki gösterdi. Alt dozlarında ise Tablo 26 ve Şekil 44’de gösterildiği gibi normal hücre de inhibisyon etkisinin azalmasının yanı sıra HT-29 ve HeLa hücrelerin de etkinin hafif de olsa devam ettiği saptandı. CRL-2923 hücrelerinde 50 µg/mL ve alt dozlarında özütün yine hücre proliferasyonuna etki ettiği görüldü. Son olarak A549 hücrelerinde ise azalan dozlarında önemli bir inhibisyon etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. IC₅₀ değerleri, ARPE-19 için 300 bulunurken A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücreleri için sırasıyla 184, 183, 166 ve 170 olarak hesaplandı. SI ise 3’ün altında bulundu.

3.2.11. *C. sanguineae* Çiçek

Tablo 27. *C. sanguineae* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	35,37	33,94	38,67	38,62	48,78
200	30,5	17,24	23,01	28,34	32,18
100	16,71	9,98	12,72	25,62	21,8
50	7,45	8,96	10,29	18,41	18,06
25	5,03	6,27	6,82	10,21	16,49
12,5	-0,19	-0,22	5,14	5,44	15,45
IC ₅₀ µg/mL	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



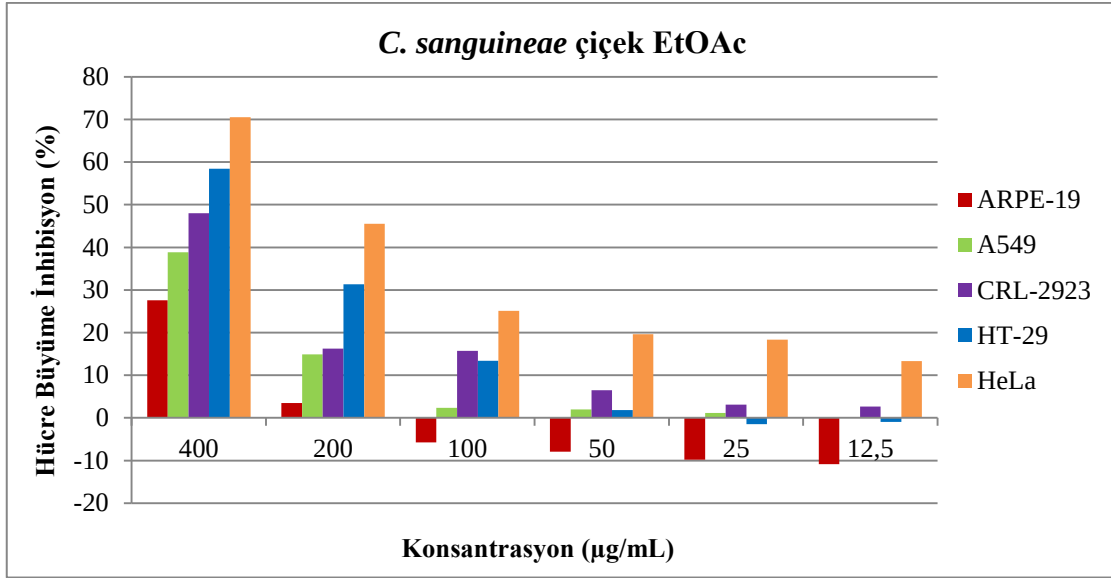
Şekil 45. *C.sanguineae* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün 400 µg/mL konsantrasyonunda Tablo 27 ve Şekil 45’de belirtildiği gibi normal hücrede dahil olmak üzere tüm hücrelerde %34 ve üzerinde sitotoksik etkisinin olduğu saptandı. Azalan konsantrasyonlarda ise özüt, HT-29 ve HeLa hücrelerinde hafif sitotoksik bir etki gösterdi. Diğer hücrelerde ise hücre canlılığı yüzdesinde giderek artışın olduğu fark edildi. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 28. *C. sanguineae* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	27,6	38,84	48,01	58,42	70,53
200	3,52	14,92	16,27	31,35	45,55
100	-5,71	2,34	15,74	13,43	25,08
50	-7,89	2,02	6,5	1,805	19,61
25	-9,79	1,13	3,09	-1,435	18,33
12,5	-10,83	0,21	2,64	-0,93	13,35
IC ₅₀ µg/mL	>400	>400	>400	340	230
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 46. *C.sanguineae* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

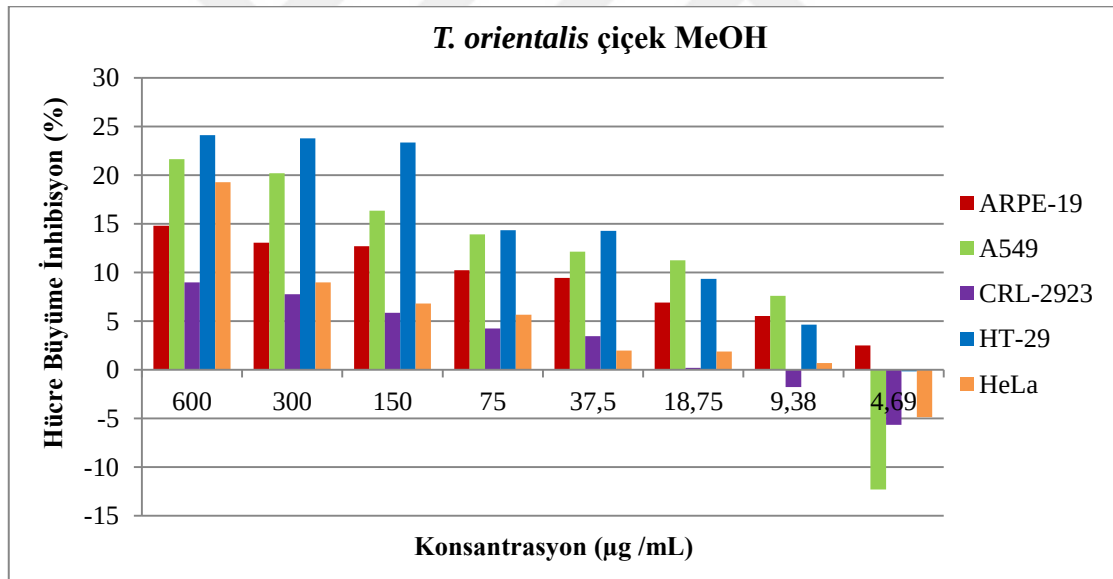
Özütün Tablo 28 ve Şekil 46'da gösterildiği gibi 400 µg/mL başlangıç konsantrasyonunda, endometrial adenokarsinom hücre hattı olan CRL-2923 hücrelerinde %48, kolon kanseri HT-29 hücrelerinde %58,42 ve serviks kanser hücre hattı olan HeLa hücrelerinde %70,53'lük bir antiproliferasyon etki gösterdiği belirlendi. Aynı konsantrasyonda ARPE-19 hücrelerinde ise %27,6 oranında inhibisyon etki saptanırken, A549 hücrelerinde %38,84'lük bir hücre ölümünün gerçekleştiği tespit edildi. Alt konsantrasyonda ARPE-19 hücrelerinde etki sonlanır iken HT-29 ve HeLa hücrelerinde sırasıyla %31,35 ve %45,55'lik bir büyüme inhibisyonuyla etkinin devam ettiği gözlemlendi. Özütün azalan dozlarında HT-29 hücrelerinde inhibisyon etkinin bittiği HeLa hücrelerinde hafif bir etkinin varlığı tespit edildi. Özütün 200 µg/mL konsantrasyonunda HeLa hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). IC_{50} değerleri HT-29 ve HeLa hücreleri için 340 ve 230 olarak bulundu. SI ise hesaplanamadı.

3.2.12. *T. orientalis* Çiçek

Tablo 29. *T. orientalis* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
600	14,78	21,63	8,98	24,09	19,25
300	13,04	20,18	7,76	23,76	8,98
150	12,7	16,34	5,83	23,33	6,81
75	10,23	13,9	4,23	14,34	5,66
37,5	9,43	12,12	3,45	14,25	1,96
18,75	6,89	11,25	0,18	9,32	1,87
9,38	5,51	7,6	-1,8	4,62	0,69
4,69	2,48	-12,32	-5,67	-0,17	-4,89
IC ₅₀ µg/mL	>600	>600	>600	>600	>600
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



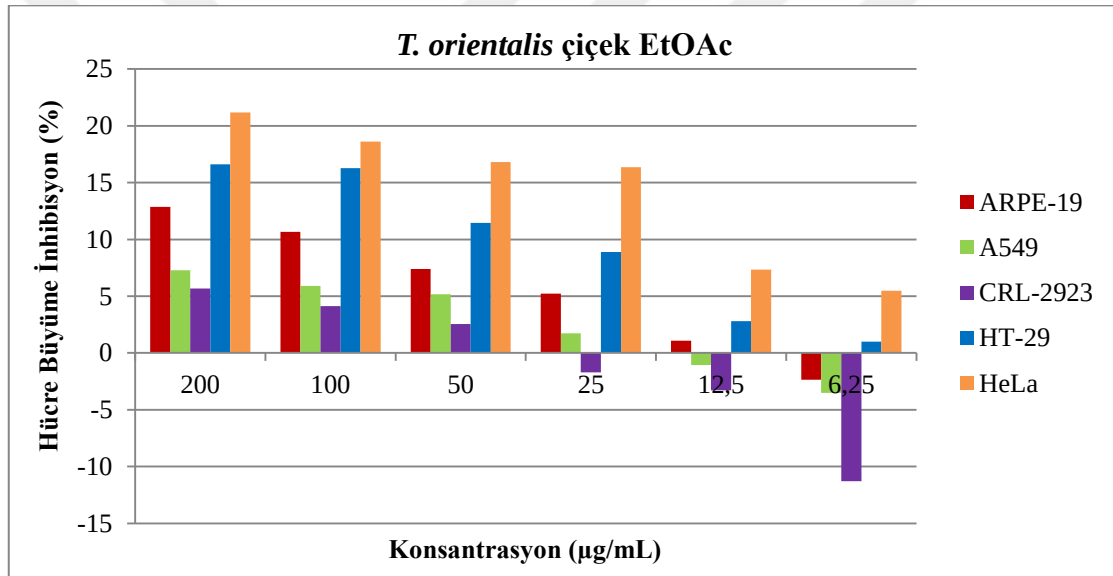
Şekil 47. *T. orientalis* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Tablo 29 ve Şekil 47’de sunulduğu üzere özütün 600 µg/mL dozunda CRL-2923 hücreleri hariç diğer hücrelerde hafif bir sitotoksik etki gözlemlendi. Azalan dozlarda bu etkinin A549 ve HT-29 hücrelerinde etkinin devam ettiği saptandı. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 30. *T. orientalis* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
200	12,87	7,27	5,69	16,6	21,18
100	10,67	5,91	4,12	16,27	18,6
50	7,4	5,16	2,56	11,44	16,8
25	5,23	1,73	-1,7	8,9	16,37
12,5	1,08	-1,05	-3,29	2,8	7,34
6,25	-2,34	-3,52	-11,28	1,01	5,47
IC ₅₀ µg/mL	>200	>200	>200	>200	>200
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 48. *T. orientalis* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

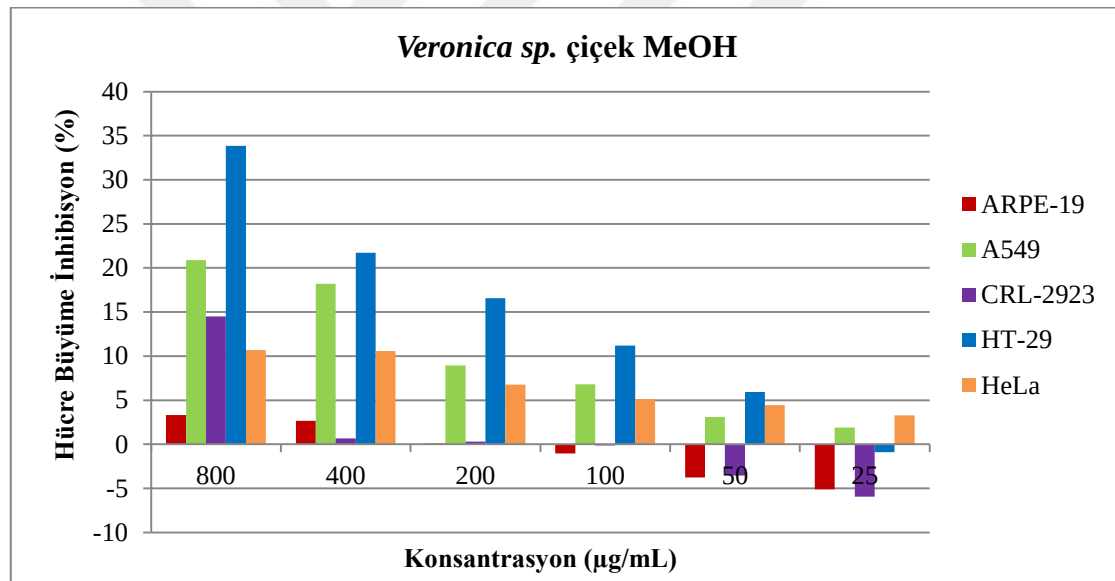
Tablo 30 ve Şekil 48’de özütün 200 µg/mL konsantrasyonunda ARPE-19, HT-29 ve HeLa hücrelerinde hafif inhibisyon etkisinin olduğu gösterildi. Alt dozlarda HT-29 ve HeLa kanser hücrelerinde etki devam ettiği, dozun azalması ile birlikte özütün etkisinin de azaldığı tespit edildi. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.2.13. *Veronica sp.* Çiçek

Tablo 31. *Veronica sp.* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
800	3,32	20,9	14,48	33,85	10,67
400	2,65	18,21	0,65	21,72	10,59
200	0,08	8,93	0,31	16,55	6,76
100	-1,04	6,81	-0,13	11,19	5,14
50	-3,76	3,1	-3,54	5,91	4,44
25	-5,12	1,89	-5,95	-0,89	3,27
IC ₅₀ µg/mL	>800	>800	>800	>800	>800
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



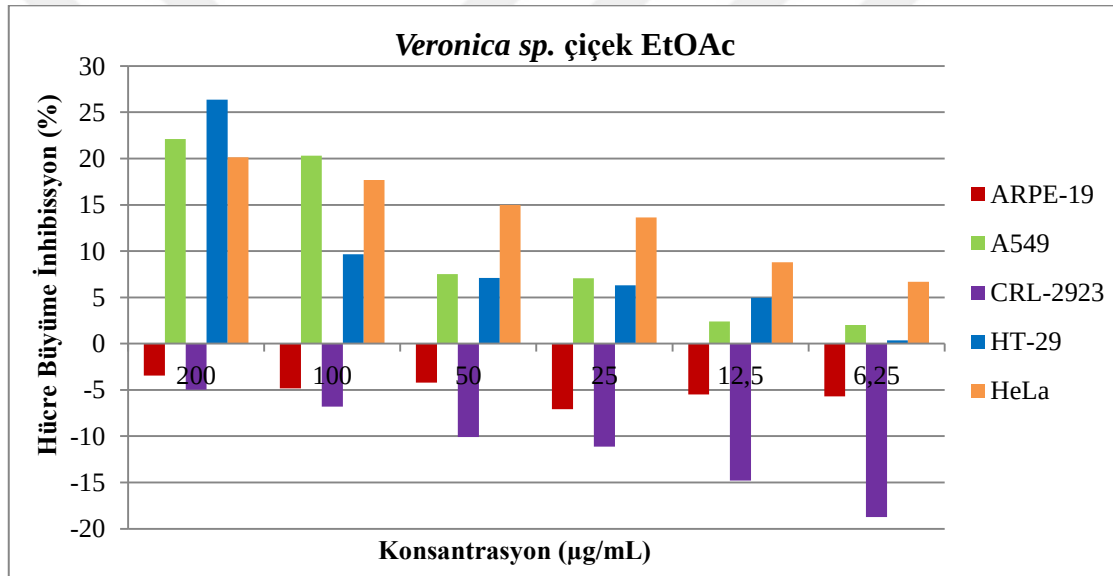
Şekil 49. *Veronica sp.* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Tablo 31 ve Şekil 49’da özütün en yüksek konsantrasyonunda ARPE-19 hücrelerinde inhibisyon yönüyle etkisiz, A549 ve HT-29 hücrelerinde %20’nin üzerinde etkili olduğu gösterildi. Azalan dozlarda özütün bu hücreler üzerindeki inhibisyon yüzdesinin azaldığı saptandı. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 32. *Veronica sp.* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
200	-3,44	22,11	-4,97	26,38	20,15
100	-4,84	20,3	-6,8	9,67	17,7
50	-4,2	7,5	-10,09	7,1	15
25	-7,07	7,05	-11,12	6,32	13,63
12,5	-5,5	2,4	-14,78	4,95	8,79
6,25	-5,7	2	-18,75	0,35	6,67
IC ₅₀ µg/mL	>200	>200	>200	>200	>200
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 50. *Veronica sp.* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

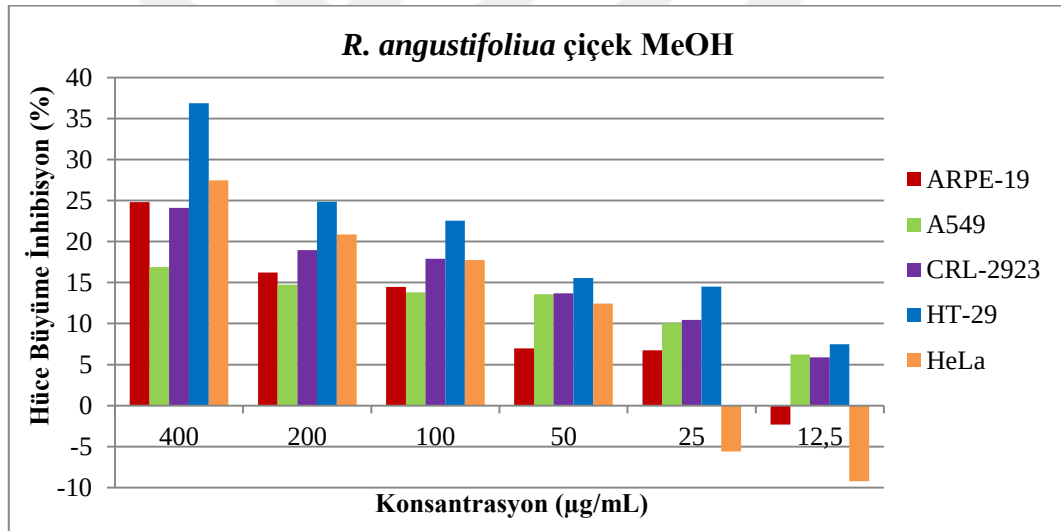
Tablo 32 ve Şekil 50’de incelendiğinde özütün en yüksek dozunda hem diploid hücre ARPE-19’da hem de kanser hücresi CRL-2923 hücrelerinde tamamen etkisiz ve hücre proliferasyonunda artışa neden olduğu gözlemlendi. Diğer kanser hücreleri olan A549, HT-29 ve HeLa hücrelerinde %20 ve üzerinde oranlarında inhibisyon etki gösterdi. Konsantrasyon azaldıkça özütün hücreler üzerindeki etkisinde de azalma görüldü. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.2.14. *R. angustifolia* Çiçek

Tablo 33. *R. angustifolia* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon $\mu\text{g/mL}$	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	24,83	16,89	24,1	36,86	27,45
200	16,23	14,74	18,97	24,87	20,89
100	14,47	13,8	17,92	22,54	17,74
50	6,98	13,58	13,7	15,55	12,44
25	6,75	10,07	10,43	14,5	-5,6
12,5	-2,3	6,25	5,9	7,47	-9,23
IC ₅₀ $\mu\text{g/mL}$	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



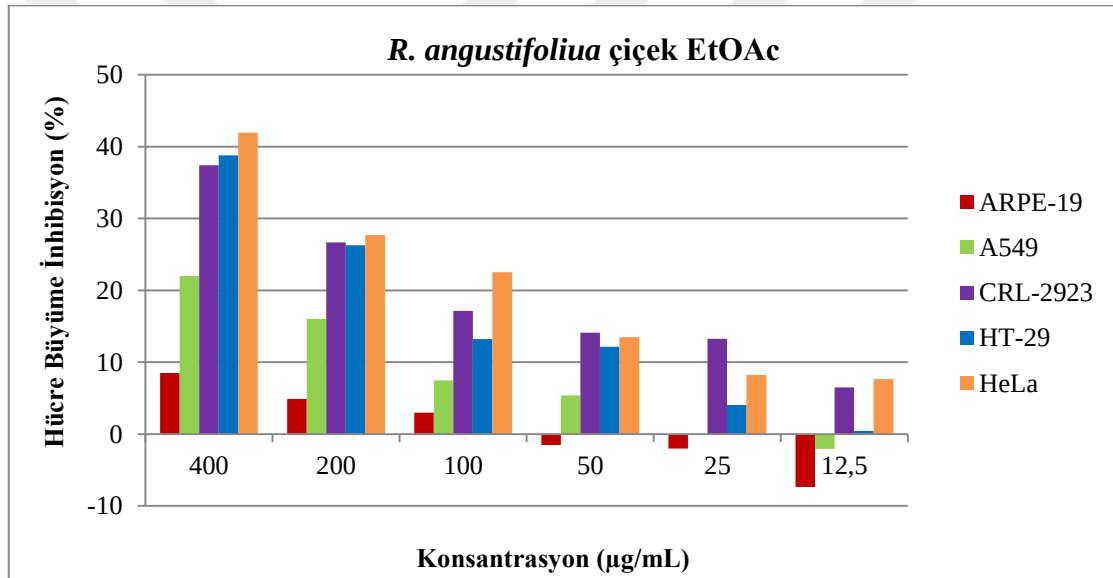
Şekil 51. *R. angustifolia* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün 400 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda inhibisyon yönüyle Tablo 33 ve Şekil 51’de belirtildiği üzere %16,89 oranla en az etkilenen hücre A549 iken, en fazla etkilenen hücre %36,86 ile HT-29 hücrelerinin olduğu saptandı. ARPE-19, CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde ise %20’nin üzerinde inhibisyon etki gözlemlendi. Alt dozlarda bu etkinin tüm hücreler üzerinde hafif inhibisyon halinde devam ettiği, özütün azalan doza bağlı etkisinin olduğu belirlendi. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 34. *R. angustifoliua* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	8,51	22,01	37,42	38,78	41,96
200	4,9	16,05	26,68	26,28	27,71
100	3,00	7,47	17,14	13,21	22,54
50	-1,53	5,40	14,5	12,15	13,50
25	-2,01	0,06	13,27	4,055	8,22
12,5	-7,37	-2,07	6,50	0,43	7,65
IC ₅₀ µg/mL	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



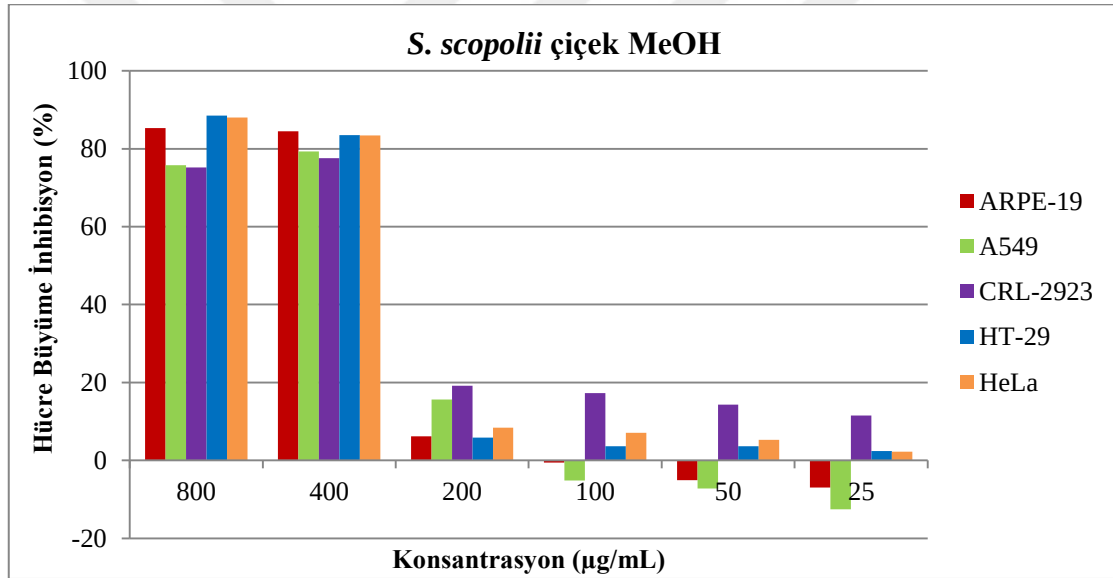
Şekil 52. *R. angustifoliua* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün en yüksek dozu olan 400 µg/mL’de normal hücre ARPE-19 hücrelerinde çok hafif bir inhibisyon etki saptandığı Tablo 34 ve Şekil 52’de sunuldu. Kanseri hücrelerinden CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücrelerinde %37 ve üzerinde bir büyüme inhibisyonunun olduğu, azalan dozlarda HeLa hücrelerinde etkinin hafif de olsa devam ettiği gözlemlendi. A549 hücrelerinde ise önemli bir sitotoksik etki bulunmadı. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.2.15. *S. scopolii* Çiçek

