



**ÇİRİŞ OTU (*ASPHODELUS AESTIVUS L.*) VE AŞ OTU
(*CORIANDRUM SATIVUM*) EKSTRAKTLARININ
ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİ VE BAZI KANSER
HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Gölsüm TAN
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Neva KARATAŞ

Yüksek Lisans Tezi-2025



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**ÇİRİŞ OTU (*ASPHODELUS AESTIVUS L.*) VE AŞ OTU
(*CORIANDRUM SATIVUM*) EKSTRAKTLARININ
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİ VE BAZI KANSER
HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Gülsüm TAN

**Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Neva KARATAŞ**

**ERZURUM
2025**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fenolik Bileşikler (Polifenoller)	3
2.2. Antioksidanlar.....	4
2.2.1. Antioksidan Savunma Sistemleri ve Kanseri İlişkisi	5
2.2.2. Antioksidanların Yüksek Dozda Alımı.....	8
2.3. Kanseri	9
2.3.1. Kanseri Tedavileri.....	10
2.3.2. Akciğeri Kanseri	14
2.3.3. Glioblastoma.....	17
2.4. İnsan Sağlıklı Dermal Hücreleri	18
2.5. Aş Otu (Coriandrum Sativum).....	19
2.6. Çiriş Otu (Asphodelus aestivus L.).....	21
3. MATERYAL VE METOT.....	24
3.1. Toplam Fenolik Madde ve Antioksidan Aktivitesi Tayini için Örneklerin Hazırlanması ve Ekstraksiyonu	24
3.2. Toplam Fenolik Madde Tayini	24

3.3. Antioksidan Aktivitesi Tayini.....	25
3.3.1. DPPH Serbest Radikal Temizleme Yöntemi	25
3.3.2. TEAC (Troloks Ekvivalent Antioksidan Kapasitesi) Yöntemi	25
3.4. Çiriş Otu ve Aş Otu Ekstraktlarının Kanseri ve Sağlıklı Hücre Hatları Üzerindeki Etkinliğinin Araştırılması	26
3.4.1. Hücre Kültürü Uygulamaları	26
3.4.1.1. Hücre Hattı ve Hücre Kültürü.....	26
3.4.1.2. Hücrelerin Çözdürülmesi.....	27
3.4.1.3. Besiyeri Değişimi	27
3.4.1.4. Hücrelerin Pasajlanması	27
3.4.1.5. Hücre Sayımı	28
3.4.2. A549 (Akciğer Kanseri) Hücre Hattının Kültüre Alınması.....	29
3.4.3. HDF (Sağlıklı Dermal Hücre Hattı).....	29
3.4.4. U87MG (Glioblastoma) Hücre Hattının Kültüre Alınması	30
3.5. Çiriş Otu, Aş Otu Uygulama Gruplarının ve MTX'in Hazırlanması	31
3.6. Hücre Canlılık Testi: MTT Yöntemi	31
3.6.1. A549 Hücrelerine MTT Testi	32
3.6.2. HDF-1 Hücrelerine MTT Testi.....	34
3.6.3. U87MG Hücrelerine MTT Testi.....	35
3.7. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının Total Fenolik Madde Mikarı ve Antioksidan Aktivite Tayini ile İlgili Çalışma Bulguları	38
4.1.1. Fenolik Madde Miktarında Meydana Gelen Değişimler	38
4.1.2. Antioksidan Aktivite Sonuçları	39

4.1.2.1. TEAC Metodu.....	39
4.1.2.2. DPPH Metodu.....	42
4.3. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının A549 Hücre Hattı Üzerindeki Antikanser Etkilerinin MTT Testi ile Belirlenmesi	44
4.4. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının HDF-1 Hücre Hattı Üzerindeki Sitotoksik Etkilerinin MTT Testi ile Belirlenmesi	45
4.5. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının U87MG Hücre Hattı Üzerindeki Antikanser Etkilerinin MTT Testi ile Belirlenmesi	46
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	58
EKLER	88
Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu.....	88
Ek-2. Etik Kurul Onay Formu	89

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, bu süreçte yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Neva KARATAŞ'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında sitotoksisite testlerini DAYTAM laboratuvarında gerçekleştirmemde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Fatma Betül ÖZGERİŞ'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum) ve doktora öğrencisi Elif AKSAKAL'a, istatistiksel analizlerin yapılması ve yorumlanmasından ötürü Sayın Prof. Dr. Serap EJDER APAY'a bu çalışmayı 2024/12903 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

Gülsüm TAN

ÖZET

Çiriş Otu (*Asphodelus Aestivus* L.) ve Aş Otu (*Coriandrum Sativum*) Ekstraktlarının Antioksidan Aktiviteleri ve Bazı Kanser Hücre Hatları Üzerine Etkisinin Belirlenmesi

Amaç: Yapılan çalışmalarda birçok meyve ve sebzenin yanı sıra yabani yenilebilir bitkilerinde yüksek fitokimyasal bileşiklere sahip olduğu ve bu maddelerin bazı kanser türlerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Birçok fitokimyasal ve antioksidan maddelerin farklı kanser hücreleri üzerine apoptozu uyararak ve proliferasyonu inhibe ederek antitümör etki gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri ve kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çiriş ve aş otları toz haline getirilip etanol, metanol ve su ile ekstrakte edilmiştir. Ekstraktların A549 (akciğer kanseri), U87mg (glioblastoma) ve HDF (sağlıklı dermal) hücre hatlarındaki etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. Fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu yöntemiyle, antioksidan aktiviteleri ise DPPH ve TEAC yöntemleriyle ölçülmüş; standart madde olarak trolox, BHT ve tokoferol kullanılmıştır.

Bulgular: A549 hücre hattı üzerinde uygulanan ekstraktlar, kontrole kıyasla antiproliferatif etki göstermiş ancak hücre canlılığını %50'nin altına düşürememiştir. U87mg hücre hattında ise 50-200 µg/mL konsantrasyonlarda uygulanan ekstraktların sitotoksik ve antiproliferatif etki göstererek hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü saptanmıştır. HDF hücre hattında, çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının yüksek konsantrasyonlarda (100-200 µg/mL) sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Folin-Ciocalteu yöntemiyle yapılan analizlerde, çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının yüksek fenolik madde içerdiği saptanmıştır. Çiriş otu ekstraktları TEAC yönteminde yüksek antioksidan aktivite sergilemiş ancak DPPH yönteminde düşük aktivite göstermiştir. Aş otu ekstraktları ise her iki yöntemle değerlendirildiğinde düşük antioksidan aktiviteye sahip bulunmuştur.

Sonuç: Çiriş otu ve aş otu ekstraktları, U87mg hücre hattında antikanser aktivite gösterirken, A549 hücre hattında bu etki gözlemlenmemiştir. HDF hücre hattında ise yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etki tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan aktivite, aş otu, çiriş otu, hücre canlılığı, kanser

ABSTRACT

Determination of Antioxidant Activities of *Asphodelus Aestivus* L. and *Coriandrum Sativum* Extracts and Their Effects on Some Cancer Cell Lines

Aim: Studies have shown that many fruits and vegetables, as well as wild edible plants, have high phytochemical compounds and that these substances are effective in some types of cancer. It is known that many phytochemicals and antioxidant substances have antitumor effects by stimulating apoptosis and inhibiting proliferation on different cancer cells. This study aimed to determine the antioxidant activities of the extracts of *Asphodelus Aestivus* L. and *Coriandrum Sativum* and their antiproliferative effects on cancer cells.

Material and Method: The herbs of *Asphodelus aestivus* and *Coriandrum sativum* were powdered and extracted with ethanol, methanol and water. The effects of the extracts on A549 (lung cancer), U87mg (glioblastoma) and HDF (healthy dermal) cell lines were evaluated with MTT test. The amount of phenolic substances was measured with Folin-Ciocalteu method, antioxidant activities were measured with DPPH and TEAC methods; trolox, BHT and tocopherol were used as standard substances.

Results: The extracts applied to the A549 cell line demonstrated antiproliferative effects compared to the control but failed to reduce cell viability below 50%. In the U87mg cell line, extracts at concentrations of 50-200 µg/mL exhibited cytotoxic and antiproliferative effects, reducing cell viability below 50%. In the HDF cell line, high concentrations (100-200 µg/mL) of *Asphodelus aestivus* and *Coriandrum sativum* extracts showed cytotoxic effects. Analyses using the Folin-Ciocalteu method revealed that both extracts contain high levels of phenolic compounds. *Asphodelus aestivus* extracts exhibited high antioxidant activity in the TEAC method but showed low activity in the DPPH method. *Coriandrum sativum* extracts, on the other hand, demonstrated low antioxidant activity in both methods.

Conclusion: The extracts of *Asphodelus aestivus* and *Coriandrum sativum* exhibited anticancer activity on the U87mg cell line, while no such effect was observed on the A549 cell line. In the HDF cell line, high concentrations of the extracts showed cytotoxic effects.