Tablo 35. *S. scopolii* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
800	85,35	75,82	75,19	88,56	88,01
400	84,47	79,34	77,6	83,51	83,43
200	6,18	15,63	19,2	5,84	8,37
100	-0,58	-5,18	17,3	3,66	7,05
50	-5,1	-7,19	14,32	3,6	5,3
25	-6,96	-12,52	11,56	2,37	2,21
IC ₅₀ µg/mL	310	310	310	315	310
SI		1	1	0,98	1



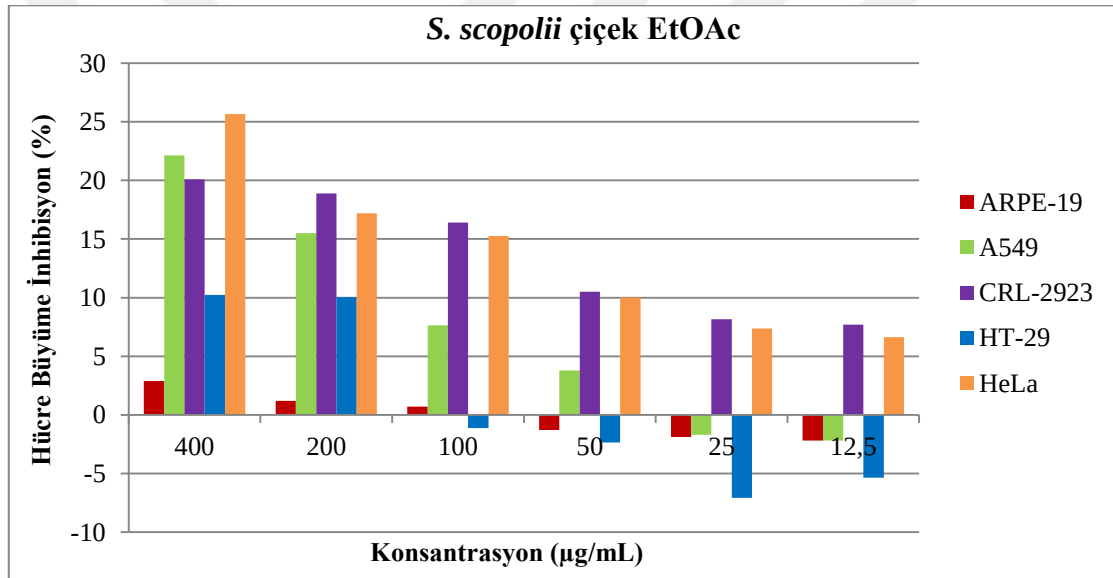
Şekil 53. *S. scopolii* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün 800 ve 400 µg/mL dozlarında bütün hücreler üzerinde sitotoksik bir etkisinin varlığı Tablo 35 ve Şekil 53’de gösterildi. Alt konsantrasyon olan 200 µg/mL’de HT-29 ve HeLa hücrelerinde etkinin artık görülmediği, A549 ve CRL-2923 hücreleri üzerinde hafif inhibisyon etkinin devam ettiği saptandı. Azalan dozlarda CRL-2923 hücrelerinde hafif bir inhibisyon etki devam ederken ARPE-19 ve A549 hücrelerinde etkinin sonlandığı gözlemlendi. IC₅₀ değerleri ARPE-19 için 310, A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücreleri için sırasıyla 310, 310, 315 ve 310 olarak bulundu. SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 36. *S. scopolii* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	2,9	22,15	20,1	10,24	25,66
200	1,2	15,5	18,9	10,03	17,2
100	0,7	7,64	16,4	-1,12	15,27
50	-1,3	3,8	10,5	-2,35	10,02
25	-1,9	-1,7	8,16	-7,08	7,37
12,5	-2,2	-2,2	7,7	-5,35	6,64
IC ₅₀ µg/mL	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



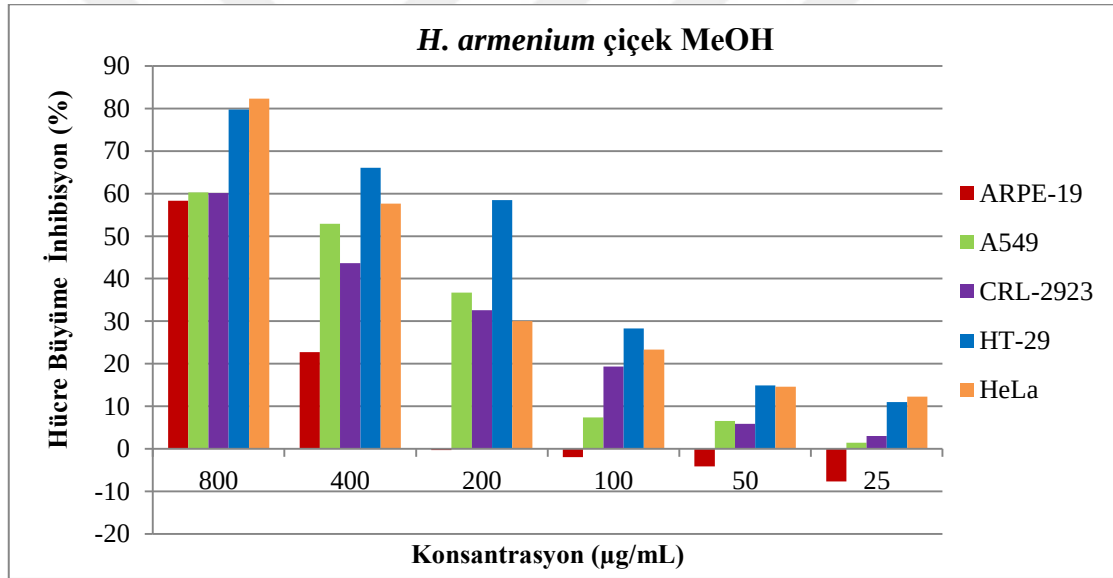
Şekil 54. *S. scopolii* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün 400 µg/mL konsantrasyonunda normal hücre hattı ARPE-19 hücrelerinde %97,1 canlılığın olduğu kanser hücrelerinden A549, CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde %20'nin üzerinde inhibisyon etkinin varlığı Tablo 36 ve Şekil 54'de gösterildi. Alt dozlarda kanser hücrelerindeki etkinin de azalan oranlarda olduğu belirlendi. HT-29 hücrelerinde ise özütün sitotoksik etkisinin çok az olduğu, azalan dozlarda hücrelerin proliferasyonunu indüklemesine neden olduğu saptandı. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.2.16. *H. armenium* çiçek

Tablo 37. *H. armenium* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
800	58,34	60,28	60,12	79,79	82,29
400	22,71	52,92	43,63	66,07	57,65
200	-0,28	36,75	32,56	58,44	30,02
100	-1,98	7,37	19,33	28,27	23,35
50	-4,13	6,59	5,86	14,94	14,6
25	-7,64	1,47	3	10,99	12,24
IC ₅₀ µg/mL	710	360	550	172	345
SI		1,97	1,29	4,13	2,06



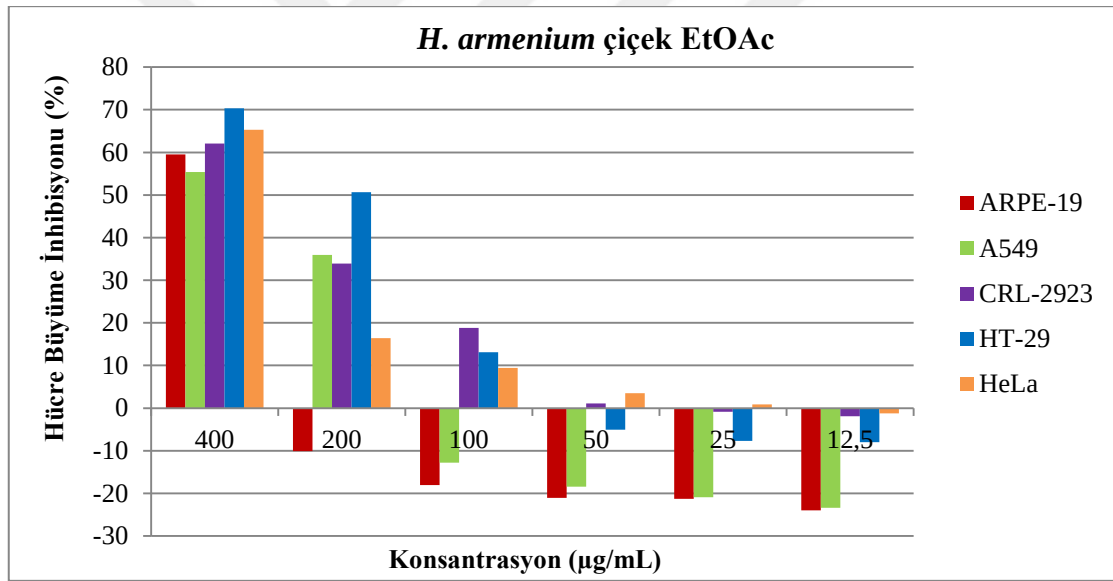
Şekil 55. *H. armenium* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün 800 µg/mL konsantrasyonunda hem normal hem de kanser hücrelerinde %55'in üzerinde sitotoksik etkisinin olduğu gözlemlendi. Alt dozda ARPE-19 hücrelerinde %22,7 oranında inhibisyon etkisi bulunurken A549, HT-29 ve HeLa hücrelerinde %50'nin üzerinde etki görüldü. Özütün 200 µg/mL konsantrasyonda ise Tablo 37 ve Şekil 55'de belirtildiği üzere HT-29 hücrelerinde %58,4 oranında inhibisyon etkisi devam ederken ARPE-19 hücrelerinde etkinin olmadığı saptandı ve istatistiksel olarak sonuçlar anlamlı bulundu ($p < 0.05$). IC₅₀ değeri HT-29 için 172 µg/mL ve SI değeri ise 4,13 olduğu hesaplandı. Aynı konsantrasyonda diğer kanser hücrelerinde %30 ve

üzerinde inhibisyon olduğu gözlemlendi. Özütün azalan dozlarında, HT-29 ve HeLa hücrelerinde hafif etkisinin devam ettiği saptandı.

Tablo 38. *H. armenium* çiçek EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	59,55	55,42	62,04	70,31	65,33
200	-10,12	35,92	33,89	50,63	16,42
100	-18,05	-12,79	18,79	13,14	9,42
50	-21,08	-18,43	1,06	-5,10	3,49
25	-21,25	-20,93	-0,85	-7,7	0,85
12,5	-24	-23,39	-1,94	-8	-1,21
IC ₅₀ µg/mL	370	345	315	208	338
SI		1,07	1,17	1,77	1,09



Şekil 56. *H. armenium* çiçek EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

Özütün en yüksek dozunda Tablo 38 ve Şekil 56'a göre, tüm hücreler üzerinde sitotoksik etkisinin olduğu gözlemlendi. Bir alt dozu olan 200 µg/mL'de normal hücrede inhibisyon etki tamamen sonlanıp hücrenin proliferasyonunda artış görülürken, HeLa hücrelerinde çok hafif etkinin devam ettiği, A549 ve CRL-2923 hücrelerinde %30'un üzerinde inhibisyon etkisinin olduğu tespit edildi. Aynı konsantrasyonda HT-29 hücrelerinde hem %50,63 oranında antiproliferasyon etki saptandı hem de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). IC₅₀ değerleri ARPE-19 için 370, A549,

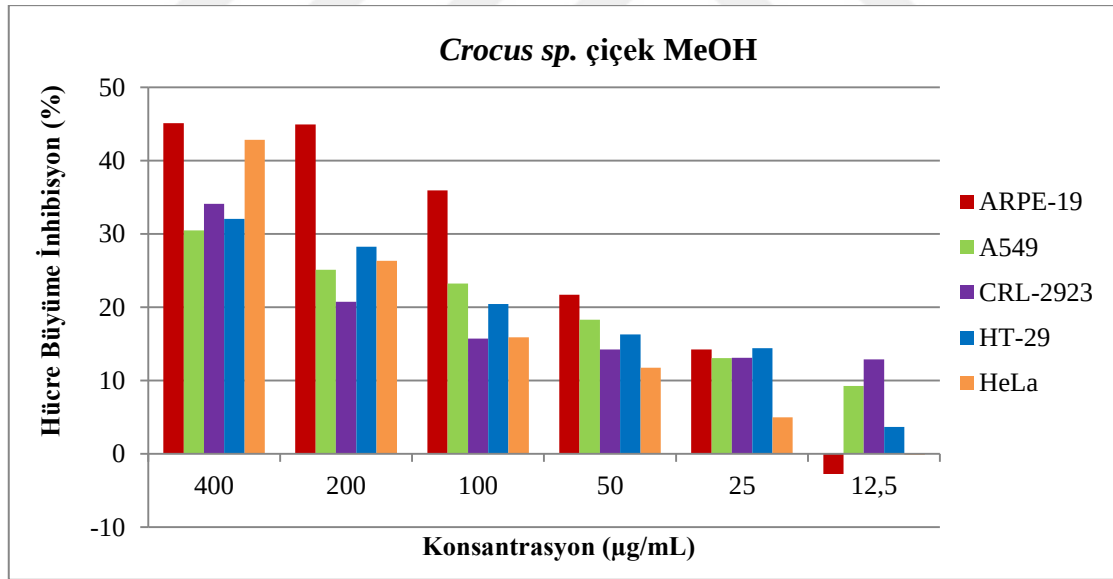
CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücreleri için 345, 315, 208 ve 338 olarak hesaplandı. SI ise 3'ün altında bulundu.

3.2.17. *Crocus sp.* Çiçek

Tablo 39. *Crocus sp.* çiçek MeOH özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	45,09	30,49	34,11	32,06	42,85
200	44,91	25,1	20,76	28,25	26,32
100	35,92	23,25	15,73	20,43	15,9
50	21,7	18,3	14,25	16,31	11,77
25	14,26	13,05	13,09	14,41	4,98
12,5	-2,76	9,24	12,89	3,66	-0,14
IC ₅₀ µg/mL	>400	>400	>400	>400	>400
SI	HE	HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.



Şekil 57. *Crocus sp.* çiçek MeOH özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. Saat MTT testi sonuçları

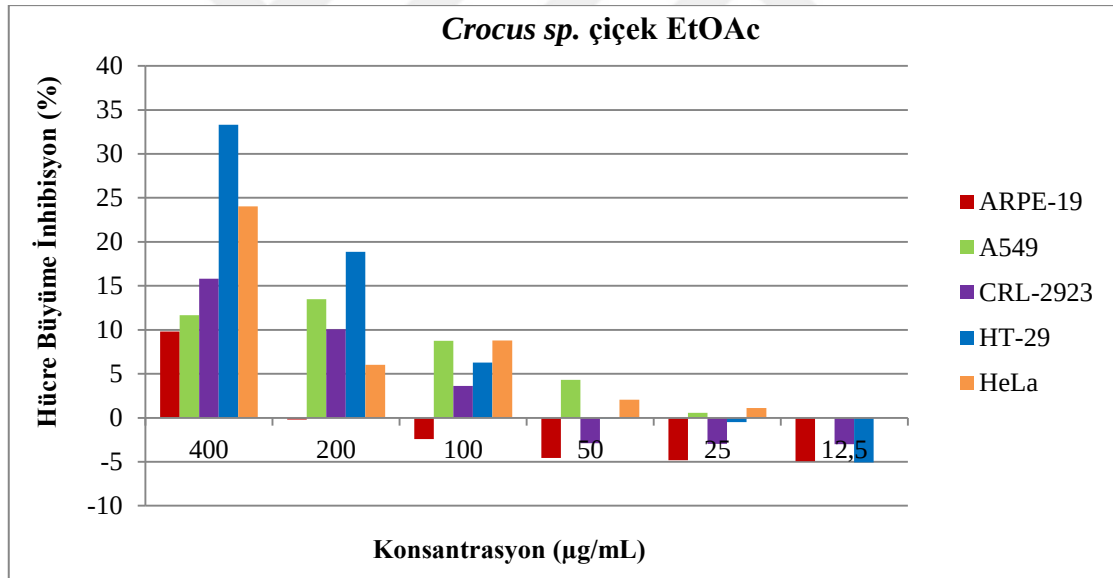
Şekil 57 ve Tablo 39'da görüldüğü üzere, özüt 400-100 µg/mL konsantrasyon aralığında normal hücre ARPE-19 hücrelerinde %35'in üzerinde sitotoksik etkisi saptandı. Kanser hücrelerinden HeLa hücrelerinde 400 µg/mL konsantrasyonda %42,85 inhibisyon görülürken diğer kanser hücrelerinde %35'in altında inhibisyonun olduğu

gözlendi. Özütün alt dozlarında kanser hücreleri üzerindeki etkisinin azaldığı ancak ARPE-19 hücrelerinde hafif oranda sitotoksik etkinin devam ettiği belirlendi. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

Tablo 40. *Crocus sp.* EtOAc özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon µg/mL	ARPE-19	A549	CRL-2923	HT-29	HeLa
400	9,81	11,67	15,82	33,31	24,03
200	-0,18	13,48	10,07	18,86	6,03
100	-2,43	8,76	3,61	6,29	8,8
50	-4,56	4,32	-2,9	-0,08	2,06
25	-4,81	0,56	-2,95	-0,5	1,11
12,5	-4,94	0,02	-3,01	-5,085	0,04
IC ₅₀ µg/mL	>400	>400	>400	>400	>400
SI		HE	HE	HE	HE

HE: Hesap edilmedi.

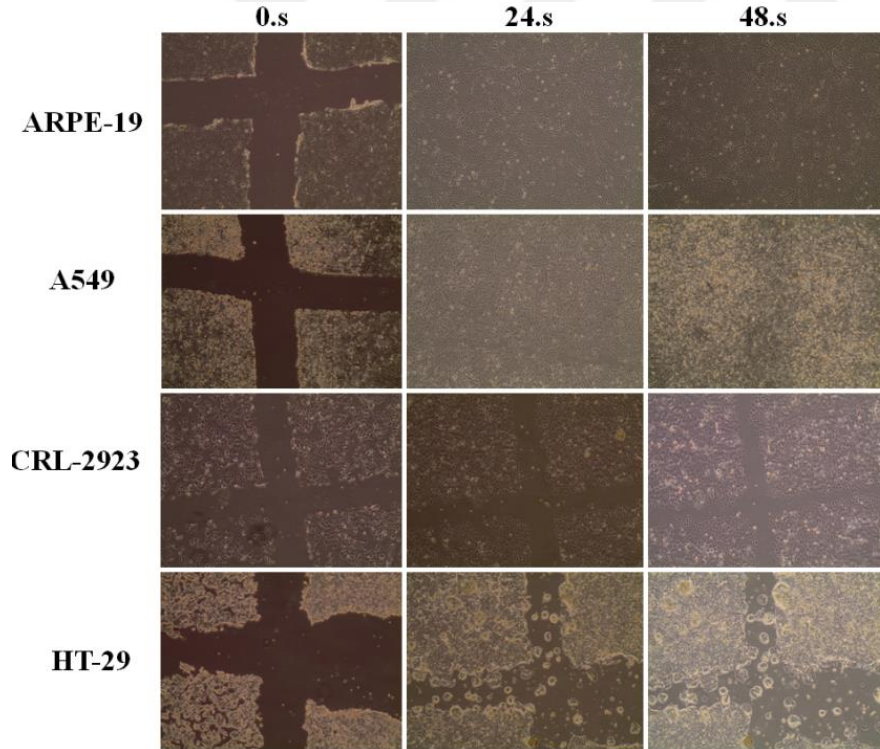


Şekil 58. *Crocus sp.* EtOAc özütünün farklı konsantrasyonlarda test edilen hücrelerin 48. saat MTT testi sonuçları

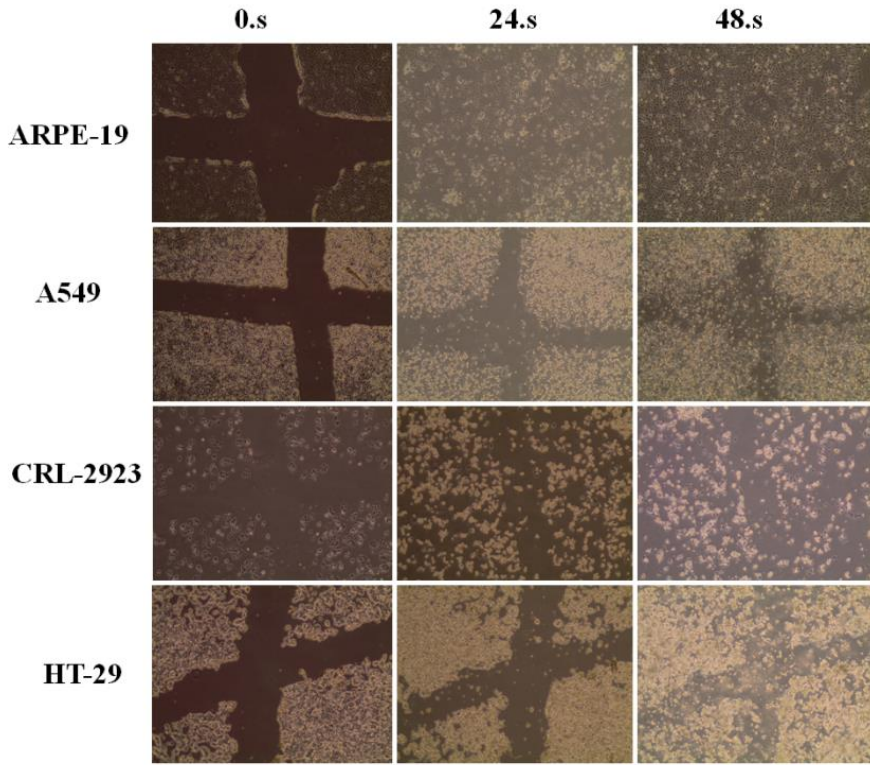
Şekil 58 ve Tablo 40'a göre, özütün 400 µg/mL dozunda inhibisyon yönü ile en fazla etkilenen hücrenin HT-29 kolon kansinom hücrelerinin olduğu anlaşıldı. Azalan dozlarda normal hücrede etkinin tamamen sonlandığı ve hücre proliferasyonunda artışın olduğu gözlemlendi. Özütün azalan dozlarında HT-29 hücreleri dahil diğer adenokarsinom hücrelerinde anlamlı bir etkinin görülmediği fark edildi. IC₅₀ ve SI değerleri hesaplanamadı.

3.3. Hücre Motilitesinin Sonuçları

Sitotoksik aktiviteleri çalışılan 34 özütün MTT sonuçları değerlendirildi. İnhibisyon bulgularına göre diğer türler ile karşılaştırıldığında önemli bir antiproliferasyon etki gösteren *O. balansae* çiçek MeOH/EtOAc ve soğan MeOH/EtOAc özütlerinin bir sonraki wound healing deneyine geçilmesi planlandı. Başlangıçta tedavi edilmeyen ARPE-19 (2n) ve A549, CRL-2923, HT-29, HeLa kanser hücrelerinde yarık açılarak fotoğrafları kayıt edildi. Hücrelerin, özütler ile tedavi sonrası hareket durumları (açıklığın kapanıp kapanmadığı) mikroskopla incelenerek 24. ve 48. saat sonrasında oluşan morfolojik değişimleri tekrar fotoğraflandı. Hücrelerin Şekil 59 ve 60'da sunulduğu gibi DMSO (negatif kontrol) ve Taksol (pozitif kontrol) ile durumları göz önünde bulundurularak ön değerlendirme yapıldı. Sonrasında, özüt ile test edilen normal hücre ve kanser hücrelerindeki durum kıyaslanarak değerlendirildi.

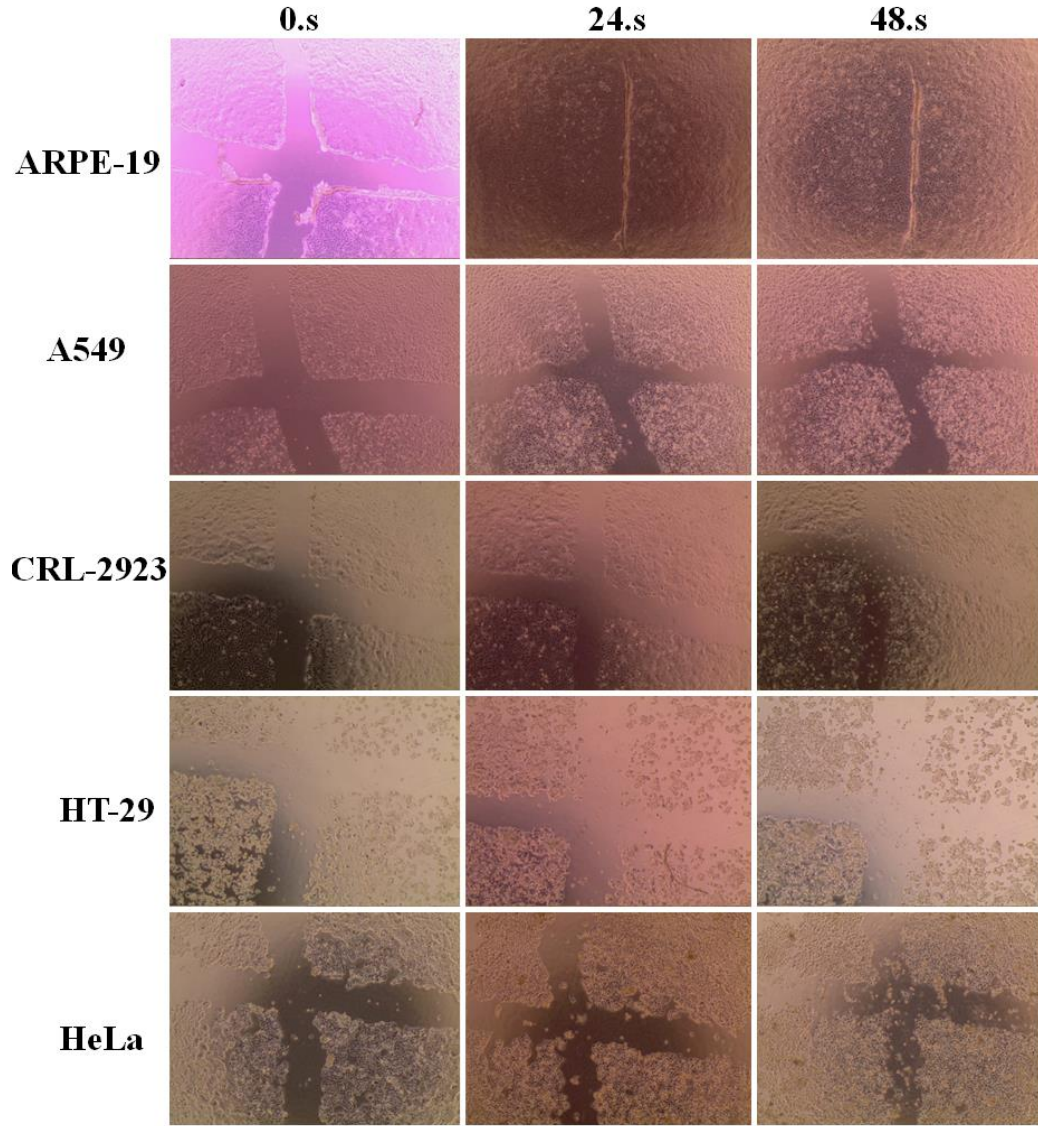


Şekil 59. Negatif kontrol DMSO ile muamele edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X

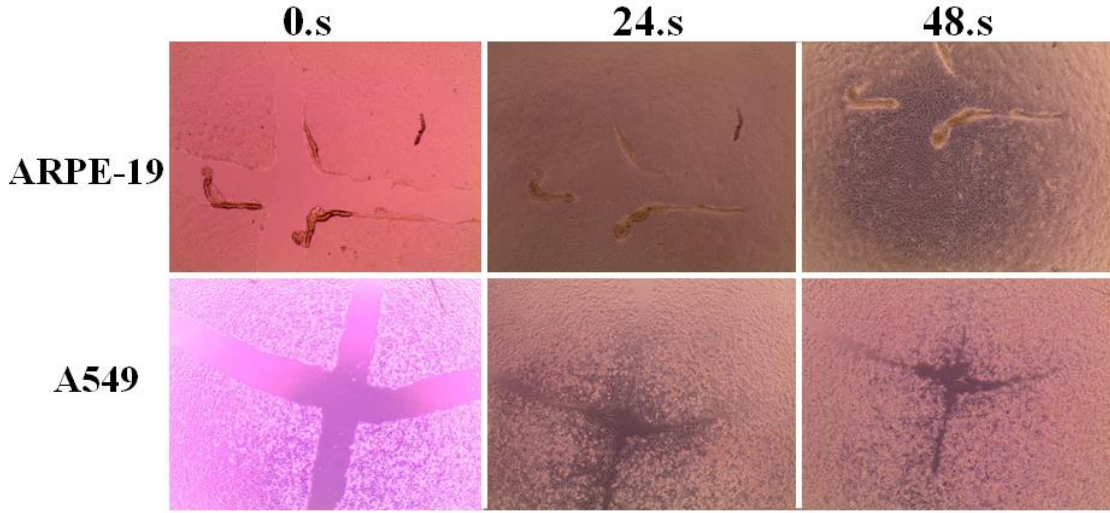


Şekil 60. Pozitif kontrol Taksol (5nM) ile muamele edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X

Şekil 59’da negatif kontrol DMSO’nun (%0,3) hücreler üzerinde etkisi olmadan açıklığın 24. saatte kapattığı, 48. saatte ise hücrelerin proliferasyonunda artış olduğu gözlemlendi. Şekil 60’da gösterilen pozitif kontrol de ise, normal hücre hattı ARPE-19 hücrelerinde 24. saatte yarı açıklığının kapanmaya başladığı, 48. saatte hemen hemen açıklığın kapandığı tespit edildi. Kanser hücrelerinden A549 hücrelerinde, yarı açıklığı kapanmasada 24. ve 48. saatlerde hücrelerin proliferasyonunda artış olduğu, diğer kanser hücrelerinde ise taksolden etkilendiği görüntülendi.



Şekil 61. *O. balansae* çiçek MeOH 6,25 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X

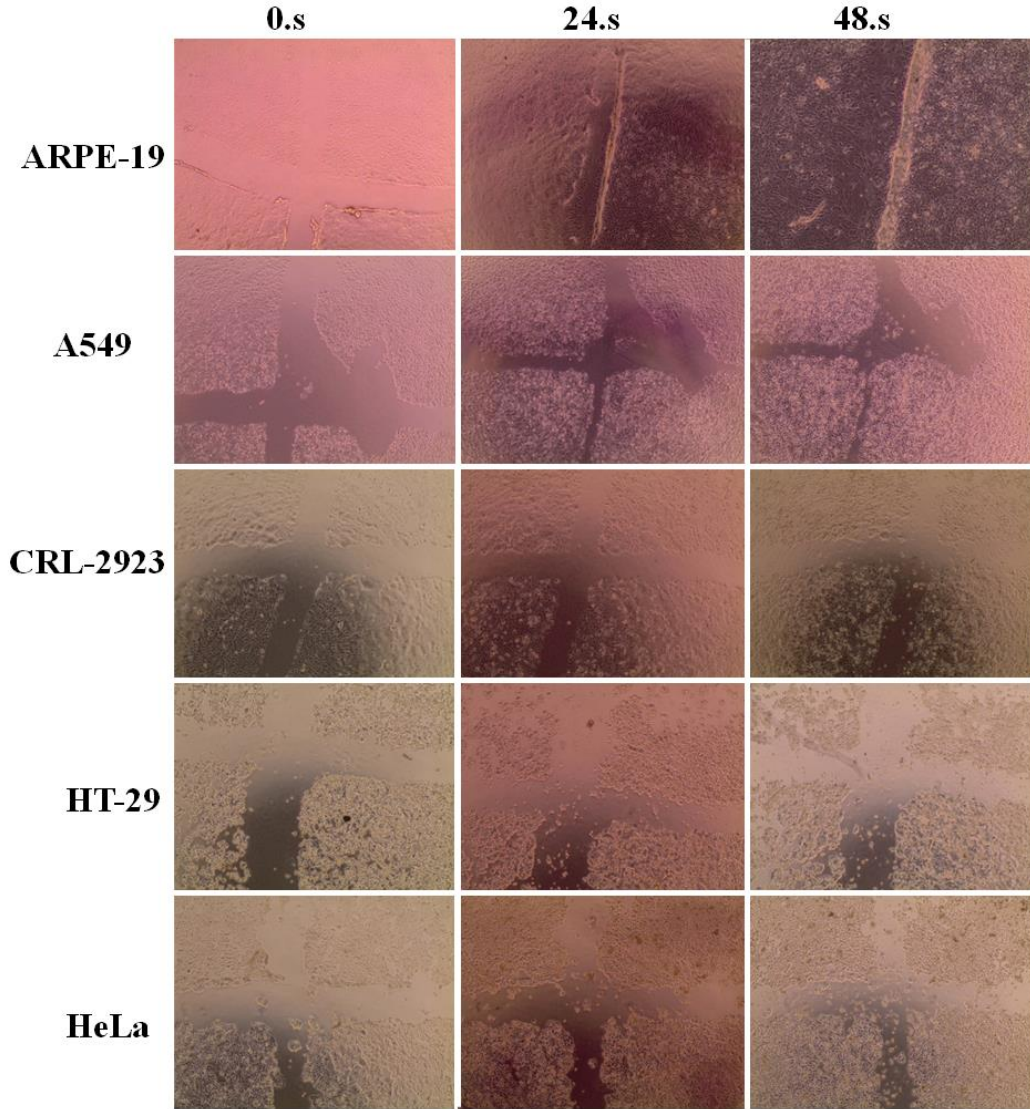


Şekil 62. *O. balansae* çiçek MeOH 3,125 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X

Hücre hareketi etkisinin olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için, *O. balansae* çiçek MeOH özütünün 6,25 µg/mL konsantasyonunu 5 hücre hattında, 3,125 µg/mL konsantasyonunu ise yalnızca ARPE-19 ve dirençli bir akciğer kanser hücre hattı olan A549 hücre hattında test edilip, 24. ve 48. saat görüntüleri kayıt edildi. Özüt ile test edilen hücrelerde istenilen durum, normal hücrede çok hafif bir büyüme inhibisyon etkisi ya da etkisiz olması, kanser hücresi ya da hücrelerinde ise etkili olması ve yarık açıklığının kapanmaması beklenir. Elde edilen sonuçlara göre özütün 6,125 µg/mL dozunda ARPE-19 hücrelerinde yarık açıklığının kapandığı gözlemlendi. Kanser hücrelerinden HeLa hücrelerinde 0. saate göre 24. ve 48. saatlerde hücre proliferasyonunda artış olduğu saptandı. A549, CRL-2923 ve HT-29 hücrelerinde HeLa hücrelerindeki gibi bir proliferasyon olmadığı, 48. saatte yarık açıklığının 0. saate göre kapanmadığı fark edildi. Şekil 61’de görüldüğü gibi özellikle A549 hücrelerinde yarık aralığının başlangıç saatine ve diğer kanser hücrelerine göre fark edilir bir oranda kapanmadığı ve MTT bulguları ile elde edilen bu sonuçların örtüştüğü gözlemlendi.

Özütün bir alt konsantrasyonu olan 3,125 µg/mL dozunda sitotoksik deney sonuçlarına göre A549 hücrelerinde %67,62 oranında inhibisyon etkisi sergilediği tespit edilmişti. Bu yüzden özellikle normal hücre ve A549 hücrelerinde bahsedilen konsantrasyonda hücre hareket durumu merak konusu oldu. Şekil 62’de özütün 3,125 µg/mL dozunda ARPE-19 hücrelerinde 24. ve 48. saatte yara açıklığının kapandığı

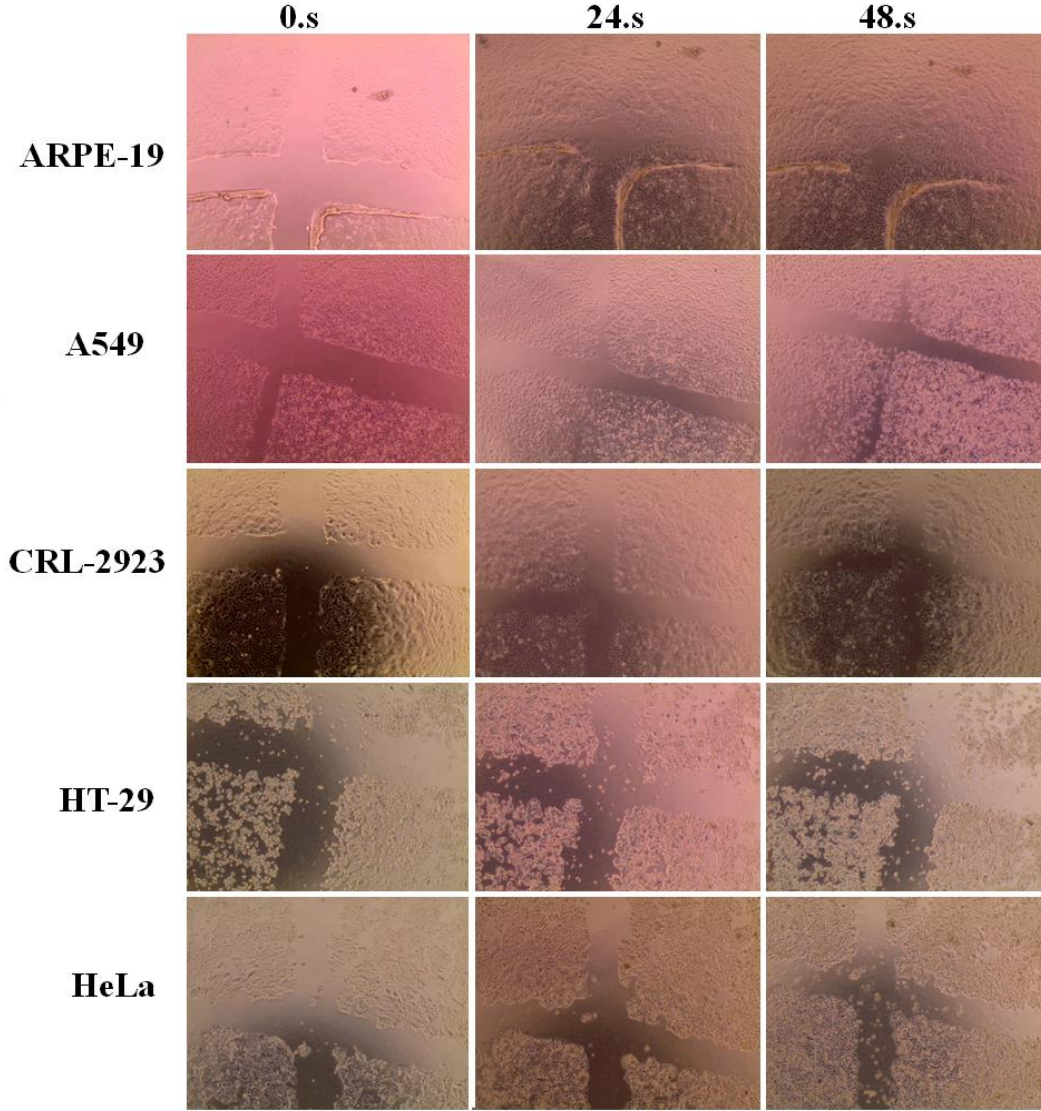
görüldü. Akciğer kanser hücre hattı olan A549 hücrelerinde 24. saatte, 0. saate göre açıklığın kapanmaya başladığı, ama 48. saatte tamamen kapanmadığı görüntülendi.



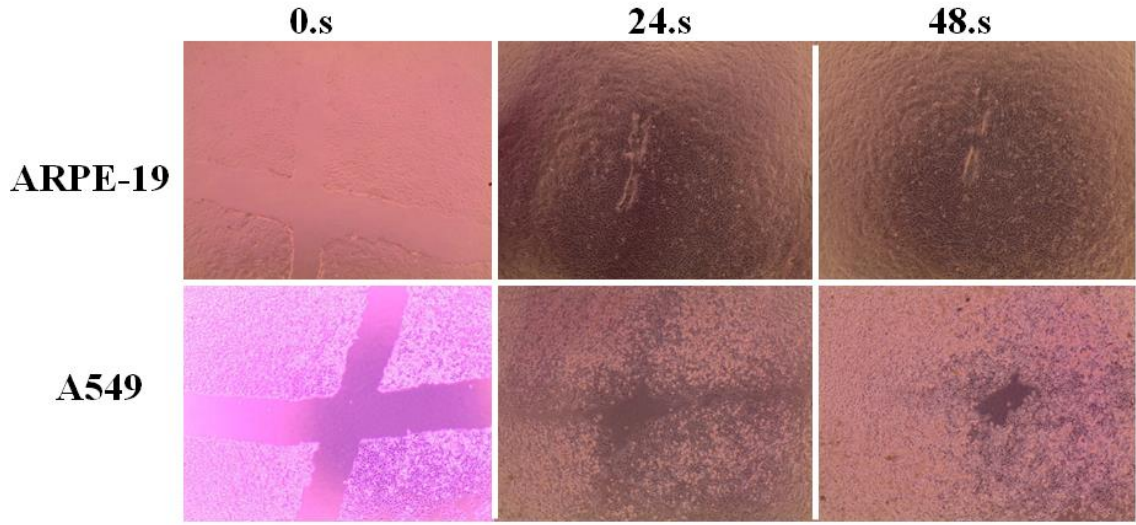
Şekil 63. *O. balansae* soğan MeOH 12 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X

O. balansae soğan MeOH özütünün 12 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücreler, 24. ve 48. saat görüntüleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Şekil 63’de gösterildiği gibi ARPE-19 hücrelerinde başlangıç saatlerine göre 24. saatte hemen hemen, 48. saatte ise tamamen yara açıklığının kapandığı gözlemlendi. A549 ve HT-29 hücreleri, 48. saatinde başlangıç saati ve kontrollerle kıyaslandığında yara açıklığının tamamen kapanmadığı gözlemlendi. CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde açıklık kapanmamış

görünse de hücrelerin proliferasyonunda artış olduğu tespit edildi. Bu sonuçların sitotoksosite bulgularıyla da uyum gösterdiği saptandı.



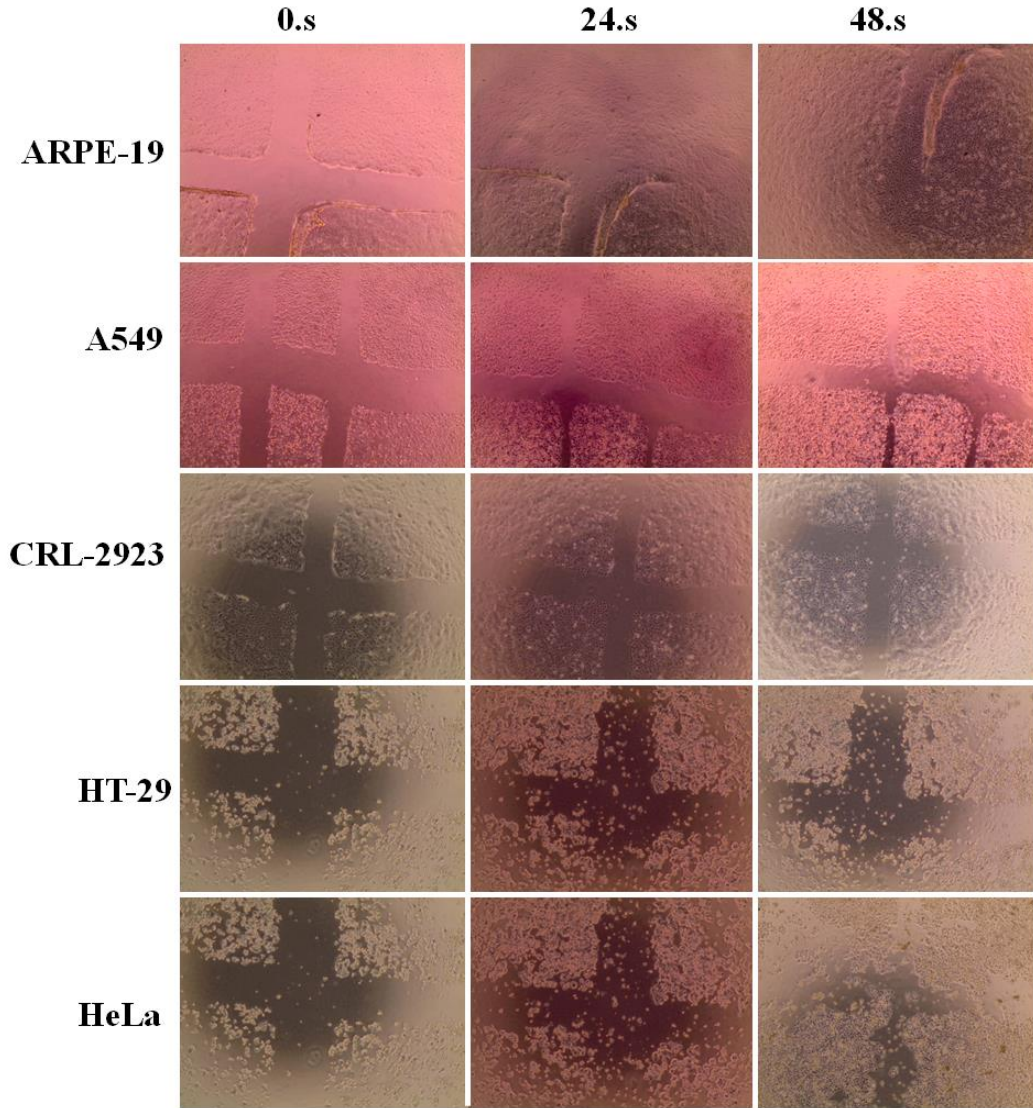
Şekil 64. *O. balansae* çiçek EtOAc 6,25 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X



Şekil 65. *O. balansae* çiçek EtOAc 3,125 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X

O. balansae çiçek EtOAc özütünün 6,25 µg/mL dozu ile bütün hücreler, bir alt konsantrasyonu olan 3,125 µg/mL ile yalnızca ARPE-19 ve A549 hücreleri tedavi edilerek hücre hareketinin olup olmadığı araştırıldı. Şekil 64’de görüldüğü gibi, 48. saatte normal hücrede yara açıklığının hemen hemen kapandığı gözlemlendi. Kanseri hücrelerinde ise, özüt sitotoksikite sonuçları ile uyumluluk göstererek hücre hareketinden yine en fazla etkilenen hücrenin A549 hücreleri olduğu tespit edildi.

Özütün Şekil 65’de gösterildiği gibi 3,125 µg/mL dozunda ARPE-19 hücrelerinde 24. saatte yara açıklığının kapandığı saptandı. A549 hücrelerinde 24. saatte açıklığın kapanmaya başladığı, 48. saatte ise hücre hareketi nedeniyle açıklığın neredeyse kapandığı görüldü.