Keywords: Antioxidant activity, *asphodelus aestivus* L, cancer, cell viability, *coriandrum sativum*

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS	: 2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asi
BHT	: Bütilhidroksitoluen
DMEM	: Dulbecco'nun modifiye edilmiş Eagle Besiyeri
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
FBS	: Fetal sığır serumu
IC50	: Yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonu
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MTT	: Metil tiyazol tetrazolyum
TEAC	: Trolox eşdeğer antioksidan kapasitesi
µg	: Mikrogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. A549 hücrelerinin mikroskop görüntüsü.....	29
Şekil 3.2. HDF hücrelerinin mikroskop görüntüsü.....	30
Şekil 3.3. U87MG hücrelerinin mikroskop görüntüsü	31
Şekil 3.4. MTT'nin formazana enzimatik redüksiyonu.....	32
Şekil 4.1. Farklı konsantrasyonlardaki (6.25-200 µg/ml) çiriş otu ve aş otunun farklı ekstraktlarının ABTS ^{•+} giderme aktivitelerinin BHT, α-tokoferol ve troloks ile karşılaştırması	41
Şekil 4.2. Farklı konsantrasyonlardaki (6.25-200 µg/ml) çiriş otu ve aş otunun farklı ekstraktlarının DPPH serbest radikal giderme aktivitelerinin BHT, α-tokoferol ve troloks ile karşılaştırması.....	43
Şekil 4.3. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının doz (6.25-200 µg/mL) ve zaman (48 saat) bağımlı olarak A549 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri.....	44
Şekil 4.4. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının doz (6.25-200 µg/mL) ve zaman (48 saat) bağımlı olarak HDF-1 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri (p>0.05=ns, 46	
Şekil 4.5. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının doz (6.25-200 µg/mL) ve zaman (48 saat) bağımlı olarak U87MG hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri	47

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Çözeltilerin hazırlanışı	28
Tablo 4.1. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarları	39
Tablo 4.2. Çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının antioksidan aktivite sonuçlarının karşılaştırılması	41



1. GİRİŞ

İnsan hayatını tehdit eden önemli sorunlardan biri olan ve ölüme neden olan hastalıklar arasında ikinci sırada yer alan kanser, küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (ACS 2022; Keskinlik ve ark., 2016; Neha ve Chaudhary, 2024).

2022 yılında tüm dünyada cilt kanseri dahil yaklaşık 20 milyon kanser vakası yaşanırken ilk üçte yer alan akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanser en fazla görülen kanser türleri olarak gösterilmiştir (WCRF, 2024). 2020 yılında ülkemizdeki duruma bakıldığında ise 233 bin yeni kanser tanısı konulmuş ve 126 bin kanser nedeni ölüm yaşanmıştır (TKİ, 2020). Tıp dünyasındaki ilerlemelere ve tedavilere rağmen hastalığın insidansı artmakta ve 2040 yılında toplam prevalansın 30 milyona yaklaşacağı tahmin edilmektedir (WHO, 2022).

Diğer yandan kanser biyolojisinin karmaşıklığının anlaşılması ile kanser tedavilerinde ilerleme sağlanmıştır (Sonkin ve ark., 2024). Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel kanser tedavilerinin dışında son zamanlarda kök hücre tedavisi, hedefli tedavi, ablasyon tedavisi, nanopartiküller, doğal antioksidanlar, radyonik, kemodinamik tedavi, sonodinamik tedavi gibi yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkmıştır (Debela ve ark., 2021).

Farklı tedavi arayışları neticesinde hastalığın ve uygulanan tedavilerin yan etkilerini azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak amaçlı alternatif tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır (Kong ve ark., 2020).

Yapılan araştırmalarda birçok meyve ve sebzenin yanı sıra yabani yenilebilir bitkilerin de yüksek fitokimyasal bileşikler içerdiği belirlenmiştir (Gülsoy ve ark., 2013; Güzel ve ark., 2013; Şengül ve ark., 2009).

Karataş ve Şengül (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, dut pekmezinin özellikle fenolik bileşenler bakımından zengin olduğu ve bu özelliklerinin, dut pekmezini

doğal bir antioksidan ve mineral kaynağı olarak ön plana çıkardığı belirtilmiştir. Ayrıca, fitokimyasal bileşenler ve antioksidan özelliklere sahip maddelerin, farklı kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyip hücre çoğalmasını engelleyerek antitümör etkisi gösterdiği daha önceki araştırmalarla ortaya konmuştur (Tang ve ark., 2013).