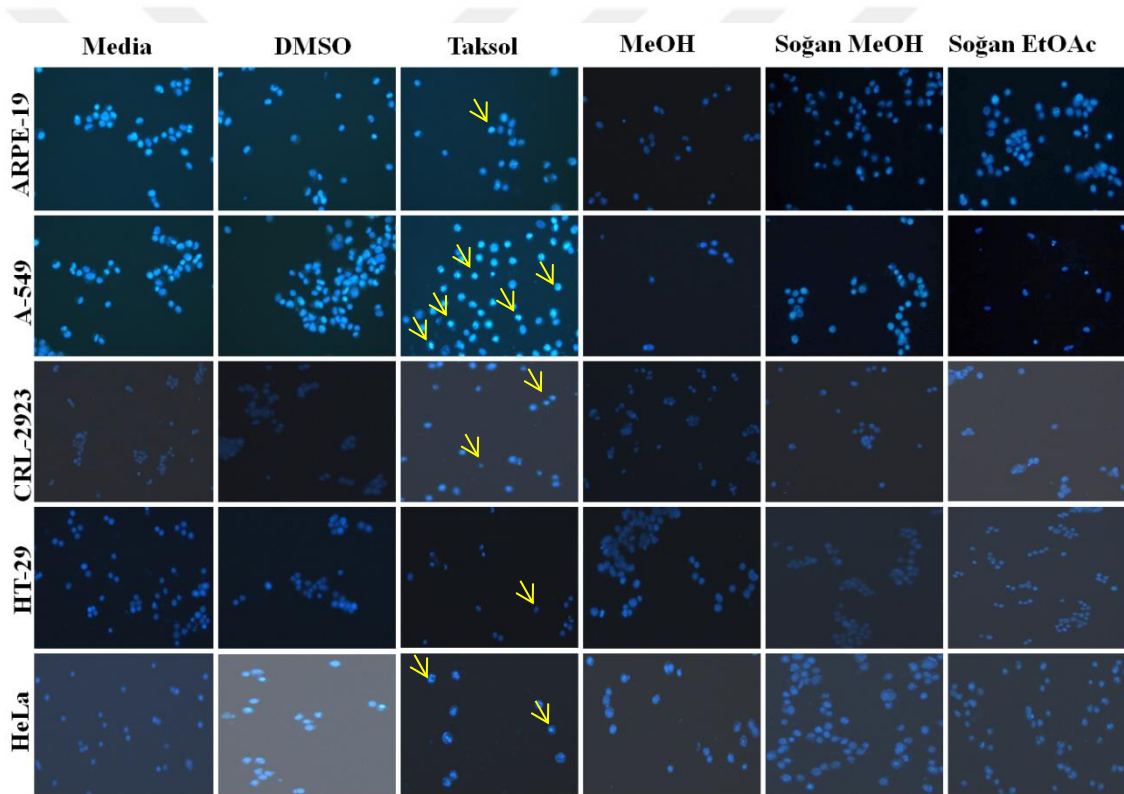
Şekil 66. *O. balansae* soğan EtOAc 6,25 µg/mL konsantasyonu ile test edilen hücrelerin 0., 24. ve 48. saat Wound Healing görüntüleri, Olympus CFX41, Büyütme: 4X

O. balansae soğan EtOAc özütünün 6,25 µg/mL konsantasyonu ile test edilen CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücrelerinde yarık açıklıkları tam kapanmasada başlangıç saatlerine göre hücre proliferasyonunda Şekil 66’da gösterildiği gibi artış olduğu gözlemlendi. ARPE-19 hücrelerinde 48. saatin sonunda açıklığın kapandığı saptandı. Dirençli bir kanser hücre hattı olan A549 hücrelerinde ise 24. saatte hücre hareketinin olduğu, 48. saatte yarık açıklığının başlangıç saatine göre kapanmaya başladığı ancak tam kapanmadığı gözlemlendi.

3.4. Apoptotik hücrelerin belirlenmesi

3.4.1. DAPI Boyama

Çalışmada negatif kontroller (media, DMSO), pozitif kontrol (taksol), *O. balansae* çiçek MeOH (3,5 µg/mL), soğan EtOAc (1,5 µg/mL) ve soğan MeOH özütleri (2 µg/mL) ile 48 saat test edilen hücrelerin, apoptik etkilerini belirleyebilmek için DAPI boyama yöntemi kullanılarak Şekil 67’de gösterilmeye çalışıldı. Hücreler, floresans mikroskobu altında 20X objektifte incelenerek fotoğrafları kayıt edildi. Apoptik hücrelerin nükleusu parlak mavi renkli olarak görüldü.



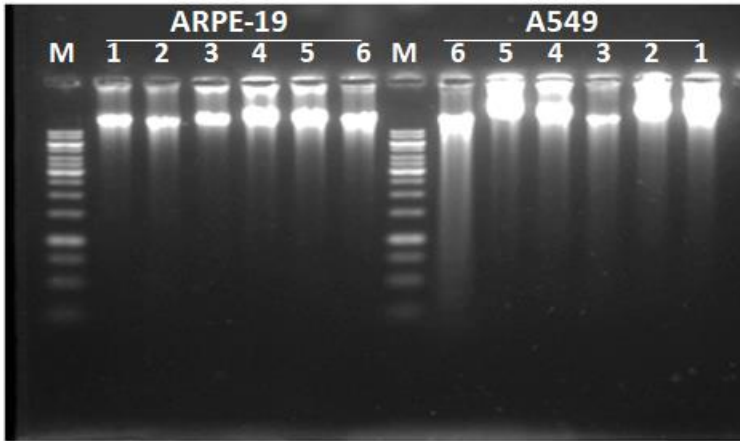
Şekil 67. Media, DMSO, Taksol, *O. balansae* çiçek MeOH özütü 3,5 µg/mL, soğan EtOAc özütü 1,5 µg/mL ve soğan MeOH özütü 2 µg/mL, 48 saat 20X objektif (Okun ucu apoptik nükleusu göstermiştir)

Özütlerin, hücreler üzerinde apoptotik etkilerini değerlendirebilmek için hücreler kendi grupları içerisinde bulunan negatif ve pozitif kontrollerle kıyaslandı. Negatif kontrollerin beklendiği gibi hücrelerin nükleusları üzerinde apoptik bir etkisine rastlanmaz iken, taksolün kanserli hücrelerde DNA fragmentasyonuna neden olduğu tespit edildi. Özütler ile test edilen hücreler incelendiğinde ise, normal bir hücre hattı

olan ARPE-19 hücrelerinde apoptik etkinin görülmediği saptandı. Kanser hücrelerinde de apoptik nükleuslar görülmedi. Sitotoksik aktivite çalışmasına göre özütlerin çalışıldığı konsantrasyonlarda A549 hücrelerinde %50'den fazla inhibisyon etkisinin bulunduğu gösterilmişti. Bu yüzden özellikle A549 hücrelerinde DAPI boyama sonucu elde edilen görüntüler dikkatli incelendiğinde kontrol gruplarına göre özüt ile test edilen hücrelerin sayısında azalma olduğu kanaatine varıldı.

3.4.2. DNA Fragmantasyonu

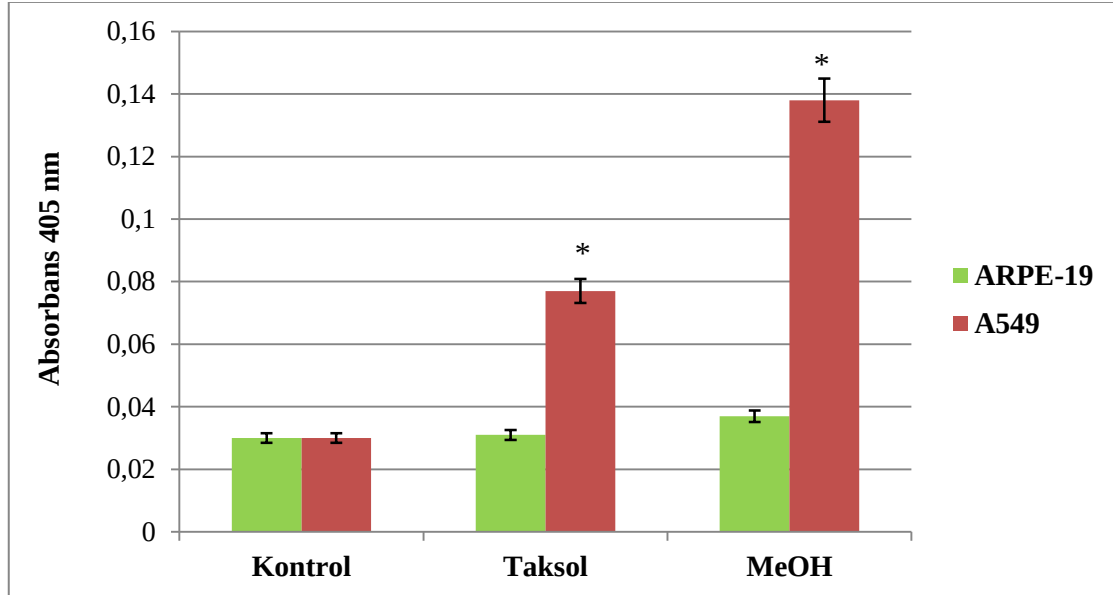
Özütlerden *O. balansae* çiçek MeOH (3,5 µg/mL), soğan EtOAc (1,5 µg/mL) ve soğan MeOH özütlerinin (2 µg/mL) özellikle A549 hücrelerinde gösterdiği sitotoksik etkisini apoptozis ile gerçekleştirip gerçekleştirmediğini doğrulamak için apoptozis göstergelerinden bir diğeri olan DNA fragmantasyon deneyinin yapılması planlandı. ARPE-19 ve A549 hücreleriyle özütler 48 saat süreyle inkübe edildi. Özütler, pozitif ve negatif kontrollerle birlikte jele yüklendi. Süre sonunda beklendiği gibi taksol ile test edilen A549 hücrelerinde Şekil 68'de gösterildiği üzere smear (DNA fragmantasyonu) gözlenirken ARPE-19 hücrelerinde gözlenmedi. Ayrıca negatif kontroller her iki hücrede de etki göstermedi. Özütler taksol ile kıyaslandığında ise apoptozu gösterecek bir fragmantasyona rastlanmadı.



Şekil 68. ARPE-19 ve A549 hücrelerinde özütlerin apoptozis etkisinin Agaroz Jel Elektroforez ile gösterilmesi. M: Marker, Media (1), DMSO (2), *O. balansae* çiçek MeOH özütü (3), *O. balansae* soğan MeOH özütü(4), *O. balansae* soğan EtOAc özütü (5), Taxol (6)

3.4.3. Kaspaz-3 Aktivitesinin Ölçülmesi

Sitotoksik deneylerde elde edilen veriler, *O. balansae*'nın çiçek ve soğan özütlerinin düşük konsantrasyonlarda A549 hücrelerinde önemli bir inhibisyon etkisine sahip olduğunu gösterdi. Çalışmada özütlerin A549 kanser hücrelerinde meydana getirdiği inhibisyonunun nedenini gösterebilmek için DNA fragmentasyon ve DAPI boyama deneyleri yapıldı, ancak apoptozisi gösteren herhangi bir belirteç görülmedi. Yapılan bu iki deney ile apoptozis gösterilemediği için daha spesifik bir yöntem olan Kaspaz-3 (BioVision) aktivitesi çalışılması planlandı.



Şekil 69. *O. balansae*'nın çiçek MeOH özütünün ARPE-19 ve A549 hücrelerinde Kaspaz-3 aktivitesinin gösterilmesi (Kontrol: DMSO, Taksol) (Her bir hata çubuğu ortalama $\pm$ SD'yi temsil eder n = 3, * p < 0,05)

Kaspaz-3 kiti ile yapılan deney sonucuna göre, Şekil 69'da görüldüğü gibi kontrolün her iki hücre hatında kaspazı aktive etmezken, Taksol'ün A549 hücrelerinde kaspazı aktive ettiği gözlemlendi. *O. balansae*'nın çiçek MeOH özütünün (3,5 μ g/mL) ise, A549 hücrelerinde kaspazı aktive ederek apoptozis yolaklarından kaspaz-3 kullandığı ve taksolden daha fazla apoptozisi indüklediği tespit edildi.

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Kanser, ülkelerin gelişme düzeyinden bağımsız olarak Dünya genelinde görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. 2018 yılında 36 kanser türünün mortalite ve morbidite oranlarının paylaşıldığı Globacan'ın kanser istatistik raporuna göre bu oranların giderek artabileceği tahmin edilmektedir. Önceki araştırmalardan elde edilen bilgilere göre, bu tez çalışması kapsamında çalışılan akciğer, kolon ve serviks kanserleri en sık gözlenen ilk 10 kanser türleri arasında yer almaktadır. Ayrıca akciğer kanserinin hem ülkemizde hem de Dünya genelinde en sık gözlenen kanser türleri arasında ilk sırada yer aldığı bilinmektedir (Bray, 2018). Bu bilgiler ışığından yola çıkarak tez çalışması kapsamında akciğer, kolon ve rahim kanser hücre hatları üzerinde yapılması amaçlanan anti-kanser çalışmaları tarafımızca merak konusu olmuştur.

Kanser vakalarında kullanılan tedavi yöntemleri ve beraberindeki anti-neoplastik ilaçlar, pahalı olmalarının yanı sıra sağlıklı hücreler üzerinde toksik etki oluşturabilmektedir. Bu durum hem hasta ve hasta yakınlarını hem de araştırmacıları alternatif tedavi üzerinde düşündürmeye yönlendirmiştir.

Yüzyıllar boyunca birçok kültürde bitkiler, ilaç yapımında ve hastalıklarda terapötik olarak kullanılmıştır. Çok sayıda klinik çalışma, bitkisel ilaçların terapötik maddeler ile kombinasyon halinde kullanılması durumunda, kanserli hastaların yaşam kalitesini ve immün modülasyonu üzerindeki yararlı etkilerini bildirmiştir (Yin vd., 2013). Antikanser ilaç keşiflerinin odağı doğal bileşikler olmuş, malignitelerin klinik tedavisinde önemli rol oynadığı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (Rayan vd., 2017).

Bitki özütlerinin veya bileşiklerinin antitümör potansiyeline sahip olması; hücre büyümesini baskılması, replikasyon, anjiyogenez, metastaz da hedef moleküller üzerinde değişikliğe neden olmasıyla ilişki gösterebildiği bildirilmiştir (Mehta vd., 2010; Neergheen vd., 2010; Amin vd., 2009; Surh, 2003).

Kemopreventif araştırmalara göre birçok doğal ürünün, kanser ilaç arayışına önemli derecede katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Rayan vd., 2017; Aung vd., 2017; Newman ve Crag, 2007). Nataru ve arkadaşları yaptıkları derlemede kanser için potansiyel kaynak oluşturan 82 bitkinin varlığından bahsetmişlerdir (Nataru vd., 2014). Alonso-Castro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3000'den fazla bilinen bitkinin anti-kanser özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir (Alonso-Castro vd., 2011). Qazi ve

arkadaşları, önde gelen bazı kemoterapötik ajanların doğrudan veya dolaylı olarak doğal ürünlere dayandığını ve antineoplastik yönüyle umut vaad ettiğini söylemişlerdir (Qazi vd., 2018). Amara ve arkadaşları, 1980’den günümüze kadar kanser tedavisinde kullanılmak üzere toplam 174 bileşiğin ticaretleşmesi için onaylandığını ve bu bileşiklerden 93’ünün (%53) doğal kaynaklı olduğunu vurgulamışlardır (Amara vd., 2019). Dai ve arkadaşları, bitkileri ve içeriğinde bulunan anti-kanser bileşiklerini Çin Geleneksel Tıp (TMC) veritabanını kullanarak tanımlamışlar, 5278 anti-kanser bileşiğinin olduğunu raporlamışlardır. Hücre kültürü çalışmalarında 60 hücre hattı üzerinde 346 bileşiğin inhibisyon etkisinin yüksek olduğunu belirtmişler, 57 adet antiproliferatif özelliğine sahip bitkileri bildirmişlerdir (Dai vd., 2016).

Tedavi gören hastalarda direnç gelişiminin görülmesi ve kanser insidansının artışı araştırmacıları yeni kaynaklar aramaya yönlendirmiştir. Türkiye, toprak ve iklim çeşitliliği sayesinde zengin bir floraya sahiptir, ancak tıbbi etkileri hakkında yapılan araştırmalar sınırlı kalmıştır (Demirtürk, 1990). Doğu Karadeniz Bölgesi, 4 binden fazla bitki türüne ev sahipliği yapmaktadır. Tıbbi bitkiler bakımından bölgenin zengin olması, araştırmacılar tarafından Doğu Karadeniz Projesi (DOKAP) kapsamında ilaç ve kozmetik sanayesinde çalışma planlandığı bildirilmiştir (URL-13, URL-14).

Çalışmamızda, Rize ili ve çevresinden toplanan bitkilerden elde edilen 32 özütün normal (ARPE-19) ve kanser hücreleri (A549, CRL-2923, HT-29 ve HeLa) üzerindeki antiproliferatif etkileri *in vitro* yöntemler kullanarak araştırıldı. Bazı türlerin antiproliferasyon sonuçları literatüre ilk defa bu çalışma ile girmiştir.

Literatürde anti-kanser çalışmaları mevcut olan ve bu tez kapsamında da yer verdiğimiz Rize-İkizdere’den toplanılan *S. orientalis*’in çiçek MeOH ve EtOAc özütlerinin diploid ve kanser hücreleri üzerindeki inhibisyon etkileri araştırıldı. Chang ve arkadaşları, *S. orientalis* MeOH özütünü (SOE) A549, RL95-2 (endometriyum kanseri), Hep G2 (hepatoma), FaDu (farenks skuamöz kanser), MDA-MB-231 (meme kanseri), LNCaP (prostat kanseri) hücre hatları üzerinde test etmişler, başta LNCaP olmak üzere tüm hücre hatları üzerinde etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Chang vd., 2014). Bir sonraki çalışmalarında ise özütün RL95-2 ve HEC-1A insan endometriyum tümörlerine karşı potansiyel bir anti-metastatik özellikte olduğunu ortaya koymuşlardır (Chan vd., 2016). Çalışmamızda *S. orientalis*’in çiçek MeOH ve EtOAc özütlerinin inhibisyon etkilerini Chang ve arkadaşlarının bahsettiği gibi A549 ve farklı bir endometriyum kanser hücresi olan CRL-2923 hücre hatlarında araştırılmıştır. Her iki

özütün 800 µg/mL dozunda tüm hücreler üzerinde sitotoksik olduğu ancak, 400 µg/mL konsantrasyonunda ARPE-19 hücrelerinde %8'in altında inhibisyon etki göstererek neredeyse etkisiz olduğu gözlemlendi. Aynı dozda MeOH özütü HT-29 ve serviks kanser hücresi olan HeLa hücreleri üzerinde %45'in üzerinde hücre ölümü gerçekleştirdiği, özellikle A549 ve CRL-2923 hücrelerinde ölüm oranının %52'nin üzerinde olduğu gösterildi. EtOAc özütünün 400 µg/mL dozunda yalnızca A549 ve HT-29 hücrelerinde %50 ve üzerinde büyüme inhibisyonunun varlığı gözlemlendi. CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde aynı dozda ise hafif bir inhibisyon etkisi saptandı. Alt dozlarda ise her iki özüt, doza bağlı etki göstererek hücreler üzerindeki inhibisyon etkisi sonlandı. MeOH ve EtOAc özütlerinin çözünürlük farklılığından dolayı rahim kanserleri olan CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde farklı sonuçlar elde edildiği düşünülmekte, ancak her iki özütün A549 hücrelerinde %50'nin üzerinde hücre ölümüne neden olduğu gözlemlendi. Lee ve arkadaşları başka bir tür olan *S. glabrescens*'in (SG) etanol özütünü A549 ve H1299 küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri üzerindeki proliferasyon ve invazyon etkilerini çalışmış, SG'nin güçlü bir terapötik ajan olabileceğini göstermişlerdir (Lee vd., 2014). Araştırma kapsamında kullanılan özütlerin A549 hücreleri üzerinde anti-proliferasyon yönüyle literatür ile uyumlu olduğu ve antineoplastik ajan adayı olabileceğini düşündürmüştür. Gao ve arkadaşları ise *S. orientalis*, *S. glabrescens*, *S. pubescens*'den elde ettikleri uçucu yağları, Hep3B (karaciğer) ve HeLa hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmış *S. pubescens* güçlü bir sitotoksik etki göstererek anti-kanser bileşik taraması için doğal bir bileşik kaynağı olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (Gao vd., 2016). Bahsi geçen çalışmadan farklı olarak bu tez kapsamında *S. orientalis*'in MeOH-EtOAc özütleri elde edildi ve MeOH özütünün ise HeLa hücrelerinde %46,46 oranında (400 µg/mL) inhibisyon etkisinin olduğu, azalan dozlarda etkinin de azaldığı ve kuvvetli bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Bu çalışmada tatol bitki özütleri kullanılmış olup, bahsi geçen çalışma ile içerik farkının olduğu ve bunun da deneysel sonuçlarda farklılığa neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Gagea sp'nin hem çiçek MeOH/EtOAc hem de soğan MeOH özütlerinin hücreler üzerindeki antiproliferasyon aktiviteleri araştırıldı. Bulgulara göre, MeOH özütü HT-29 ve HeLa hücrelerinde çok hafif inhibisyon etki gösterirken, EtOAc özütü 200 µg/mL dozunda HT-29 hücrelerinde %50'nin üzerinde HeLa hücrelerinde ise %45'in üzerinde sitotoksik etkisinin olduğu saptandı. Alt dozlarda ise özellikle HT-29 hücrelerinde hafif

etkinin devam ettiği ancak konsantrasyon azaldıkça etkinin de azaldığı gözlemlendi. *Gagea sp*'nin soğan MeOH özütünün de spesifik olarak en çok inhibisyon etkiyi HT-29 hücreleri üzerinde gösterdiği bulundu. Literatürde Liliaceae ailesine ait olan *Gagea sp* ile ilgili anti-kanser çalışmasına rastlanmadığından sonuçlarımız karşılaştırılama yapılamadı. Ancak bu aileye ait olan *Erythronium americanum*, *Smilax chinensis*, *Allium sativum* türleriyle ilgili anti-kanser çalışmalarının olduğu bildirilmiştir (Iqbal vd., 2017; Prakash vd., 2013).

Myosotis sp'nin çiçek MeOH özütü 600 µg/mL dozunda HeLa hücrelerinde %42,24 oranında hücre ölümüne neden olduğu bulundu. Aynı dozda EtOAc özütünde ise A549 ve HeLa hücrelerinde %55'in üzerinde hücre ölümü gerçekleşti. Sonuçlara göre ARPE-19 hücrelerinde de inhibisyon etkinin varlığı gözlemlendi. Her iki özütün hem doza bağlı etki gösterdiği bulundu, hem de HT-29 kolon kanser hücrelerinde özellikle MeOH özütünün mitojenik etkiye neden olduğu görüldü. Literatür taramalarında, Boraginaceae ailesine ait olan *Myosotis sp*'ye ait cins ya da tür olarak anti-kanser çalışmaları ile karşılaşılmadığından sonuçlarımız mukayese edilemedi. Bu yönüyle, çalışmanın literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu aileye ait olan türler ile ilgili anti-kanser çalışmaları yapılarak antitümör aktivitelerinden bahsedildiği çalışmalar literatürde mevcuttur. *Glandora rosmarinifolia*'dan elde edilen esansiyal yağın hepatoselüler karsinom HA22T/VGH, HepG2, Hep3B ve meme karsinom SUM 149, MDA-MB-231 hücre hatları üzerindeki etkisini incelemişler, doza bağlı hücre büyümesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (Poma vd., 2018). Ceramella ve arkadaşları, *Anchusa azurea Mill.* (Boraginaceae) MeOH özütünün, sırasıyla 5 kanser hücre hattı olan MCF-7, MCF 10, MDA-MB-231, RKO (kolon karsinom), R₂C (rat testis karsinom) hücreleri ve normal bir hücre hattı olan 3T3-L1 (fare fibroblast) üzerindeki antitümör aktivitesini çalışmışlar, özütün kanser hücrelerinde inhibisyonu indüklediği sonucuna varmışlardır (Ceramella vd., 2019).

Çalışmamız kapsamında yine Boraginaceae ailesine ait olan *T. orientalis*'nin anti-kanser özelliğinin olup olmadığı araştırıldı. Bitkinin MeOH özütü CRL-2923 hücreleri hariç diğer kanser hücrelerinde, EtOAc özütü ise HT-29 ve HeLa hücrelerinde hafif bir etkisinin olduğu tespit edildi. Çalışılan her iki özütünde kanser hücrelerinde büyümeyi önleyici etkili bir inhibisyon durumuyla karşılaşılmadı. Yaptığımız kaynak taramalarında halk arasında sıklıkla kullanılan *T. orientalis* ile ilgili anti-kanser

çalışmalarına rastlanmadı. Bu yüzden bulgularımız karşılaştırılamamış olup bu türün önemli bir anti-kanser potansiyelinin olmadığı sonucuna varıldı.

Fitokimyasal içeriği bakımından zengin olan *Apium* cinsi, eski zamandan günümüze kadar tıbbi faydaları keşfedilmiş bitkilerdir. Çalışmamızda *Apium sp*'nin çiçek MeOH ve EtOAc özütleri hücreler üzerinde test edilerek sonuçları değerlendirildi. MeOH özütünün HT-29 ve HeLa hücrelerinde çok hafif bir inhibisyon etkisine sahip olduğu, ancak azalan dozlarda etkinin sonlandığı saptandı. Brahmi ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada, *A. graveolens*'in yaprak H₂O: MeOH (1/1) özütünü SK-N-BE (2) -C (insan kemik iliği nöroblastomu) ve HepG2 (insan hepatoblastoma) hücreler üzerindeki sitotoksik etkisini araştırmışlar, çok az bir inhibisyon etkinin varlığından söz etmişlerdir (Bahri vd., 2015). Bu çalışmada MeOH özütünde hücreler üzerinde önemli bir inhibisyon etkisi bulunmamış olup, Bahri ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olduğu görüldü.

Etil asetat özütünde spesifik olarak en yüksek etkiyi %67,98 inhibisyonla (600 µg/mL) HT-29 kolon kanser hücrelerinde gösterdiği, ARPE-19 hücrelerinde ise neredeyse etkisi olmadığı (%7,85) tespit edildi. *Apium* cinsine ait, Zidorn ve arkadaşları *A. graveolens*'in kök ve soğanlarından elde ettikleri diklorometan özütlerini, lenfoblastik lösemi hücresi olan CEM-C7H2 hücre hattı üzerinde ve AL-Jumaily ise, *A. graveolens* L. tohumlarının etanol, su ve hekzan özütlerini Rabdomiyosarkom (kas) hücre hatlarında sitotoksikite etkilerini araştırmışlar, aktive gösterdiklerini bildirmişlerdir (Zidorn vd., 2005; AL-Jumaily, 2010). Sahoo ve arkadaşları, *A. leptophyllum* meyvelerinden elde edilen bileşikleri fareler üzerinde test ederek cilt tümörünün büyümesini baskıladığını ifade etmişlerdir (Sahoo vd., 2014). Maggi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, *A. nodiflorum* (L.) Lag. türünün çiçeklerinden kimyasal bir çözücü kullanmadan elde edilen yağın, üç farklı hücre hattı olan A375 (insan malign melanomu), MDA-MB 231 (insan göğüs adenokarsinomu) ve HCT116 (insan kolon karsinom) hücre hatlarına karşı anti-kanser aktivitelerini araştırmışlar, özütlerin IC₅₀ değerlerini 3,16-17,72 µg/mL konsantrasyonlarında etkili olduğunu kanıtlamışlardır (Maggi vd., 2018). Bahsi geçen literatür çalışmalarında gerek *in vitro* ortamda farklı çözücü ya da özütleme yöntemi ile hücre hatları üzerinde gerek *in vivo* *Apium* cinsine ait türlerin antitümöral aktiviteleri gösterilmiştir. Bu çalışmada, *Apium sp*'nin EtOAc özütünün spesifik olarak HT-29 hücrelerinde inhibisyon etkisinin

literatürde bahsedilen antitümöral aktive bakımından paralellik gösterdiği kanaatine varıldı. Ancak özüt total çalışıldığı için IC₅₀ 480 µg/mL gibi yüksek bir değer saptandı.

Muscari türlerinin halk arasında antiromatik, idrar söktürücü, balgam söktürücü olarak kullanıldığı söylenmiştir. Eroğlu Özkan ve arkadaşları, *M. neglectum*'un soğan ve bitkilerinden elde ettikleri hekzan, diklorometan, etanol, MeOH ve su özütlerinin NRK-52 (rat böbrek) normal ve HeLa adenokarsinom hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivitelerini araştırmışlar, sulu ve hekzan özütlerinin inhibisyon etki göstermediğini diğer özütlerin ise her iki hücre hattına yüksek sitotoksikite gösterdiğini bildirmişlerdir (Eroğlu Özkan vd., 2018). Çalışmamızda ise *Muscari sp*'nin çiçek MeOH özütünün hem A549 hücrelerinde hem de normal ARPE-19 hücrelerinde başlangıç dozu 400 µg/mL'de sitotoksik bulundu. Ancak alt dozlarda normal hücrelerde neredeyse özütün etkisiz olduğu (%12,17), A549 hücrelerinde de etkinin %41,9 oranla devam ettiği görüldü. HT-29 hücrelerinde ise özütün inhibisyon yerine mitojenik bir etkiye sebep olduğu anlaşıldı. Bu bitkinin çiçek EtOAc özütünün yüksek konsantrasyonda HT-29 hücrelerinde %41,53 ve A549 hücrelerinde %30,94 inhibisyon etkisine sahip olduğu, alt dozlarda hücrelerin proliferasyonunda artış gösterdiği bulundu. Casacchia ve arkadaşları, çalışmasında *Muscari* cinsine ait başka bir tür olan *M. comosum* soğanlarını kaynatma, pişirme ve ham şeklinde hazırlayıp etanol özütlerini yapmışlar, MCF-7 adenokarsinom hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerini çalışmışlardır. Ham soğan özütünün IC₅₀ değerini 10,27 µg / mL olarak bularak anti-kanser özellikte olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Casacchia vd., 2017). Bulgularımız, sitotoksikite bakımından Casacchia ve arkadaşlarıyla benzerlik gösterse de, EtOAc özütü için IC₅₀ hesap yapılamadı ancak MeOH özütü için ARPE-19, A549 ve HT-29 için sırasıyla IC₅₀ değerleri 330, 245 ve 130 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak hem bitkinin çiçek kısmıyla çalışılması hem de elde edilen özüt farkından dolayı bu çalışmada hesaplanan IC₅₀ değeri bahsi geçen çalışmaya göre yüksek hesaplandığı saptandı.

Literatürde Caryophyllaceae familyasının farmasötik yönüyle önemli türler içerdiği bildirilerek, *in vitro* veya *in vivo* çalışmalarda anti-kanser aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (Chandra ve Rawat, 2015). Çalışma kapsamında bu ailenin içerisinde yer alan *S. vulgaris*'in yalnızca EtOAc özütü çalışılmış olup, 600-300 µg/mL dozlarında ARPE-19 ve kanser hücrelerinden A549, HeLa hücreleri üzerinde hafif antiproliferasyon etkisinin olduğu, azalan dozlarda etkisinin azaldığı raporlandı. Ancak bu bitkinin MeOH özütünü, Marrelli ve arkadaşları anti-kanser etkilerini HepG2, MCF-

7 ve kolorektal adenokarsinom olan LoVo hücre hatlarında çalışmış, özütün 100 µg/mL konsantrasyonda HepG2 ve LoVo hücrelerinde sırasıyla %44 ve %48'lik inhibisyon etkisine neden olduğunu bildirmişlerdir (Marrelli vd., 2015). Çalışmada elde edilen sonucun Marrelli ve arkadaşlarınıninkinden farklı olmasının nedeni, özüt işleminde kullanılan çözücü ve hücre hatları değişkenlerinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Thymus cinsine ait bitki türlerinin içeriğinde bulunan esansiyel yağlar (kekik yağı), tedavi edici özellikleri nedeniyle eskilerden beri kullanılan ve sıklıkla başvurulmuş tıbbi ve aromatik bitkiler arasında bulunmaktadır. Al-Menhali ve arkadaşları tarafından, *T. vulgaris* özünün HCT116 kolon kanser hücrelerindeki antiproliferasyon etkisini çalışmışlar, doza bağlı etkisinin olduğunu ileri sürmüşlerdir (Al-Menhali vd., 2014). Bu çalışmada anti-kanser çalışması daha önceden bildirilmeyen *T. praecox* türünün MeOH ve EtOAc özütlerinin kanser hücreleri üzerindeki etkileri araştırılarak değerlendirildi. MeOH özütünün başlangıç dozu olan 400 µg/mL'de en yüksek etkiyi %47,32 oranla HT-29 kolon kanser hücreleri üzerinde göstermiş olmasına rağmen normal hücrede inhibisyon etkisi gözlenmedi. EtOAc özütü ise 400 ve 200 µg/mL'de tüm hücreler üzerinde sitotoksik olduğu alt konsantrasyonlarda özellikle HT-29 ve HeLa hücrelerinde doza bağlı etkisinin olduğu tespit edildi. Al-Menhali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı bir kolon kanseri hücre hattı ve tür kullanılmasına rağmen elde edilen büyüme inhibisyon sonuçlarının bulgularımızla benzerlik taşıdığı düşünüldü. Literatürde Thymus türlerinin antiproliferatif özellikleriyle ilgili araştırmacıların önemli sonuçlar bulduğuna rastlanmıştır. Bir çalışmada Thymus bitkisinin *T. serpyllum*, *T. algeriensis* ve *T. vulgaris* türlerinin MCF7, NCI-H460 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri), HCT15 (kolon kanseri), HeLa ve HepG2 kanser hücreleri ve normal hücre PLP2 (domuz karaciğer hücresi) üzerindeki inhibisyon etkilerini araştırmışlar, sonuçlarında PLP2'de hiçbir inhibisyon etkinin olmadığını ama kanser hücrelerinde antitümör aktivitelerinin olduğunu göstermişlerdir (Nikolic vd., 2014). Başka bir çalışmada ise *T. vulgaris* L. özünün *in vivo* ve *in vitro* meme kanser (MCF-7 ve MDA-MB-231) hücrelerindeki etkilerini araştırmışlar, elde ettikleri sonuçlarda meme kanserine karşı önemli kemopreventif ve terapötik aktivitesinin olduğunu bildirmişlerdir (Kubatka vd., 2019). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlarda, bahsi geçen çalışmaların aksine kemopreventif yönüyle kayda değer bir sonuç elde edilemedi. Bu durumun sebebi ise kimyasal bir çözücü kullanmaksızın bitkinin kendi yağının elde edilip kullanılması

durumunda hücre hatları üzerinde farklı bir potansiyel aktivite gösterebileceği yönünde yorumlanmıştır.

Yaprakları çay olarak kullanılan Cornaceae türleri, yenilebilen meyveleri ile tanınan bir bitkidir. Literatür çalışmalarında bu bitkinin ağırlıklı olarak meyve ya da yaprak etanol/su özütlerinin anti-kanser özelliklerinin bildirildiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada *C. mas* L. meyvesinin etanol/su özütünün MCF7, HepG2 kanser ve CHO (hamster yumurtalık) normal hücrelerindeki etkisini incelemişler, hücreler üzerinde sitotoksik olduğunu belirtmişlerdir (Rezaei vd., 2014). Yine başka bir çalışmada, Cornus türlerinden *C. mas*, *C. alba*, *C. flaviramea*, *C. kousa*, ve *C. officinalis* 'e ait yaprak su özütlerinin MCF-7 kanser hücrelerindeki etkisini araştırmışlar, test edilen 3 özütün (*C. mas*, *C. alba*, *C. officinalis*) MCF-7 hücrelerinde en etkili antiproliferasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (Forman vd., 2015). Hosseini ve arkadaşları, *C. mas* L. etanol/su özütünün, AGS (gastrik karsinom) ve L929 (fare fibroblast) hücre hatlarında antiproliferasyon etkisini göstermişler, yeni ve güçlü bir inhibitör olabileceğinden bahsetmişlerdir (Hosseini vd., 2019). Literatür taramalarında bu çalışma kapsamında olan *C. sanguinea* türüyle ilgili anti-kanser çalışmalarına rastlanmamıştır. Bu çalışmada, çiçek EtOAc özütü %70,5 oranla en çok inhibisyon etkisini HeLa hücrelerinde (400 µg/mL) gösterdi. Alt dozda normal hücrede etki görülmez iken yine HeLa hücrelerinde %45,5 oranında inhibisyon etkinin devam ettiği, normal hücrede ise sitotoksik bir etkinin olmadığı gözlemlendi. Yine MeOH özütünde de en çok etkilen hücrenin HeLa hücreleri olduğu saptandı. Bu çalışma literatürler ile hem özüt hemde kullanılan hücre hatlarına dayandırılarak karşılaştırılamadı, ancak elde edilen bulguların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çünkü çalışılan türün farklı olmasının yanında bitkinin çiçek kısmı çalışılmış olup serviks kanseri üzerindeki etkisinin bildirildiği ilk sonuçtur. Ayrıca elde edilen bulguların antiproliferasyon yönüyle bahsedilen çalışmalarla da uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada araştırılan *R. angustifolius* türü Orobanchaceae ailesine ait bir bitkidir. Literatür araştırmalarında *Rhinanthus* cinsine ait türlerin anti-kanser çalışmalarına rastlanmamış olup, bu ailede yer alan türler ile ilgili antiproliferasyon çalışmalarının literatürde mevcut olduğu görülmüştür. Bir araştırmada *Rehmannia glutinosa* (Orobanchaceae) bitkisinden izole edilen bir bileşiğin, antitümör ve antiapoptotik aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiğini kolon dokusunda bulunan kanser hücrelerini inhibe ettiği bildirilmiştir (Zhu vd., 2017).

Elde edilen veriler doğrultusunda, bu bitkinin antitümöral etkisi literatür kapsamında cins ya da tür bazında karşılaştırılamayıp yalnızca antiproliferasyon yönüyle değerlendirildi. Çalışmamızda, MeOH özütünün yalnızca HT-29 hücrelerinde, EtOAc özütünün ise CRL-2923, HT-29 ve HeLa hücrelerinde doza bağlı hafif inhibisyon etki gösterdiği bulundu. Çalışmada bu ailenin içerisinde bulunan diğer türlerin aksine antitümör açısından önemli bir aktivite sergilemediği sonucuna varıldı.

Avrupa’da *Veronica* türlerinin geleneksel tedavi yöntemleri arasında yer aldığı, çeşitli hastalıklarda (idrara söktürücü, balgam söktürücü, yara iyileşmesi, solunum yolu rahatsızlıkları) kullanıldığı bildirilmiştir (Harput vd., 2002; Baytop, 1984). Bu çalışmada *Veronica sp* özütlerinin antikarsinom etkileri araştırılarak, sitotoksik etkileri literatür ile karşılaştırıldı. Harput ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Veronica*’ya ait 5 tür olan *V. cymbalaria*, *V. hederifolia*, *V. pectinata* var. *glandulosa*, *V. persica* ve *V. polita* türlerinin KB (insan epidermoid karsinoması) ve B16 (fare melanomu) hücreleri üzerindeki etkilerini incelemişler, *V. cymbalaria* dışındaki *Veronica* türlerinin hücreler üzerinde sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Harput vd., 2002). Teng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *V. sibirica*’dan elde ettikleri bileşikler SK-N-SH (beyin) ve BEL-7402 (endoservikal adenokarsinom) hücre hatları üzerindeki inhibitör etkilerini test etmişler, *V. sibirica*’nın anti-tümör etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (Teng vd., 2008). Bu çalışmada yer alan *Veronica sp* özütlerinin, Teng ve arkadaşlarının bildirisinin aksine, rahim kanserleri olan CRL-2923 (endometrium) ve HeLa (serviks) adenokarsinomlarında sitotoksik bir etki gözlenmedi. Aksine, EtOAc özütü CRL-2923 hücrelerinde mitojenik etkiye sebep oldu. Yine *Veronica* cinsine ait olan *V. anagallis aquatica*, *V. persica* ve *V. thymoides* subsp. *pseudocinerea* ile yapılan bir çalışmada, Hep-2 (insan larinks epidermoid karsinomu), RD (insan rabdomyosarkomu), L20B (transgenik murin L - hücreleri) kanser ve Vero (Afrika yeşil maymun böbrek epitel hücresi) normal hücreler üzerindeki sitotoksik aktivitelerini araştırmışlar, kanser hücre hatlarında hem sitostatik hem de sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Saracoglu ve Harput, 2012). Bulgularda, her iki özütün normal hücrede etkisinin olmadığı, MeOH özütünün HT-29 hücrelerinde hafif bir inhibisyona neden olduğu saptandı. Sonuçların litertürlerden farklı olmasının en önemli sebeplerinden bir tanesi çalışmamızda özütler bileşiklerine ayrılarak değil, total özüt olarak hücre hatları üzerinde test edilmesidir. Diğer bir sebep ise, hücre hatlarına karşı özüt ya da bileşikler

seçici etki gösterebilmekte, bu durum inhibisyon etkisinde farklılığa sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Scrophularia türleri yüzyıllar boyunca tıbbi bitki olarak olarak kullanıldığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Lewenhofer vd., 2018). Ayrıca son dönemlerde bu türlerin çeşitli özütleri kullanılarak anti-kanser aktiviteleri hem *in vitro* hem de *in vivo* alışmalarla sunulmuştur (Lewenhofer vd., 2018; Baradaran vd., 2017). Giessrigl ve arkadaşları, *S. floribunda*, *S. lucida*, *S. peregrina*, *S. pinardii* ve *S. libanotica subsp. libanotica var. mesogitana* türlerinin HL-60 (Akut promyelositik lösemi) hücrelerindeki anti-kanser aktivitesini çalışmışlar, *S. lucida* MeOH ztnn umut verici bir antineoplastik etki sergilediğini göstermişlerdir (Giessrigl vd., 2012). *S. striata* etanol özütünün normal hücre Periferik Kan Mononükleer Hücre’de (P Lewenhofer vd., BMC) toksik etkisi olmaz iken, Jurkat hücrelerinde doza bağlı inhibisyon gösterdiğini bulmuşlardır (Azadmehr vd., 2013). Bu çalışmada daha önceden anti-kanser etkisi bildirilmeyen *S.scopolii* ztlerinin sitotoksik etkileri araştırıldı. MeOH ztnn 800-400 µg/mL konsantrasyonda bütün hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterdiği, alt dozlarda ise inhibisyon etkinin sonlandığı bulundu. ztn tüm hücreler üzerinde doza bağımlı bir etki göstermesi, Azadmehr ve arkadaşları tarafından bildirilen büyüme inhibisyon sonuçlarıyla benzerlik taşımaktadır. Yine Azadmehr ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, MCF-7 hücreleri üzerinde *S. variega* etanol özütünün hafif sitotoksitesinin olduğunu rapor etmişlerdir (Azadmehr vd., 2015). Bu alışmada *S.scopolii* EtOAc ztnn A549, CRL-2923 ve HeLa hücrelerinde çok hafif inhibisyon etkisi olup, Azadmehr ve arkadaşlarının sundukları çalışma ile antitümöral yönüyle uyumlu bulunmuştur.

Ülkemizde zengin bir floraya sahip *Helichrysum* türleri, tıbbi açıdan binlerce yıldır halk arasında kullanılmıştır (Eroęlu vd., 2009). Literatür araştırmaları, *Helichrysum* türlerinin içeriğinde bulunan biyoaktif bileşenlerinin potansiyel anti-kanser aktivitesi için önemli bir kaynak olabileceğini öne sürmektedir (Yagura vd., 2008; Kucukoglu vd., 2006). Lourens ve arkadaşları, 35 farklı *Helichrysum* türlerine ait yaprak, kök veya çiçeklerinden elde edilen metanol:klororoform (1:1) ztlerini dönüştürülmüş insan böbrek epitel hücreleri (Graham) ve kanser hücreleri olan MCF-7 ve SF-268 (glioblastoma) hücrelerinde sitotoksik aktivitelerini araştırmışlar türler içerindeki 7 özütün Graham ve MCF-7 hücrelerinde sitotoksik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Lourens vd., 2011). Matić ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir

çalışmada, *H. zivojinii* çiçeğinin hekzan, diklorometan, EtOAc, bütanol ve MeOH özütlerini hazırlayarak HeLa, MDA-MB-231, Fem-x (insan melanom) ve K562 (lösemi) kanser hücrelerindeki antitümöral etkisini araştırmışlar, özütlerin doza bağlı sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Matić vd., 2013). Staver ve arkadaşları, *H. italicum*'un yaprak ve çiçek özütlerini HeLa, MCF-7, SW620 (kolorektal adenokarsinom), CFPAC-1 (pankreas adenokarsinom) and MIA PaCa-2 (pankreas karsinom) kanser hücre hatları üzerinde anti-kanser etkilerini araştırmışlar, doğal bir ajan olabileceğini bildirmişlerdir (Staver vd., 2018). Bu çalışmada önceden anti-kanser etkisi bildirilmeyen *H. armenium*'un çiçek MeOH ve EtOAc özütlerinin hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri test edilerek belirlendi. Bu çalışma kapsamında Staver ve arkadaşlarınınkinden farklı bir kolorektal kanser hücre hattı olan HT-29 kullanıldı. Her iki özütün 200 µg/mL normal hücrede etkisi yok iken, HT-29 hücrelerinde MeOH özütünde %58,44, EtOAc özütünde %50,63 oranlarında inhibisyon etkinin olduğu saptandı. Bulgulara göre özütlerin diğer kanser hücrelerindeki inhibisyon etkileri karşılaştırıldığında HT-29 hücreleri üzerinde seçici bir etki gösterdiği sonucuna varıldı. Doğal bir ajan olabileceği yönüyle bulunan sonuçlar Staver ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzerlik göstermiştir. Çalışmalarda normal hücrelerde az ya da hiç kanser hücrelerinde %50 ve üzerinde inhibisyon etkisinin olması beklenen ve önemsenen bir durumdur. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, iki özütün 400 µg/mL dozunda hem Matić ve arkadaşlarının hem de Staver ve arkadaşlarının gösterdikleri gibi HeLa hücrelerinde ve farklı bir rahim kanseri olan CRL-2923 hücrelerinde inhibisyon etkisine sahip oldukları bulundu, ancak aynı dozda ARPE-19 hücrelerinde MeOH özütünün %22,7, EtOAc özütünün ise %50'nin üzerinde bir hücre ölümüne neden olduğu tespit edildi. Çalışmadan farklı olarak, literatürde çoğunlukla *Helichrysum* türlerinin biyolojik aktiviteleri araştırılırken esansiyel yağları elde edilerek ya da farklı çözücüler kullanarak hücreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu farklılıktan dolayı elde edilen verilerde, özütün HT-29 hücrelerindeki en etkili dozu yüksek değerde (200 µg/mL) bulunmuştur.

Crocus cinsinin içinde yer alan *C. sativus* L. aromatik ve tıbbi yönüyle en çok bilinen bir türdür (Hoshyar ve Mollaei, 2017). Biyoaktiflik yönüyle araştırılan bu türün antikarsinojenik aktivitesinin 1990 yılında bildirildiği ve araştırmalara hala devam edildiği bilinmektedir (Salomi vd., 1991). Yapılan farklı çalışmalarda *C. sativus* L.'nin stigmasından elde edilen bileşikler HL60 (Ben Salem vd., 2016; Sun vd., 2013), MCF-7 (Fanayi vd., 2016), HeLa (Escibano vd., 1996), HN5 (kafa ve boyun) (Vazifedan vd.,

2017), A549, SPC-A1 (akciğer) (Chen vd., 2010), HCT116 (Amin vd., 2015), SW480 (Aung vd., 2007) ve PC3 (D'Alessandro vd., 2013) kanser hücreleri üzerinde etkisi test edilmiş, araştırmacılar içeriğinde bulunan fitokimyasallarının önemli bir kemopreventif ajan olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda *Crocus sp*'nin yukarıdaki çalışmalarda söz edildiği gibi bileşenlerine ayrılmadan anti-kanser aktivitesi araştırıldı. MeOH özütü, en yüksek inhibisyon etkisini normal hücrelerde gösterdiği, ardından HeLa hücrelerinde olduğu fark edildi. MeOH özüt sonuçlarının sitotoksik olduğu kanaatine varıldı. EtOAc özütünde ise MeOH özütünün aksine normal hücrelerde etkisi olmaksızın HeLa hücrelerinde çok hafif bit etkisinin olduğu anlaşıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile mukayese edildiğinde özütlerin antiproliferasyon yönüyle güçlü bir aday olamayacağı sonucuna varıldı.

Son olarak bu çalışmada antiproliferasyon yönüyle önemli olduğu düşünülen ve diğer türlere göre daha ayrıntılı çalışılan *O. balansae*'nin antitümöral aktivitesi çalışılmış olup kaynaklarda bu türe ait anti-kanser araştırmalarına rastlanmamıştır. Ornithogalum ile yaptığımız literatür taramalarında çoğunlukla *O. saundersae* soğanları ile çalışıldığı, anti-kanser araştırmaları 1992'lerden günümüze kadar geldiği görülmüştür (Boyd vd., 1992). Uluslararası kanser enstitüsü (NCI), *O. saundersae* soğanlarından elde edilen bir bileşik olan ve literatürde sıkça adı geçen OSW-1'i (kolestan saponin ailesinin bir üyesi) 60 hücre hattında test ederek, pozitif kontrol olarak kullanılan ve aynı zamanda kemopreventif bir ilaç olan sisplatin'e göre 10-100 kat daha fazla potansiyel anti-kanser aktivitesi gösterdiğini raporlamışlardır (Boyd vd., 1992). Farklı bir araştırmada yine aynı bileşiğin AGS (mide), 7404 (böbrek) ve MCF-7 kanser hücreleri üzerindeki inhibisyon etkilerini göstermişlerdir (Deng vd., 2004). Mimaki ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada ise *O. saundersae* soğanlarından elde edilen 5 kolestan glikozit bileşiklerini anti-kanser etkilerini *in vivo* ve *in vitro* ortamda test edilip sitostatik etkilerinden bahsetmişlerdir (Mimaki vd., 1997). Chen ve arkadaşları, *O. caudatum* Ait'den elde edilen polisakkarit fraksiyonlarını hem *in vivo* sarkom 180 tümör hücrelerine karşı antitümör aktivite gösterdiğini hem de *in vitro* K562 lösemi hücrelerine önemli derecede antiproliferasyon etkilerinin bulunduğunu bildirmişlerdir (Chen vd., 2010). Farklı bir çalışmada *O. caudatum* Ait'in soğanlarından elde edilen ve bir steroidal glikozit olan OSW-1'i kullanarak, *in vitro* kolon kanseri hücre hatları olan SW480 ve LoVo üzerindeki inhibisyonunu, *in vivo* olarak test edilip bileşiğin kolon kanser tedavisinde potansiyel bir ilaç olabileceğini

rapor etmişlerdir (Zhang vd., 2017). Koyuncu ve arkadaşları, farklı bir tür olan *O. narbonense* L. sürgünlerinden elde ettikleri total metanol özütünün, HEK-293 (normal embriyonik böbrek) hücrelerinde hafif etki gösterirken DLD-1 (kolon), ECC-1 (endometrium) kanser hücre hatlarında yüksek sitotoksik etkilerinin olduğunu bulmuşlardır (Koyuncu vd., 2018).

Çalışmada *O. balansae*'nin çiçek ve soğanlarından elde edilen MeOH ve EtOAc özütlerinin normal ve kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirildi ve anti-tümoral özellikleri ilk kez bu çalışma ile bildirildi. Bulgularda *O. balansae*'nin çiçeklerinden elde edilen MeOH ve EtOAc özütlerinin A549 hücrelerinde IC₅₀ değerleri sırasıyla 1,5 , 2,2 µg/mL, soğanlarından elde edilen MeOH ve EtOAc özütlerinde ise sırasıyla 1,8 ve <1,56 µg/mL olarak hesaplandı. Çiçek MeOH/EtOAc ve soğan MeOH/EtOAc özütlerinin ARPE-19 hücrelerinde sırasıyla 22,5 , 25, 14 ve 12,5 µg/mL IC₅₀ değerlerini oluşturduğu saptandı. NCI tarafından potansiyel anti-kanser ilaç adayı olabilecek bitki özütleri için IC₅₀ değerlerini ≤20 µg/mL olarak bildirmiştir (Jacobo-Herrera vd., 2016). Çalışmada elde edilen IC₅₀ değerleri özellikle A549 hücre hattı için bu değerlerin çok altında hesaplandığından, bu değerler *O. balansae* özütlerinin anti-neoplastik özelliklerinin olabileceğini göstermiştir.

O. balansae'nin çiçek ve soğan MeOH, EtOAc özütlerinin selektivite indeksleri (SI) A549 hücre hattı için sırasıyla 15, 11,4 , 7,8 ve 8 olarak hesaplandı. Literatür taramaları, SI'in 3 ve üzeri bir değer olarak saptanır ise bunun anti-tümöral açıdan önemli olabileceğini ve üzerinde durulması gerekliliğini vurgulamıştır (Bézivin vd., 2003). Ayrıca yapılan istatistiksel analizler ≤3,125 µg/mL konsantrasyonlarda ARPE-19 ile kanser hücrelerinden sadece A549 hücre hattı arasında gözlenen farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi (p<0.05). Kaynaklarda bildirilen türler farklı olmasına rağmen özütlerin A549 hücrelerindeki sitotoksikite sonuçlarının inhibisyon yönüyle benzerlik taşıdığı gözlemlendi (Iguchi vd., 2017; Mimaki vd., 1997). Fakat *O. dubium* Hount'dan elde edilen steroidal glikozidin A549 hücre hattı üzerinde büyüme inhibisyonuna neden olmadığı Andriamisaina ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Andriamisaina vd., 2019).

Akciğer kanserinde görülen morbilite ve mortalite artışının ana sebeplerinden biri de metastatik özelliğinin olmasından kaynaklanmaktadır. Metastatik akciğer kanseri yapılan klinik tedavileri hem sınırlamakta hem de lenf bezleri, karaciğer, kemikler, beyin ve adrenal bezlere kolayca yayılabilmektedir (Popper, 2016). Bu çalışmada *O.*

balansae çiçek/soğana ait MeOH/EtOAc özütlerinin diploid ve kanser hücreleri üzerindeki anti-motilite özellikleri *in vitro* koşullarda Wound Healing testi ile araştırılarak gösterildi. ARPE-19 hücrelerinde oluşturulan yarık aralığını hücrelerin hareket ederek 48 saat sonunda kapattığı, buna karşın A549 akciğer kanser hücrelerinde hücrelerin hareketi engellenerek yarık aralığının tamamen kapanmadığı gözlemlendi. Kanser hücrelerinin metastaz basamaklarında hücrelerin proliferasyonu ve motilite durumları yer almaktadır. Bu çalışma içerisinde 4 özütün hücreler üzerindeki antiproliferasyon etkisi MTT testi ile gösterilmiş, Wound Healing yöntemi ile sitotoksikite sonuçlarının örtüştüğü özellikle MeOH çiçek özütünün A549 hücrelerinde daha fazla hücre hareketliliğini engellediği görülmüştür. Hücrenin motilitesi, metastatik hücre göçünde rol oynadığı, akciğer başta olmak üzere prostat, meme, pankreas ve diğer kanser türleriyle ilişkilerinin araştırıldığı bildirilmiştir (Stuelten vd., 2018). Kanser hücrelerinde motiliteyi hedeflemenin önemli bir terapötik seçenek olabileceği, mikro metastaz oluşturmadan önce motilite engellenerek metastatik yükün azaltılabileceği ifade edilmiştir (Paul vd., 2017). Bu durum özüt/özütlerin A549 kanser hücrelerinde potansiyel bir anti-migrasyon adayı olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde *O. balansae* ile ilgili hücre motilite çalışmasına rastlanamadığından dolayı sonuçlar karşılaştırılarak değerlendirilememiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda bitki özütlerinin kanser hücrelerinde yalnızca apoptozise değil, otofaji ya da nekrozda indükleyebileceği bildirilmiştir (Guamán-Ortiz vd., 2017; Khazaei vd., 2017; Özdemir vd., 2017; Wang vd., 2014; Turcotte ve Giaccia, 2010). Bu çalışmada *O. balansae* çiçek/soğan özütlerinin A549 hücrelerindeki inhibisyona neden olan etkinin apoptotik yollar üzerinden yapıp yapmadığını belirleyebilmek için DNA fragmentasyonu; agaroz jel, DAPI boyama ve kaspaz-3 yöntemleri aracılığıyla araştırıldı.

Bazı araştırmacılar, Ornithogalum bitkisinden izole edilen bileşiklerin kanserli hücrelerde, apoptozisi indükleyerek hücre ölümlerinin gerçekleştiğini söylemişlerdir (Iguchi vd., 2019; Asadi vd., 2014). Iguchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise *O. saundersiae*'den elde edilen bileşiğin HL-60 hücreleri üzerinde DNA fragmentasyonuna neden olarak apoptozisi indüklediğini göstermişler, ancak aynı çalışmada kullanılan bileşiğin A549 hücreleri ile ilgili apoptik bir etki bildirmemişlerdir (Iguchi vd., 2017). Bu durum çalışmamızda önemini vurguladığımız *O. balansae* özütlerinin A549 hücrelerinde meydana getirdiği inhibisyonun nedenini araştırmamızda

merak konusu olmuştur. Araştırmamızda kullandığımız jel elektroforez ve DAPI boyama ile yapılan deney sonuçlarımıza göre, özütlerin hem kontrol hemde A549 hücre hatlarında DNA fragmentasyonuna neden olmadığını fakat beklendiği gibi Taksol'ün sadece A549 hücrelerinde DNA fragmentasyonuna neden olduğu gözlemlendi.

Literatürde kanser hücreleri apoptozise uğrarken, erken ya da geç evrelerinde DNA'da oluşabilecek fragmentasyonların görülemeyebileceğinden bahsedilmiştir (Elmore, 2007; Collins vd., 1997). Çalışmamızda, *O. balansae* özütlerinin anti-proliferatif etkilerinin nedenini DNA fragmentasyon yöntemleriyle tespit edilememesinden dolayı, apoptozisin test edebileceğimiz daha spesifik bir yöntem olan Kaspaz-3 aktivite testi kullanılarak gösterilmesi amaçlandı. Kaspaz-3'ün apoptotik yolda anahtar bir protein olarak görev yaptığı iyi bilinmektedir. Sonuçlarımıza göre, *O. balansae* çiçek MeOH özütünün normal ARPE-19 hücrelerinde Kaspaz-3 aktivitesine neden olmadığı, fakat A549 kanser hücrelerinde pozitif kontrol olan Taksol'den daha yüksek bir Kaspaz-3 aktivitesine neden olduğu gösterildi.

5. ÖNERİLER

1. *S. orientalis* MeOH ve EtOAc özütlerinin, A549 hücrelerinde gösterdiği antiproliferasyon aktivitesinden dolayı bileşenlerine ayrılarak akciğer kanser hücre hatları üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak araştırılabilir.
2. *Apium sp* tür düzeyinde tanımlandıktan ve bileşenlerine ayrıldıktan sonra HT-29 ve kolon normal hücre hatlarındaki inhibisyon etkileri çalışılabilir.
3. *Muscari sp* MeOH özütü başlangıç dozunda hem normal hem de A549 hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermişti. Ancak bir alt dozunda, normal hücrede hafif, A549 hücrelerinde ise %41,9 oranında inhibisyona sebep olduğu gözlemlendi. Akciğer kanserine gösterdiği seçici etkisinden dolayı *Muscari sp* tür düzeyinde tanımlanabilir ve ardından tekrar akciğer kanser hücrelerindeki etkisi incelenebilir.
4. *T. praecox*, kimyasal çözücü kullanmadan yalnızca yağı elde edilip tekrar antiproliferasyon aktiviteleri araştırılabilir.
5. *C. sanguineae* EtOAc özütü en fazla etkiyi HeLa hücrelerinde gösterdiği için, içeriğindeki maddeler belirlenip serviks kanser hücreleri üzerindeki etkisi tekrar aydınlatılabilir.
6. *Crocus sp* türleriyle yapılan çalışmalarda çoğunlukla bileşenlerine ayrılıp kemopreventif özellikleri gösterilmiştir. Bu yüzden sonraki çalışmalarda bu türün içeriği aydınlatılıp, antineoplastik etkileri araştırılabilir.
7. *O. balansae* çiçek/soğan özütlerinin kullanıldığı anti-kanser çalışmalarına literatürde rastlanılmadığından ve düşük dozda A549 hücrelerine gösterdiği antiproliferasyon aktivitesinden dolayı bu çalışmada oldukça önemsenmiş ve ilk çalışma özelliğini taşımıştır. Bu bitkinin hem çiçek hem de soğan kısımlarının bileşenleri çalışılarak içerikleri gösterilebilir. Ayrıca, *O. balansae* çiçek/soğan özütlerinin farklı akciğer kanser ve normal hücre hatları üzerindeki etkileri araştırılarak *in vivo* çalışmalar gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

- Afoulous, S., Ferhout, H., Raelison, E.G., Valentin, A., Moukarzel, B., Couderc, F., Bouajila, J. (2011). Helichrysum gymnocephalum essential oil: chemical composition and cytotoxic, antimalarial and antioxidant activities, attribution of the activity origin by correlations. *Molecules*, 16, 8273-8291.
- Ahmad, R., Ahmad, N., Naqvi, A.A., Shehzad, A., Al-Ghamdi, M.S. (2016). Role of traditional Islamic and Arabic plants in cancer therapy. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(2), 195-204.
- Aiyegoro, O.A., Okoh, A.I., (2010). Preliminary phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of the aqueous extract of Helichrysum longifolium DC. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10(21), 1-8.
- Akgül, A. (1993). Baharat Bilimi ve Teknolojisi, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları, 15, 101-104.
- AL-Jumaily, R.M.Kh. (2010). Evaluation of anticancer activities of crude extracts of Apium graveolens L. seeds in two cell lines, RD and L20B in vitro. *Iraqi Journal of Cancer and Medical Genetics*, 3(2), 18-23.
- Al-Menhali, A., Al-Rumaihi, A., Al-Mohammed, H., Al-Mazrooey, H., Al-Shamlan, M., AlJassim, M., Al-Korbi, N., Eid, A.H. (2015). *Thymus vulgaris* (Thyme) inhibits proliferation, adhesion, migration, and invasion of human colorectal cancer cell. *Journal of Medicinal Food*, 18(1), 54-9. [https://doi: 10.1089/jmf.2013.3121](https://doi.org/10.1089/jmf.2013.3121).
- Alonso-Castro, A.J., Villarreal, M.L., Salazar-Olivo, L.A., Gomez-Sanchez, M., Dominguez, F., Garcia-Carranca, A. (2011). Mexican medicinal plants used for cancer treatment: pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 133, 945-972.
- Amaral, R.G., Santos, S.A., Andrade, L.N., Patrícia Severino, P., Carvalho, A.A. (2019). Natural products as treatment against cancer: a historical and current vision. *Clinic in Oncology*, 4, 1562.
- Amin, A., Bajbouj, K., Koch, A., Gandesiri, M., Schneider-Stock, R. (2015). Defective autophagosome formation in p53-null colorectal cancer reinforces crocin-induced apoptosis. *Intational Journal of Molecular Sciences*, 9;16(1), 1544-61. doi: 10.3390/ijms16011544.
- Amin, A.R.M.R., Kucuk, O., Khuri, F.R., Shin, D.M. (2009). Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 2712-2725.
- Andriamisaina, N., Mitaine-Offer, A.C., Miyamoto, T., Tanaka, C., Pululat, T., Lirussi, F., Lacaille-Dubois, M.A. (2019). Steroidal glycosides from Ornithogalum dubitum houtt. *Phytochemistry*, 160, 78-84.

- Ardeshiry, L.A., Rezaie-Tavirani, M., Mortazavi, S.A., Barzegar, M., Moghadamnia, S.H., Rezaee, M.B. (2010). Study of anti cancer property of *Scrophularia striata* extract on the human astrocytoma cell line (1321). *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 9(4), 403-410.
- Asadi, H., Orangi, M., Shanehbandi, D., Babaloo, Z., Delazar, A., Mohammadnejad, L., Zare Shahneh, F., Valiyari, S., Baradaran B. (2014). Methanolic fractions of *ornithogalum cuspidatum* induce apoptosis in pc-3 prostate cancer cell line and wehi-164 fibrosarcoma cancer cell line. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(Suppl 1), 455-8. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.067>.
- Ashkenazi, A., Dixit, V.M. (1998). Death receptors: signaling and modulation. *Science*, 281(5381), 1305-8. <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1305>.
- Aslan, M., Deliorman, Orhan D., Orhan, N., Sezik, E., Yesilada, E. (2007). In vivo antidiabetic and antioxidant potential of *Helichrysum plicatum ssp. plicatum* capitulums in streptozotocin-induced-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 54–59.
- Aung, H.H., Wang, C.Z., Ni, M., A. Fishbein, A., Mehendale, S.R., Xie, J.T., Shoyama, A.Y., Yuan, C.S. (2007). Crocin from *crocus sativus* possesses significant anti-proliferation effects on human colorectal cancer cells. *Experimental Oncology*, 29(3), 175-180.
- Aung, T.N., Qu, Z., Kortschak, R.D., Adelson, D.L. (2017). Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 656. <https://doi.org/10.3390/ijms18030656>.
- Aytin, E. (2013). Edirne’de yayılış gösteren Myosotis L. (Boraginaceae) türleri üzerinde morfolojik, korolojik ve anatomik araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, Türkiye, 127 s.
- Ayvaz Col, M. (2015). Antioxidant activity of *Trachystemon orientalis* (L.) G. Don (Borage) grown and eaten as food in Ordu, Turkey. *Herba Polonica*, 61(4), 40-51.
- Azadmehr, A., Hajiaghaee, R., Baradaran, B., Haghdooost-Yazdi, H., 2015. Apoptosis cell death effect of *Scrophularia variegata* on breast cancer cells via mitochondrial intrinsic pathway. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(3), 443-6.
- Azadmehr, A., Hajiaghaee, R., Mazandarani, M. (2013). Induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest by *Scrophularia striata* in a human leukaemia cell line. *Cell Proliferation*, 46(6), 637–643. <https://doi.org/10.1111/cpr.12074>.
- Baykal, G. (2013). Kızılcığın (*Cornus mas* L.) toplam antioksidan aktivitesine ve toplam fenolik madde miktarına abiyotik elisitörlerin etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, 124 s.
- Baradaran, P. C., Mohammadi, A., Mansoori, B., Baradaran, S. C., Baradaran, B. (2017). Growth inhibitory effect of *Scrophularia oxysepala* extract on mouse mammary

carcinoma 4T1 cells in vitro and in vivo systems. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 85, 718-724. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.086>.

Baytop, T. (1984). Türkiye’de Bitkilerle Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, 3255, Eczacılık Fakültesi No. 40, Baskı 1, 235 s., İstanbul.

Baytop, T., (1994). Türkçe bitki adları sözlüğü, Atatürk kültür dil ve tarih yüksek kurumu, Türk dil kurumu yayınları, No: 578. Baskı 1, 512 s., Ankara.

Baytop, T. (1997). Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, No:578, Baskı 1, 512 s., Ankara.

Baytop, T. (1999). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. Nobel Tıp Kitapevleri, Baskı 2, 480 s., İstanbul.

Beara, I., Zivkovic, J., Lesjak, M., Ristic, J., Savikin, J.K., Maksimovic, Z., Jankovic, T. (2015). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of three Veronica species. *Industrial Crops and Products*, 63, 276-280.

Bézivin, C.S., Tomasi, F., Lohezic-Le, D., Boustie, J. (2003). Cytotoxic activity of some lichen extracts on murine and human cancer cell lines. *Phytomedicine*, 10, 499-503.

Ben Salem, I., Boussabbeh, M., Kantaoui, H., Bacha, H., Abid-Essefi S., 2016. Crocin, the main active saffron constituent, mitigates dichlorvos-induced oxidative stress and apoptosis in HCT-116 cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 82, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.063>.

Bhandari, P.R., (2015). Crocus sativus L. (saffron) for cancer chemoprevention: A mini review. *Journal of Traditional Complementary Medicine*, 28;5(2), 81-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.009>.

Boehm, J.S., Hahn, W.C. (2005). Understanding transformation: progress and gaps. *Current Opinion in Genetics and Development*, 15(1), 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2004.11.003>.

Bortner, C.D., Oldenburg, N.B., Cidlowski, J.A. (1995). The role of DNA fragmentation in apoptosis. *Trends in Cell Biology*, 5, 21-6.

Boyd, M. R., Paull, K. D., Rubinstein, L.R. (1992). Cytotoxic Anticancer Drugs: Models and Concepts for Drug Discovery and Development. Kluwer Academic Publishers, 409 s., ISBN-10 : 0792316290, 11-34.

Brahmi, N., Scognamiglio, M., Pacifico, S., Mekhoukhe, A., Madani, K., Fiorentino, A., Monaco, P. (2015). ¹H NMR based metabolic profiling of eleven Algerian aromatic plants and evaluation of their antioxidant and cytotoxic properties. *Food Research International*, 76, 334-341.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

Brown, J.M., Attardi, L.D. (2005). The role of apoptosis in cancer development and treatment response. *Nature Reviews: Cancer*, 5(3), 231–7.

Brown, S., Heinisch, I., Ross, E., Shaw, K., Buckley, C.D., Savill, J. (2002). Apoptosis disables CD31 mediated cell detachment from phagocytes promoting binding and engulfment. *Nature*, 418, 200-203.

Bruneton, J. (1993). Pharmacognosy, phytochemistry medicinal plants. Lavoisier publisher, Baskı 2, 1136 s., 771-777.

Caparelli, K. F., Peruzzi, L., Cesca, G. (2006). A comparative analysis of embryo sac development in three closely-related *Gagea* species (Liliaceae), with some considerations on their reproductive strategies. *Plant Biosystems*, 140(2), 115-122.

Casacchia, T., Sofo, A., Casaburi, I., Marrelli, M., Conforti, F., Statti, G.A. (2017). Antioxidant, enzyme-inhibitory and antitumor activity of the wild dietary plant *Muscari comosum* (L.) Mill. *International Journal of Plant Biology*, 8, 6895. <https://doi.org/10.4081/pb.2017.6895>.

Ceramella, J., Loizzo, M.R., Iacopetta, D., Bonesi, M., Sicari, V., Pellicanò, T.M., Saturnino, C., Malzert-Fréon, A., Tundis, R., Sinicropi, M.S. (2019). *Anchusa azurea* Mill. (Boraginaceae) aerial parts methanol extract interfering with cytoskeleton organization induces programmed cancer cells death. *Food Function*, 10, 4280-4290. <https://doi.org/10.1039/C9FO00582J>.

Chalcat, J. C., Özcan, M. M. (2006). Composition of the essential oil of *Helichrysum chasmolycicum* growing wild in Turkey. *Journal of Medicinal Food*, 9(2), 287-289.

Chandra, S., Rawat, D.S. (2015). Medicinal plants of the family Caryophyllaceae: a review of ethno-medicinal uses and pharmacological properties. *Integrative Medicine Research*, 4(3), 123-131.

Chang, C.C., Hsu, H.F., Huang, K.H., Wu, J.M., Kuo, S.M., Ling, X.H., Houn, J.Y. (2014). Anti-proliferative effects of *Sigesbeckia orientalis* ethanol extract on human endometrial RL-95 cancer cells. *Molecules*, 19, 19980-19994. <https://doi.org/10.3390/molecules191219980>.

Chang, C.C., Ling, X.H., Hsu, H.F., Wu, J.M., Wang, C.P., Yang, J.F., Fang, L.W., Houn, J.Y. (2016). *Sigesbeckia orientalis* extract inhibits tgf 1-induced migration and invasion of endometrial cancer cells. *Molecules*, 21, 1021, <https://doi.org/10.3390/molecules21081021>.

Che, E., Gao, Y., Wan, L., Zhang, Y., Han, N., Bai, J., Li, J., Sha, Z., Wang, S. (2015). Paclitaxel/gelatin coated magnetic mesoporous silica nanoparticles: Preparation and antitumor efficacy in vivo. *Microporous and Mesoporous Materials*, 204, 226-234. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2014.11.013>.

- Chen, R., Meng, F., Liu, Z., Chen, R., Zhang, M. (2010). Antitumor activities of different fractions of polysaccharide purified from *Ornithogalum caudatum* Ait. *Carbohydrate Polymers*, 80(3), 845-851.
- Chen, Y., Yang, T., Huang, J., Tian, X., Zhao, C., Cai, L., Feng, L., Zhang, Hao. (2010). Comparative evaluation of the antioxidant capacity of crocetin and crocin in vivo. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 26, 248-251.
- Collins, J.A., Schandi, C.A., Young, K.K., Vesely, J., Willingham, M.C. (1997). Major DNA fragmentation is a late event in apoptosis. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 45(7), 923-34.
- Cragg, G.M., Newman, D.J. (2005). Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 100, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.011>.
- Croce, C.M. (2008). Oncogenes and cancer. *The New England Journal of Medicine*, 385, 503- 511.
- D'Alessandro, A.M., Mancini, A., Lizzi, A.R., De Simone, A., Marroccella, C.E., Gravina, G.L., Tatone, C., Festuccia, C. (2013). Crocus sativus stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer. *Nutrition and Cancer*, 65(6), 930-42. <https://doi:10.1080/01635581.2013.767368>.
- Dai, S.X., Li, W.X., Han, F.F., Guo, Y.C., Zheng, J.J., Liu, J.Q., Wang, Q., Gao, Y.D., Li, G.H., Jing-Fei Huang, J.F. (2016). In silico identification of anti-cancer compounds and plants from traditional Chinese medicine database. *Scientific Reports*, 6, 25462. <https://doi:10.1038/srep25462>.
- Davis, P. H. (1984). Flora of Turkey and the east Aegean Islands. Edinburg: University Press, Vol 8, 67-327.
- Demirci, S. (2014). Hyacinthaceae familyası (Kahramanmaraş) üzerinde farmasötik botanik araştırmalar, doktora tezi. İstanbul Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Farmasötik Botanik Anabilim Dalı.
- Demirtürk, Y., 1990. Tıbbi Bitkilerimizin Değerlendirilmesi. Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı Dergisi, 53, 12-16.
- Deng, L., Wu, H., Yu, B., Jiang, M., Wu, J. (2004). Synthesis of OSW-1 analogs with modified side chains and their antitumor activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14, 2781-2785.
- Devi, S.A., Ganjewala, D. (2009). Antimicrobial activity of Acorus calamus (L.) rhizome and leaf extract. *Acta Biologica Szegediensis*, 53(1), 45-49.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495-516.

- Eksi, S., Ejder, N., Yılmaz, F., Ertürk, A., Sandallı, C. (2016). PaCaHa inhibits proliferation of human cancer cells in vitro. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 19;46(3), 872-6. <https://doi: 10.3906/sag-1503-142>.
- Eroğlu, H.E., Aksoy, A., Hamzaoglu, E., Budak, Ü., Sevil Albayrak, S. (2009). Cytogenetic effects of nine *Helichrysum* taxa in human lymphocytes culture. *Cytotechnology*, 59(1), 65-72. <https://doi: 10.1007/s10616-009-9193-0>.
- Eroğlu Özkan, E., Demirci Kayıran, S., Taşkın, T., Abudayyak, M. (2018). In vitro antioxidant and cytotoxic activity of *Muscari neglectum* growing in Turkey. *Marmara Pharmacology Journal*, 22 (1), 74-79.
- Ertuğ, F. (2000). An ethnobotanical study in Central Anatolia (Turkey). *Economic Botany*, 54 (2), 155-182.
- Escribano, J., Alonso, G.L., Coca-Prados, M., Fernandez JA. (1996). Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer Letters*, 100 (1-2), 23-30.
- Fanayi, A.R., Changizi, V., Safa, M. (2016). Effect of crocin and doxorubicin / radiation on the breast cancer cell line, Michigan Cancer Foundation-7. *Bioscience Biotechnology Research Communications*, 9(3), 428-434. <https://doi: 10.21786/bbrc/9.3/13>.
- Fernandes-Alnemri, T., Litwack, G., Alnemri, E.S. (1994). CPP32, a novel human apoptotic protein with homology to *Caenorhabditis elegans* cell death protein Ced-3 and mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 269(49), 30761-4.
- Fierascu, R.C., Georgiev, M.I., Ungureanu, C., Avramescu, S.M., Ortan, A., Georgescu, M.I., Sutan, A.N., Zangfirescu, A., ElenaDinu-Pirvu, C., StefanVelescu, B., Anuta, V. (2018). Mitodepressive, antioxidant, antifungal and anti-inflammatory effects of wild-growing Romanian native *Arctium lappa* L. (Asteraceae) and *Veronica persica* Poirlet (Plantaginaceae). *Food and Chemical Toxicology*, 111(2018), 44-52.
- Fisher, De. (1994). Apoptosis In Cancer Therapy: Crossing The Threshold. *Cell*, 78, 539-42.
- Forman, V., Haladová, M., Grančai, D., Ficková, M. (2015). Antiproliferative activities of water infusions from leaves of five *cornus* L. species. *Molecules*, 20(12), 22546-52. <https://doi: 10.3390/molecules201219786>.
- Gao, X., Wei, J., Hong, L., Fan, S., Hu, G., Jia J. (2016). Comparative analysis of chemical composition, anti-inflammatory activity and antitumor activity in essential oils from *Siegesbeckia orientalis*, *S.glabrescens* and *S.pubescens* with an its sequence. *Molecules*, 23(9), pii: E2185. <https://doi: 10.3390/molecules23092185>.
- Gençler Özkan, M.A., Koyuncu, M. (2005). Traditional medicinal plants used in pinarbasi area (Kayseri-Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 63-82.

Giessrigl, B., Yazici, G., Teichmann, M., Kopf, S., Ghassemi, S., Atanasov, A. G., Dirsch, V.M., Grusch, M., Jäger, W., Ozmen, A., Krupitza, G. (2012). Effects of *Scrophularia* extracts on tumor cell proliferation, death and intravasation through lymphoendothelial cell barriers. *International Journal of Oncology*, 40, 2063-2074. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1388>.

Giovanelli, S., De Leo, M., Cervelli, C., Ruffoni, B., Ciccarelli, D., Pistelli, L. (2018). Essential oil composition and volatile profile of seven *Helichrysum* species grown in Italy. *Chemistry and Biodiversity*, 15(5), 1-19.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration. (2019). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A Systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology*, 5(12), 1749-1768. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>.

Govind, P. (2011). Some important anticancer herbs: a review. *International Research Journal of Pharmacy*, 2(7), 45-52.

Gözdenur, G. (2013). Bazı gagea türlerinin karyolojisi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, 61 s.

Greenwell, M., Rahman, P.K.S.M. (2015). Medicinal plants: Their use in anticancer treatment. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1;6(10), 4103-4112. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(10\).4103-12](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(10).4103-12).

Guamán-Ortiz, L.M., Orellana, M.I.R., Ratovitski, E.A. (2017). Natural compounds as modulators of non-apoptotic cell death in cancer cells. *Current Genomics*, 18(2), 132-155. <https://doi.org/10.2174/1389202917666160803150639>.

Hamed, A.R., Abdel-Azim, N.S., Shams, K.A., Faiza M. Hammouda, F.M. (2019). Targeting multidrug resistance in cancer by natural chemosensitizers. *Bulletin of the National Research Centre*, 43, 8. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0043-8>

Hanahan, D., Folkman, J. (1996). Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 86(3), 353-364.

Harput, U.S., Saracoglu, I., Inoue, M., Ogihara, Y. (2002). Anti-inflammatory and cytotoxic activities of five *Veronica* species. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(4), 483-6.

Hoshyar, R., Mollaei, H. (2017). A comprehensive review on anticancer mechanisms of the main carotenoid of saffron, crocin. *Journal of Pharmacology*, 69(11), 1419-1427. <https://doi.org/10.1111/jphp.12776>.

Holler, N., Zaru, R., Micheau, O., Thome, M., Attinger, A., Valitutti, S., Bodmer, J.L., Schneider, P., Seed, B., Tschopp, J. (2000). Fas triggers an alternative, caspase-8 independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nature*, 1(6), 489-495.

- Hosseini, F.S., Karimabad, M.N., Hajizadeh, M.R., Alireza Khoshdel, A., Falahati-Pour, S.K., Mirzaei, M.R., Mirmohamadi, S.M., Mehdi Mahmoodi, M. (2019). Evaluating of induction of apoptosis by cornus mass L. extract in the gastric carcinoma cell line (AGS). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(1), 123-130.
- Huang, C.Y., Da-Tong Ju, D.T., Chang, C.F., Reddy, P.M., Bharath Kumar Velmurugan, B.K. (2017). A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *Biomedicine*, 7(4), 12-23.
- Hwang, W., Park, E., Jang C.H., Han, S.W., Oh, G.J., Kim, N.S., Kim, H.M. (2001). Inhibitory effect of immunoglobulin E production by Jin-deuk-chal (*Siegesbeckia orientalis*). *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 23(4), 555-563.
- Ignjatovic, D., Zivkovic, J., Tovilovic, G., Savikin, K., Tomic, M., Maksimovic, Z., Jankovic, T. (2015). Evaluation of angiogenic and neuroprotective potential of different extracts from three *Veronica* species. *Frontiers in Life Science*, 8, 107-116.
- Iguchi, T., Kuroda, M., Naito, R., Watanabe, T., Matsuo, Y., Yokosuka, A., Mimaki, Y. (2017). Structural characterization of cholestane rhamnosides from *ornithogalum saundersiae* bulbs and their cytotoxic activity against cultured tumor cells. *Molecules*, 22(8), 1243.
- Iguchi, T., Kuroda, M., Naito, R., Watanabe, T., Matsuo, Y., Yokosuka, A., Mimaki, Y. (2019). Cholestane glycosides from *Ornithogalum saundersiae* bulbs and the induction of apoptosis in HL-60 cells by OSW-1 through a mitochondrial-independent signaling pathway. *Journal of Natural Medicines*, 73, 131-145.
- Iqbal, J., Abbasi, B.A., Mahmood, T., Kanwal, S., Ali, B., Shah, S.A., Ali Talha Khalil, A.T. (2017). Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(12), 1129-1150.
- Jacobo-Herrera, N.J., Jacobo-Herrera, F.E., Zentella-Dehesa, A., Andrade-Cetto, A., Heinrich, M., Pérez-Plasencia, C. (2016). Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 391-402.
- Juránek, I., Suchý, V., Stará, D., Materova, I., Grancaiová, Z. (1993). Antioxidative activity of homoisoflavonoids from *Muscari racemosum* and *Dracena cinnabari*. *Die Pharmazie*, 48(4), 310-311.
- Kaefer, C.M., Milner, J.A. (2008). The role of herbs and spices in cancer prevention. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19, 347-361. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.11.003>.
- Karagöz, A., Cevahir, G., Özcan, T., Sadıkoğlu, N., Yentür, S., Kuru, A. (2004). Bazı yüksek bitkilerden hazırlanan sulu ekstraktların antiviral aktivite potansiyellerinin değerlendirilmesi. *14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı*, Eskişehir, 1-4 Ocak, 29-31.

Kaya, A.A., Üçüncü, O., İlter, Ş.M., Baltacı, C., Öztürk, S. (2017). Chemical composition and bioactive of the essential oil of *Rhinanthus angustifolius* subsp. *grandiflorus*. *Bulgarian Chemical Communication*, 49(4), 923-927.

Kaya, C., Çalışkan, Y., Yönden, Z. (2012). Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 3(11), 26-37.

Khan, T., Ali, M., Khan, A., Nisar, P., Jan, S.A., Afridi, S., Shinwari, Z.K. (2020). Anticancer Plants: A review of the active phytochemicals, applications in animal models, and regulatory aspects. *Biomolecules*, 10(1), 47.

Khazaei, S., Hamid, R.A., Ramachandran, V., Esa, N.M., Pandurangan, A.K., Danazadeh, F., Ismail, P. (2017). Cytotoxicity and proapoptotic effects of *Allium atrovioleaceum* flower extract by modulating cell cycle arrest and caspase-dependent and p53-independent pathway in breast cancer cell lines. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1468957. [https://doi: 10.1155/2017/1468957](https://doi.org/10.1155/2017/1468957).

Klug, W.S., Cummings, M.R., Spencer, C.A., Palladino, M.A. (2014). Concept of genetics. Pearson Education Limited, 10th edition.

Kooti, W., Servatyari, K., Behzadifar, M., Asadi-Samani, M., Sadeghi, F., Nouri, B., Marzouni, H.Z. (2017). Effective medicinal plant in cancer treatment, part 2: review study. *Journal of Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 22(4), 982–995.

Koyuncu, I., Gönel, A., Akdağ, A., Yilmaz, M.A. (2018). Identification of phenolic compounds, antioxidant activity and anti-cancer effects of the extract obtained from the shoots of *Ornithogalum narbonne* L. *Cellular and Molecular Biology*, 64, 75-83.

Köken, T., Koca, B., Özkurt, M., Erkasap, N., Kuş, G., Karalar, M. (2016). *Apium graveolens* extract inhibits cell proliferation and expression of vascular endothelial growth factor and induces apoptosis in the human prostatic carcinoma cell line LNCaP. *Journal of Medicinal Food*, 19(12), 1166-1171.

Kubatka, P., Uramova, S., Kello, M., Kajo, K., Samec, M., Jasek, K., Vybohova, D., Liskova, A., Mojzis, J., Adamkov, M., Zubor, P., Smejkal, K., Svajdlenka, E., Solar, P., Samuel, S.M., Zulli, A., Kassayova, M., Lasabova, Z., Kwon, T.K., Pec, M., Danko, J., Dietrich Büsselberg, D. (2019). Anticancer activities of *thymus vulgaris* l. in experimental breast carcinoma in vivo and in vitro. *International of Journal Molecular Sciences*, 20(7), 1749. [https://doi: 10.3390/ijms20071749](https://doi.org/10.3390/ijms20071749).

Kubo, S. (1992). Acylated cholestane glycosides from the bulbs of *Ornithogalum saundersiae*. *Phytochemistry*, 31(11), 3969-3973.

Kucukoglu, O., Ozturk, B., Kamataki, T., Topcu, Z. (2006). Inhibitory activities of *Helichrysum taxa* on mammalian type I DNA topoisomerase. *Pharmaceutical Biology*, 44, 189-193. [https://doi: 10.1080/13880200600685972](https://doi.org/10.1080/13880200600685972).

- Küpeli, E., Harput, U.S., Varel, M., Yesilada, E., Saracoglu, I. (2005). Bioassay-guided isolation of iridoid glucosides with antinociceptive and anti-inflammatory activities from *Veronica anagallis-aquatica* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 102, 170–176.
- Lee, H.J., Spandidos, D.A., Tsatsakis, A., Margina, D., Izoto, B.N., Yang, S.H. (2019). Neuroprotective effects of *Scrophularia buergeriana* extract against glutamate-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *International Journal Of Molecular Medicine*, 43, 2144-2152.
- Lee, H.N., Joo, J.H., Oh, J.S., Choi, S.W., Seo, D.W. (2014). Regulatory effects of *Siegesbeckia glabrescens* non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion. *The American Journal of Chinese Medicine*, 42(2), 453-63. [https://doi: 10.1142/S0192415X1450030X](https://doi.org/10.1142/S0192415X1450030X).
- Lewenhofer, V., Schweighofer, L., Ledermüller, T., Eichsteininger, J., Kählig, H., Zehl, M., Nguyen, C.H., Krupitza, G., Özmen, A., Krenn, L. (2018). Chemical composition of *scrophularia lucida* and the effects on tumor invasiveness in vitro. *Frontiers Pharmacology*, 9, 304. [https:// doi: 10.3389/fphar.2018.00304](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00304).
- Li, H., Wu, X., Cheng, X. (2016). Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 27(4), e43. [https://doi: 10.3802/jgo.2016.27.e43](https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e43).
- Jiao, L., Ling Bi, L., Yan Lu, Y., Wang, Q., Yabin Gong, Y., Jun Shi, J., Xu, L. (2018). Cancer chemoprevention and therapy using chinese herbal medicine. *Biological Proceed Online*, 20, 1. [https://doi: 10.1186/s12575-017-0066-1](https://doi.org/10.1186/s12575-017-0066-1).
- Locksley, R.M., Killeen, N., Lenardo, M.J. (2001). The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104(4), 487-501. [https://doi:org/10.1016/S0092-8674\(01\)00237-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00237-9).
- Loizzo, M.R., Tundis, R., Meninchini, F., Pugliese, A., Bonesi, M., Solimene, U., Meninchini, F. (2010). Chelating, antioxidant and hypoglycaemic potential of *Muscari comosum* (L.) Mill. bulb extracts. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 61, 780-791.
- Lourens, A.C.U., Viljoen, A.M., van Heerden, F.R. (2008). South African *Helichrysum* species: a review of the traditional uses, biological activity and phytochemistry. *Journal of Ethnopharmacology*, 119, 630-652.
- Lourens, A.C.U., Van Vuuren, S.F., Viljoen, A.M., Davids, H., Van Heerden, F.R. (2011). Antimicrobial activity and invitro cytotoxicity of selected South African *Helichrysum* species. *South African Journal of Botany*, 77(1), 229-235.
- Lowe, S.W., Lin, A.W. (2000). Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, 21(3), 485-495.
- Macit, T. (2019). Bazı kıızılcık (*Cornus* L.) genotiplerinin fenolojik, morfolojik ve moleküler karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye, 62 s.

Maggi, F., Giuliani, C., Fico, G., Ricciutelli, M., Bramucci, M., Quassinti, L., Petrelli, D., Vitali, L.A., Cianfaglione, K., Tirillini, B.; Sut, S., Dall'Acqua, S. (2018). Secondary metabolites, secretory structures and biological activity of water celery (*Apium nodiflorum* (L.) Lag.) growing in central Italy. *An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 1, 325-335.

Makascı, A.A., Mammadov, R., Dusen, O., Işık, H.I. (2010). Antimicrobial and antioksidant activity of medicinal plant species of *Ornithogalum alpigenum* Stapf. from Turkey. *Journal of Medicinal Plant Research*, 4(16), 1637-1642.

Mammadov, R., Ili, P., Ertem Vaizogullar, H., Afacan Makascı, A. (2011). Antioxidant activity and total phenolic content of *Gagea fibrosa* and *Romulea ramiflora*. *Iranian Journal of Chemistry & Chemical Engineering*, 30(3), 57-62.

Marrelli, M., Cristaldi, B., Menichini, F., Conforti, F. (2015). Inhibitory effects of wild dietary plants on lipid peroxidation and on the proliferation of human cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 86, 16-24. [https://doi: 10.1016/j.fct.2015.09.011](https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.09.011).

Matić, I.Z., Aljančić, I., Žižak, Z., Vajs, V., Jadranin, M., Milosavljević, S., Zorica D Juranić. (2013). In vitro antitumor actions of extracts from endemic plant *Helichrysum zivojinii*. *Complementary and Alternative Medicine*, 13, 36. [https://doi: 10.1186/1472-6882-13-36](https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-36).

Matsuura, K., Canfield, K., Feng, W., Kurokawa, M. (2016). Metabolic regulation of apoptosis in cancer. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 327, 43-87. [https://doi: 10.1016/bs.ircmb.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.06.006).

Mbaveng, A.T., Francois Damen, F., Çelik, İ., Tane, P., Kuete, V., Efferth, T. (2019). Cytotoxicity of the crude extract and constituents of the bark of *Fagara tessmannii* towards multi-factorial drug resistant cancer cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 235, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.031>.

Mehta, R.G., Murillo, G., Naithani, R., Peng, X. (2010). Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come? *Pharmaceutical Research*, 27, 950-961.

Meng, X.W., Lee, S.H., Kaufmann, S.H. (2006). Apoptosis in the treatment of cancer: a promise kept? *Current Opinion Cell Biology*, 18, 668-76.

Miadokova, E., Masterova, I., Vlckova, V., Duhova, V., Toth J. (2002). Antimutagenic potential of homoisoflavonoids from *Muscari racemosum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 81, 381-386

Mimaki, Y., Kuroda, M., Kameyama, A., Sashida, Y. (1997). Cholestane glycosides with potent cytostatic activities on various tumor cells from *ornithogalum saundersiae* bulbs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 7(5), 633-636.

Miura, M., Zhu, H., Rotello, R., Hartwig, E.A., Yuan, J. (1993). Induction of apoptosis in fibroblasts by IL-1 beta-converting enzyme, a mammalian homolog of the *C. elegans* cell death gene *ced-3*. *Cell*, 75(4), 653-60.

- Modi, H.A .S. dave., Jain, N.K. (2016). Assessment of anticancer properties of few medicinal plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5(4), 46-52.
- Mossmann, T. (1983). T.Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65, 55-63.
- Mrsny, R. (2013). Cancer cell biology, In: biometarials for cancer therapeutics, diagnosis, prevention and therapy, K. Park (Eds), *Woodhead Publishing*, Baskı 1, 530 s, 20-30.
- Nataru, S., Pulicherla, Y., Gaddala, B. (2014). A Review on Medicinal Plants as a Potential Source for Cancer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 26(1), 235-248.
- Neergheen, V.S., Bahorun, T., Taylor, E.W., Jen, L.S., Aruoma, O.I. (2010). Targeting specific cell signaling transduction pathways by dietary and medicinal phytochemicals in cancer chemoprevention. *Toxicology*, 278, 229-241.
- Newman, D.J., Cragg, G.M. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Product*, 70(3), 461-77.
- Nickavar, B., Mojab, F., Dolatbadi, R. (2005). Analysis of the essential oils of two *Thymus* species from Iran. *Food Chemistry*, 90, 609–611.
- Nikolic, M., Glamočlija, J., Ferreira, I.C.F.R., Calhelha, R.C., Fernandes, A., Marković, T.L., Marković, D.L., Giweli, A., Soković, M.D. (2014). Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of *Thymus serpyllum* L., *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut and *Thymus vulgaris* L. essential oils. *Industrial Crops and Products*, 52, 183-190.
- Onaran, A., Yilar, M. (2018). Antifungal and herbicidal activity of *Trachystemon orientalis* (L.) G. Don against some plant pathogenic fungi and *Cuscuta campestris* Yunck. *Iğdır University Journal of the Institute of Science and Technology*, 8(1), 37-43.
- Oza, M.J., Kulkarni, Y.A. (2017). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of the medicinal species of the genus *Cordia* (Boraginaceae). *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(7), 755-789. [https://doi: 10.1111/jphp.12715](https://doi.org/10.1111/jphp.12715).
- Ozen, T. (2010). Antioxidant activity of wild edible plants in the Black Sea Region of Turkey. *Grasas Y Aceites*, 61(1), 86-94.
- Özgökçe, F., Özçelik, H. (2004). Ethnobotanical aspects of some taxa in East Anatolia Turkey. *Economic Botany*, 58(4), 697-704.
- Özcan, F. (2013). Bazı liliaceae familyası üyelerinin antimikrobiyal, antibiyofilm, antioksidan, antitümör ve sitotoksik aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla, Türkiye, 134s.

- Özdemir, A., Yildiz, M., Şenol, F.S., Şimay, Y.D., İbişoğlu, B., Gökbulut, A., Orhan, E.İ., Ark, M. (2017). Promising anticancer activity of *Cyclotrichium niveum* L. Extracts through induction of both apoptosis and necrosis. *Food and Chemical Toxicology*, 109 (Pt 2), 898-909.
- Pandey, G., Madhuri, S. (2009). Some medicinal plants as natural anticancer agents. *Pharmacognosy Review*, 3, 259-263.
- Papavramidou, N., Papavramidis, T., Demetriou, T. (2010). Ancient Greek and Greco-Roman methods in modern surgical treatment of cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 17(3), 665-667.
- Paul, C. D., Mistriotis, P., Konstantopoulos, K. (2017). Cancer cell motility: lessons from migration in confined spaces. *Nature Reviews Cancer*, 17(2), 131-140. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.123>.
- Pecere, T., Gazzola, M.V., Micignat, C. (2000). Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuro-ectodermal tumors. *Cancer Research*, 60, 2800-2804.
- Peter, K.V. (2006.) In Handbook of Herbs and Spices; Elsevier: Woodhead Publishing, Baskı 1, Volume 3, 568 s, 317-336.
- Pezzuto, J.M. (1997). Plant-derived anticancer agents. *Biochemical Pharmacology*, 53,121-13. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(96\)00654-5](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(96)00654-5).
- Pieroni, A., Janiak, V., Durr, C. M., Ludeke, S., Trachsel, E., Heinrich, M. (2000). In vitro antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethnic albanians in southern Italy. *Phytotreaty research*, 16(5), 467-73.
- Poma, P., Labbozzetta, M., Notarbartolo, M., Bruno, M., Maggio, A., Rosselli, S., Sajeve, M., Zito P. (2018). Chemical composition, in vitro antitumor and pro-oxidant activities of *Glandora rosmarinifolia* (Boraginaceae) essential oil. *PLoS One*, 13(5), e0196947. <https://doi: 10.1371/journal.pone.0196947>.
- Porter, A.G., Janicke, R.U. (1996). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 6, 99 -104.
- Popper, H.H. (2016). Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Review*, 35, 75-91. <https://doi: 10.1007/s10555-016-9618-0>.
- Prakash, O., Kumar, A., Pawan Kumar, P., Ajeet. (2013). Anticancer potential of plants and natural products: a review. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 1, 6, 104-115.
- Premkumar, K., Abraham, S.K., Santhiya, S.T., Gopinath, P.M., Ramesh, A. (2001). Inhibition of genotoxicity by saffron (*Crocus sativus* L.) in mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 24, 421-428.

Prota, A.E., Bargsten, K., Zurwerra, D., Field, J.J., Díaz, J.F., Altmann, K.H. (2013). Molecular mechanism of action of microtubule-stabilizing anticancer agents. *Science*, 339, 587-590.

Rayan, A., Raiyn, J., Falah, M. (2017). Nature is the best source of anticancer drugs: Indexing natural products for their anticancer bioactivity. *Plos One*, 12(11), e0187925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187925>.

Rezaei, F., Shokrzadeh, M., Majd, A., Nezhadsattari, T. (2014). Cytotoxic effect of hydroalcoholic extract of Cornus mas L. fruit on MCF7, HepG2 and CHO cell line by MTT Assay. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 24(113), 130-138.

Riihimäki, M., Hemminki, A., Sundquist, J., Hemminki, K. (2016). Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports*, 6, 29765, doi: 10.1038/srep29765.

Rubio-Moscardo, F., Blesa, D., Mestre, C., Siebert, R., Balasas, T., Benito, A., Rosenwald, A., Climent, J., Martinez, J.I., Schilhabel, M., Karran, E.L., Gesk, S., Esteller, M., DeLeeuw, R., Staudt, L.M., Fernandez-Luna, J.L., Pinkel, D., Dyer, M.J., Martinez-Climent, J.A. (2005). Characterization of 8p21.3 chromosomal deletions in B-cell lymphoma: TRAIL-R1 and TRAIL-R2 as candidate dosage-dependent tumor suppressor genes. *Blood*, 106, 3214-22.

Shabani, A. (2016). A review of anticancer properties of herbal medicines. *Journal of Pharmaceutical Care and Health Systems*, 3, 2. [https://doi: 10.4172/2376-0419.1000160](https://doi.org/10.4172/2376-0419.1000160).

Saeed, M.E.M., Meyer, M., Hussein, A., Efferth, T. (2016). Cytotoxicity of South-African medicinal plants towards sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 186, 209-223.

Sacan, O. (2018). Antioxidant Activity, Total phenol and total flavonoid contents of *Trachystemon orientalis* (L.) G. Don. *European Journal of Biology*, 77(2), 70-75.

Safarzadeh, E., Shotorbani, S.S., Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(Suppl 1), 421-427. [https://doi: 10.5681/apb.2014.062](https://doi.org/10.5681/apb.2014.062).

Sahoo, H.B., Das Santani, D., Sagar, R. (2014). Chemopreventive potential of *Apium leptophyllum* (Pers.) against DMBA induced skin carcinogenesis model by modulatory influence on biochemical and antioxidant biomarkers in Swiss mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 46, 531-537.

Salehi, B., Venditti, A., Frezza, C., Yüçetepe, A., Altunta, Ü., Uluata, S., Butnariu, M., Sarac, I., Shaheen, S., Petropoulos, S.A., Matthews, K.R., Kılıç, C.S., Atanassova, M., Adetunji, C.O., Ademiluyi, A.O., Özçelik, B., Fokou, P.V.T., Martins, N., Cho, W.C., Sharifi-Rad, J. (2019). *Apium* plants: beyond simple food and phytopharmacological applications. *Applied Sciences*, 9, 3547. [https://doi:10.3390/app9173547](https://doi.org/10.3390/app9173547).

Salomi, M.J., Nair, S.C., Panikkar, K.R. (1991). Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutrition and Cancer*, 16(1), 67-72.

Santayana, M.P., Blanco, E., Morales, R. (2005). Plants known as t'ê in Spain: An ethno-pharmaco-botanical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 98, 1-19.

Saracoglu, I., Harput, U.S. (2012). In vitro cytotoxic activity and structure activity relationships of iridoid glucosides derived from *Veronica* species. *Phytotherapy Research*, 26(1), 148-52. [https://doi: 10.1002/ptr.3546](https://doi.org/10.1002/ptr.3546).

Sarshar, S., Sendker, J., Qin, X., Goycoolea, F.M., Asadi Karam, M.R., Habibi, M., Bouzari, S., Dobrindt, U., Hensel, A. (2018). Antiadhesive hydroalcoholic extract from *Apium graveolens* fruits prevents bladder and kidney infection against uropathogenic *E. coli*. *Fitoterapia*, 127, 237-244. [https://doi: 10.1016/j.fitote.2018.02.029](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.029).

Seca, A.M.L., Pinto, D.C.G.A. (2018). Plant secondary metabolites as anticancer agents: successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 263. [https://doi: 10.3390/ijms19010263](https://doi.org/10.3390/ijms19010263).

Siddiqui, I.A., Sanna, V., Ahmad, N., Sechi, M., Mukhtar, H. (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1348(1), 20-31.

Solowey, E., Lichtenstein, M., Sallo, S., Paavilainen, H., Solowet, E. (2014). Lorberboum-Galski H. evaluating medicinal plants for anticancer activity. *The Scientific World Journal*, 2014, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2014/721402>.

Sowbhagya, H.B., Srinivas, P., Krishnamurthy, N. (2010). Effect of enzymes on extraction of volatiles from celery seeds. *Food and Chemistry*, 120, 230-234.

Staver, M.M., Gobin, I., Ratkaj, I., Petrovic, M., Vulinovic, A., Dinarina-Sablic, M., Broznic, D. (2018). In vitro antiproliferative and antimicrobial activity of the essential oil from the flowers and leaves of *Helichrysum italicum* (Roth) G. don growing in central dalmatia (Croatia). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 22(1), 77-91.

Stojković, D.S., Živković, J., Soković, M., Glamočlija, J., Ferreira, I.C.F.R., Janković, T., Maksimović, Z. (2013). Antibacterial activity of *Veronica Montana* L. extract and of protocatechuic acid incorporated in a food system. *Food and Chemical Toxicology*, 55 (2013), 209-213.

Stuelten, C.H., Parent, C.A., Mantell, D.J. (2018). Cell motility in cancer invasion and metastasis: insights from simple model organisms. *Nature Reviews Cancer*, 18, 296-312.

Strasser, A., O'Connor, L., Dixit, V.M. (2014). Apoptosis signaling. *Annual review of biochemistry*, 69, 217-245.

Suliman, A., Lam, A., Datta, R., Srivastava, R.K. (2001). Intracellular mechanisms of TRAIL: apoptosis through mitochondrial-dependent and -independent pathways. *Oncogene*, 20(17), 2122-33.

Sun, H., Wang, H. (2006). Immunosuppressive activity of the ethanol extract of *Siegesbeckia orientalis* on the immune responses to ovalbumin in mice. *Chemistry and Biodiversity*, 3(7), 754-761.

Sun, Y., Xu, H.J., Zhao, Y.X., Wang, L.Z., L.R., Wang, Z., Sun, X.F. (2013). Crocin exhibits antitumor effects on human leukemia HL-60 cells in vitro and in vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-7.

Surh, Y.J. (2003). Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature Reviews Cancer*, 3, 768-780.

Süzgeç, S., Meriçli, A.H., Houghton, P.J., Çubukçu, B. (2005). Flavonoids of *Helichrysum compactum* and their antioxidant and antibacterial activity. *Fitoterapia*, 76, 269-272.

Tang, Y., Yu, B., Hu, J., Wu, T., Hui, T. (2002). Three new homoisoflavonone from the bulbs of *Ornithogalum caudatum*. *Journal of Natural Products*, 65(2), 218-220.

Teng, J., Li, H.Q., Yao, Z., Zhang, Y.W., Zhang, F.G., Duan, H.Q. (2008). Anticancer activity of diterpenes from *Veronica Sibirica* in vitro. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 39(7), 967-970.

Thapliyal, A., Khar, R.K., Chandra, A. (2018). Overview of cancer and medicinal herbs used for cancer therapy. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 12(1), S1-S8.

Tokur, O., Aksoy, A. (2017). In vitro sitotoksikite testleri, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 6(1), 112-118.

Tinoush, B., Shirdel, I., Wink, M. (2020). Phytochemicals: Potential Lead Molecules for MDR Reversal. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 832. [https:// doi: 10.3389/fphar.2020.00832](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00832).

Turcotte, S., Giaccia, A. (2010). Targeting cancer cells through autophagy for anticancer therapy. *Current Opinion in Cell Biology*, 22, 246-251.

Unnati, S., Ripal, S., Sanjeev, A., Niyati, A. (2013). Novel anticancer agents from plant sources. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(1), 0016-0023. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60002-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60002-3).

URL-1, 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-factsheets.pdf> (8 ARALIK 2019).

URL-2, 2019. <https://issuu.com/ztbb/docs/bitkilerle-tedavi-sempozyumu> (4 ŞUBAT 2019).

URL-3, 2018. <http://www.sigesbeckia.com> (5 EKİM 2018).

URL-4, 2019. http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=hizli_ara (4 NİSAN 2019).

URL-5, 2019. http://www.xn--nallhan-ufb.org.tr/nallihan_hakkinda_detay.php?no=14 (6 MAYIS 2019).

URL-6, 2019. https://en.wikipedia.org/wiki/Silene_vulgaris (8 MAYIS 2019).

URL-7, 2019. <https://www.bizimbitkiler.org.tr/v2/hiyerarsi.php?c=Thymus> (8 MAYIS 2019).

URL-8, 2019. <http://www.bizimbitkiler.org.tr/v2/hiyerarsi.php?c=Trachystemon>. (20 EYLÜL 2019).

URL-9, 2019. <https://turkiyebitkileri.com/tr/foto%C4%9Fraf-galerisi/view-album/1761.html> (20 EYLÜL 2019).

URL-10, 2019. <https://www.bizimbitkiler.org.tr/v2/hiyerarsi.php?c=Veronica> (20 MAYIS 2019).

URL-11, 2019. <https://www.bizimbitkiler.org.tr/v2/hiyerarsi.php?c=Scrophularia> (1 HAZİRAN 2019).

URL-12, 2019. <https://tr.wikipedia.org/wiki/%C3%87i%C4%9Fdem> (10 Haziran 2019).

URL-13, 2019. <http://www.milliyet.com.tr/dogu-karadeniz-de-600-bitki-tehlike-ordu-yerelhaber-1333575/> (15 HAZİRAN 2019).

URL-14, 2019. <https://yesilgazete.org/blog/2016/08/30/dogu-karadenizin-bitki-envanteri-cikariliyor/> (15 HAZİRAN 2019).

Uzun, E., Sarıyar, G., Adsersen, A., Karakoç, B., Ötük, G., Oktayoğlu, E., Pırıldar, S. (2004). Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Journal of Ethnopharmacology*, 95, 287-296.

Qazi, A.K., Siddiqui, J.A., Jahan, R., Chaudhary, S., Walker, L.A., Sayed, Z., Jones, D.T., Batra, S.K., Macha M.A. (2018). Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis*, 39(4), 522-533. <https://doi:10.1093/carcin/bgy024>.

Qian, R. Q., Zhang, C. Y., Fu, H. Z. (2000). Study on therapeutic mechanism of anti-rheumatism action of herba siegesbeckiae. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 20(3), 192-195.

Vareed, S.K., Reddy, M.K., Schutzki, R.E. and Nair, M.G. (2006). Anthocyanins in *Cornus alternifolia*, *Cornus controversa*, *Cornus kousa* and *Cornus florida* Fruits with Health Benefits. *Life Sciences*, 78, 777-784.

Vazifedan, V., Mousavi, S.H., Sargolzaei, J., Soleymanifard, S., Fani Pakdel, A. (2017). Study of Crocin & Radiotherapy-induced Cytotoxicity and Apoptosis in the Head and

Neck Cancer (HN-5) Cell Line. *Iran Journal of Pharmaceutical Research*, 16(1), 230-237.

Verschaeve, L. (2003). Investigation of the antimutagenic effects of selected South African medicinal plant extracts. *Toxicology in Vitro*, 18 (2004), 29-35.

Wang, J.P., Zhou, Y.M., Ye, Y.J., Shang, X.M., Cai, Y.L., Xiong, C.M., Wu, Y.X., Xu, H.X. (2011). Topical anti-inflammatory and analgesic activity of kirenol isolated from *Siegesbeckia orientalis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), 1089-1094.

Wang, T., Liu, Y., Zhao, M. (2017). Mutational analysis of driver genes with tumor suppressive and oncogenic roles in gastric cancer. *PeerJ*, 5, e3585. [https://doi: 10.7717/peerj.3585](https://doi.org/10.7717/peerj.3585).

Wang, X., Feng, Y., Wang, N., Cheung, F., Tan, H.Y., Zhong, S., Li, C., Kobayashi, S. (2014). Chinese medicines induce cell death: the molecular and cellular mechanisms for cancer therapy. *BioMed Research International*, 2014, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2014/530342>.

Wasserman, L., Avigad, S., Beery, E. (2002). Nordenberg J Fenig E The effect of aloemodin on the proliferation of a new merkel carcinoma cell line. *The American Journal of Dermatopathology*, 24(1), 17-22.

Wu, C.P., Ohnuma, S., Ambudkar, S.V. (2011). Discovering natural product modulators to overcome multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 12(4), 609-620

Xiong, J., Ma, Y., Xu, Y. (1992). Diterpenoids from *Siegesbeckia pubescens*. *Phytochemistry*, 31(3), 917-921.

Yagura, T., Motomiya, T., Ito, M., Honda, G., Iida, A., Kiuchi, F., Tokuda, H., Nishino, H. (2008). Anticarcinogenic compounds in the Uzbek medicinal plant, *Helichrysum maracandicum*. *Journal of Natural Medicine*, 62(2), 174-178. [https://doi: 10.1007/s11418-007-0223-y](https://doi.org/10.1007/s11418-007-0223-y).

Ye, Q., Liu, K., Shen, Q., Li, Q., Hao, J., Han, F., Jiang, R.W. (2019). Reversal of multidrug resistance in cancer by multi-functional flavonoids. *Frontiers in Oncology*, 9, 487. [https://doi: 10.3389/fonc.2019.00487](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00487).

Yıldırım Cıkcıkoglu, N., Paksoy, M.Y., Yuce, E., Yıldırım, N. (2013). Total antioxidant status and antifungal activities of endemic geophytic plants collected from Munzur valley in Tunceli, Turkey. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 8(1), 403-408.

Yıldırım, A., Bardakçı, F., Karataş, M., Tanyolaç, B., 2010. Moleküler Biyoloji, Nobel yayın dağıtım, ISBN 978-9944-77-184-9.

Yıldırım, Ş. (1994). Karadeniz Bölgesinin Bir Tibbi ve Besin Bitkisi *Trachystemon orientalis*. *OT Sistematik Botanik dergisi*, 1(2), 7-12.

Yılmaz, İ. (2005). Erişkin Ratlarda Deneysel Varikosel Oluşturulması Sonrası Testislerde Germ Hücrelerinde Apoptozis Düzeylerinin Yükselmesi ve Yükselmiş Olan Apoptozisin Varikoselektomi Sonrası Gerileme Düzeyi ve Süresinin Tunel Yöntemi İle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 69s.

Yin, S.Y., Wei, W.C., Jian, F.Y., Yang, N.S. (2013). Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 2013, 302426. <https://doi: 10.1155/2013/302426>.

Yuan, J., Shaham, S., Ledoux, S., Ellis, H.M., Horvitz, H.R. (1993). The C. elegans cell death gene ced-3 encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *Cell*, 75(4), 641-52.

Zaid, H., Silbermann, M., Ben-Arye, E., Saad, B. (2012). Greco-Arab and Islamic herbal-derived anticancer modalities: From tradition to molecular mechanisms. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1-14.

Zhang, Y., Fang, F., Fan, K., Zhang, Y., Zhang, J., Guo, H., Yu, P., Ma, J. (2017). Effective cytotoxic activity of osw-1 on colon cancer by inducing apoptosis in vitro and in vivo. *Oncology reports*, 37, 3509-3519.

Zhang, Z., Wang, C.Z., Wen, X.D., Shoyama, Y., Chun-Su Yuan, C.S. (2013). Role of saffron and its constituents on cancer chemoprevention. *Pharmaceutical Biology*, 51(7), 920-924. <https://doi:10.3109/13880209.2013.771190>.

Zheng, Q., Nan, K.J., Zheng, H.L. (2010). Hippocrates' viewpoint on cancer. *Zhonghua*, 40(4), 234-6.

Zhou, Y., Jie, X.J., Xing, C., Zhang, D. (2004). Anticancer activity and mechanism of Scutellaria barbata extract on human lung cancer cell line A549. *Life Sciences*, 75(18), 2223-2224.

Zhu, L.J., Hou, Y.L., Qiao, C., Shen, X.Y., Pan, X.D., Zhang, X., Yao, X.S. (2013). Monoterpene pyridine alkaloids and phenolics from Scrophularia ningpoensis and their cardioprotective effect. *Fitoterapia*, 88, 44-49.

Zhu, P., Wu, Y., Yang, A., Fu, X., Mao, M., Liu, Z. (2017). Catalpol suppressed proliferation, growth and invasion of CT26 colon cancer by inhibiting inflammation and tumor angiogenesis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 95, 68-76. <https://doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.049>.

Zidorn, C., Jöhrer, K., Ganzera, M., Schubert, B., Sigmund, E.M., Mader, J., Greil, R., Ellmerer, E.P., Stuppner H. (2005). Polyacetylenes from the Apiaceae vegetables carrot, celery, fennel, parsley, and parsnip and their cytotoxic activities. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 53(7), 2518-23.

Živković, J.Č., Barreira, J.C.M., Šavikin, K.P., Alimpić, A.Z., Stojković, D.S., Dias, M.I., Santos-Buelga, C., Duletić-Laušević, S.N., Ferreira, I.C.F.R. (2017). Chemical profiling and assessment of antineurodegenerative and antioxidant properties of

Veronica teucrium L. and *Veronica jacquinii* Baumg. *Chemistry and Biodiversity*, 14(8). [https://doi: 10.1002/cbdv.201700167](https://doi.org/10.1002/cbdv.201700167).

Živković, J., Barreira, J.C.M., Stojković, D., Čebović, T., Santos-Buelga, C., Maksimović, Z., Ferreira, I.C.F.R. (2014). Phenolic profile, antibacterial, antimutagenic and antitumour evaluation of *Veronica urticifolia* Jacq. *Journal of Functional Foods*, 9(2014), 192-201.

Zivkovic, J., Cebovic, T., Maksimovic, Z. (2012). In vivo and in vitro antioxidant effects of three *Veronica* species. *Central European Journal of Biology*, 7, 559-568.



ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Ankara’da doğdu. İlk, orta ve liseyi Ankara’da Keçiören-İncirli’de tamamladı. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü 2005’de başlayıp 2009 yılında bitirdi. 2010 yılında aynı üniversitenin Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji A.B.D’nda derslerini tamamladıktan sonra Refik Saydam Hıfzısıhha Moleküler Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında tezini tamamladı. 2012 yılından beri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D’nda öğretim görevli olarak çalışmaktadır. 2013 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji A.B.D.’nda başladığı doktora eğitimine hala devam etmektedir. Evli ve bir çocuk annesidir.

Bilimsel Çalışmaları ve Yayınları;

SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayımlanan Makaleler (INDM):

Ejder, N., Ekşi, S., Yazıcı, Z. A., Beriş, F. Ş., Makbul, S., Uzunok, B. (2020). Antiproliferative effect of *Ornithogalum balansae* on human cancer cell lines. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(2), 321-328.

Eksi, S., Ureyen Esertas, U. Z., Kılıç, A. O., Ejder, N., Uzunok, B. (2020). Determination of the antimicrobial and antibiofilm effects and ‘Quorum Sensing’ inhibition potentials of *Castanea sativa* Mill. extracts. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 48, 66-78.

Çalışkan, A., Çopur Çiçek, A., Ejder, N., Karagöz, A., Kirişçi, Ö., Kiliç, S. (2019). Antibiotic sensitivity of *Stenotrophomonas maltophilia* in a 5-year period and investigation of clonal outbreak with PFGE. *Journal of Infection in Developing Countries*, 13(7), 634-639.

Ekşi, S., Ejder, N., Yılmaz, F., Ertürk, A., Sandalli, C. (2016). PaCaHa inhibits proliferation of human cancer cells in vitro. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 19(3), 872-876.

Direkel, Ş., Çopur Çiçek, A., Karagoz, A., Ejder, N., Oktay, E., Delialioğlu N., et al. (2016). Bir üniversite hastanesinde izole edilen çok ilaca dirençli *acinetobacter baumannii* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılığı ve moleküler karakterizasyonu. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 50, 522-534.

Ertürk, A., Çopur Çiçek, A., Gümüş, A., Cüre, E., Şen, A., Kurt, A., et al. (2014). Molecular characterisation and control of *Acinetobacter baumannii* isolates resistant to multi-drugs emerging in inter-intensive care units. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13, 36.

Diğer Dergilerde Yayımlanan Makaleler (DGDM):

Ekşi, S., Ejder, N., Üreyen, Ü.Z., Yazıcı, Z., Uzunok, B., Beris FS. (2020). Screening antiproliferative and antimicrobial effects of ethyl acetate extract driven from *Camellia sinensis* flowers. *Journal of Pharmaceutics and Drug Research*, 3(2), 318-329.

Ekşi, S., Şahin Aktura, S., Ejder, N., Şahin, K. (2019). In vitro cytotoxic effect of various fruits on human cervical carcinoma cells. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3, 111-116.

Ekşi, S., Ejder, N., Özgümüş, O.B., Uzunok, B., Atamov, V. (2019). Anti-cancer activity of *Rhododendron luteum* flower extracts on transformed and transformed cell lines. *Journal of Pharmaceutics and Drug Research*, 3(1), 255-264.

Ekşi, S., Şahin Aktura, S., Ejder, N., Şahin, K. (2019). Rize ve çevresinde yetişen yaban meyvelerinden elde edilen özütlerin anti-proliferatif etkilerinin araştırılması, Investigation of anti-proliferative activities of extracts derived from wild fruits that grow in rize vicinity. *Ahi Evran Medical Journal*, 3(1), 104-111.

Ekşi, S., Ejder, N., Şahin Aktura, S., Şahin, K. (2019). farklı meyvelerin insan servikal kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3, 111-116.

Hakemli Kongre/Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar (BILD)

Rakici, E., Üreyen Esertaş, Ü.Z., Ejder, N., Altunişik, A., Özgümüş, O.B., Ekşi, S. (2019). Kestane çiçeği özütlerinin ova kurbağasından (*pelophylax* sp.) izole edilen karbapeneme dirençli bakteriler üzerinde antibakteriyal etkisinin araştırılması. 5. *Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi*, İzmir, 28 Ekim - 1 Kasım, 4-4.

Ekşi, S., Ejder, N., Beriş, F.Ş., Makbul, S. (2019). Anti-proliferative activity of *Ornithogalum balansae* extract on non-transformed and transformed cell lines. *Uluslararası 19 Mayıs Multidisipliner Çalışmalar Kongresi*, Sözlü Bildiri, Samsun, 17-19 Mayıs, 35-36.

Ekşi, S., Üreyen Esertaş, Ü.Z., Ejder, N., Kiliç, A.O., Uzunok, B. (2019). Determination of antimicrobial activity and quorum sensing suppression potentials of *Castanea Sativa* Mill. extracts. *Uluslararası 19 Mayıs Multidisipliner Çalışmalar Kongresi*, Samsun, 17-19 Mayıs, 289-290.

Şahin Aktura, S., Ejder, N., Ekşi, S. (2018). Rize ve çevresinde yetişen meyve özütlerinin anti-proliferatif etkilerinin araştırılması. *4. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi*, Rize, 4-5 Mayıs 2018, 3-3.

Şahin Aktura, S., Ejder, N., Ekşi, S. (2018). Rize ve çevresinde yetişen meyve özütlerinin anti-proliferatif etkilerinin araştırılması. *Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etken Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi*, Antalya, 22-25 Mart, 1(1), 20-20.

Çopur Çiçek, A., Mutlu, M.A., Ejder, N., Kostakoğlu, U., Özgümüş O.B. (2017). Bir yıllık sürede kan kültürlerinde etken olarak üreyen koagülaz negatif stafilokoklar arasındaki klonal ilişkinin moleküler yöntemler ile belirlenmesi. *4.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi*, Antalya, 8-12 Kasım, 225-225.

Ekşi, S., Ejder, N., Özgümüş, O.B., Uzunok B. (2017). Investigation of antiproliferative effects of Rhododendron flower extracts on normal and cancer cells. *I.International Congress On Medicinal And Aromatic Plants "Natural and Healthy Life*, Konya, 10-12 Mayıs, 625-625.

Ülker, S., Ak, G., Ejder, N. (2016). Vaccinium arctostaphylos meyvesinin 3T3-L1 öncül adipositlerde antiadipojenik özellikleri ve lipaz inhibisyonu. *XXII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı*, Trabzon, 31 Ağustos - 5 Eylül, 200-200.

Ejder, N., Ekşi, S., Sandalli, C., Özgümüş, O.B., Uzunok, B. (2016). Çay çiçeği özütlerinin normal ve kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerinin araştırılması. *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi 2. Ulusal Tıp Kongresi (Kalp ve Damar Hastalıkları), Damar Cerrahi Dergisi (Turkish Journal of Vascular Surgery)*, Rize, 6-8 Mayıs, 25(1), 32-32.

Kolaylı, S., Ekşi, S., Ejder, N., Can, Z., Yıldız, O., Şahin, H., et al. (2016). Sulu propolis ekstraktlarının antitümoral etkilerinin belirlenmesi. *4.İlaç Kongresi*, İzmir, 17-20 Mart, P59-P59.

Ekşi, S., Ejder, N., Yılmaz, F., Sandalli, C. (2016). Hidroksamit asit türevlerinin ve komplekslerinin kanser ve normal hücreler üzerindeki anti-proliferatif etkileri. *4.İlaç Kongresi*, İzmir, 17-20 Mart, P56-P56.

Ekşi, S., Ejder, N., Yılmaz, F., Ertürk, A., Sandalli C. (2015). PaCaHa: potansiyel yeni bir anti-proliferatif molekül. *3. İlaç Kimyası Kongresi*, Antalya, 20-22 Mart, 302-302.

Ertürk, A., Çopur Çiçek, A., Gümüş, A., Şen, A., Karagöz, A., Ejder, N., et al. (2014). Molecular characterisation and control of Acinetobacter baumannii isolates resistant to multi-drug emerging in intensive care units. *The 6th Eurasia Congress of Infectious Diseases Abstract*, Belgrad, Sırbistan, 24-27, pp.484-484.

Ejder(Aydoğan), N., Bayraktar, M., Ünalı, Ö., Karagöz, A., Durmaz, R. (2012). Burkholderia cepacia suşlarının pulsedfield jel elektroforez (pfge) ile moleküler tiplendirilmesi. *7. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi*, Ankara, 5-8 Haziran, ss.250-251.