Ülkemizin Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yetişen aş otu (*Coriandrum sativum*) ve çiriş otu (*Asphodelus aestivus L.*) yemek olarak tüketilmekte, yemeklere ilave edilmekte ve yöre halkı tarafından birçok hastalığın tedavisinde geleneksel olarak kullanıldığı bilinmektedir (Özyurt ve ark., 2021).

Bu tez çalışmasında; aş otu ve çiriş otunun farklı ekstraktlarının akciğer kanseri (A549), glioblastoma (U87Mg) hücre hatları ile sağlıklı deri hücre hattına (HDF) karşı sitotoksik ve toksik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun yanında aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının antioksidan aktivitelerini ve toplam fenolik madde miktarını belirlenmesi amaçlanmıştır.

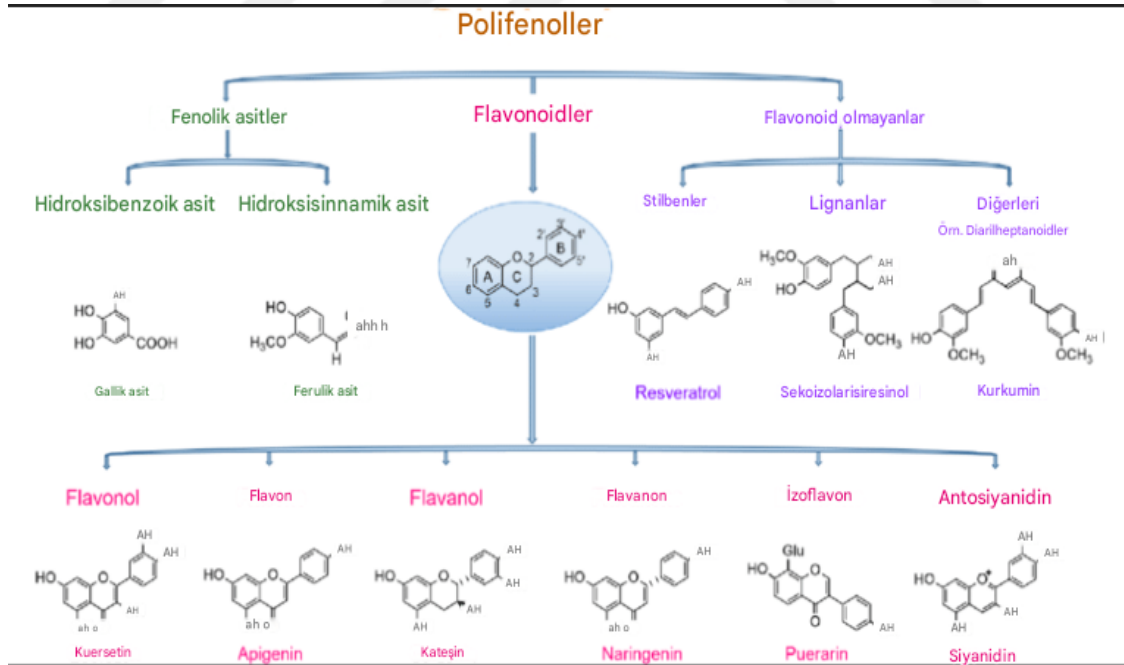
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenolik Bileşikler (Polifenoller)

Fenolik bileşenler, bitkiler aleminde yaygın şekilde bulunan sekonder metabolitlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Tako ve ark., 2020). Bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren aromatik halkalara sahip bileşikler fenolik bileşikler veya polifenoller olarak adlandırılmaktadır (Yıldız ve Yıldız, 2022).

Fenolik bileşikler temelde fenolik asitler, flavanoidler ve flavanoid olmayanlar şeklinde üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar da fenol halkalarının sayısına ve halkaları birbirine bağlayan elementlere göre hidroksibenzoik asit, hidroksisinnamik asit, flavanol, flavon, antosiyanidin, stilbenler ve lignanlar gibi alt gruplarına ayrılmaktadır. Her bir grubun, bileşiklere antioksidan özellikler kazandıran yapısal özelliğine bağlı farklı etki mekanizmaları söz konusu olmaktadır (Vuolo ve ark., 2019).

Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması Şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması

Fenolik bileşiklerden bazıları meyve ve sebzelerdeki tat ve koku oluşumunda etki gösterirken bir kısmı da renk oluşumunda rol oynamaktadır. Bu özelliklerinin yanı sıra bitkileri mikroorganizma ve haşere saldırılarına karşı da korumaktadırlar (Karataş, 2014).

Polifenollerin birçoğu, antioksidan etkileri sayesinde vücutta metabolizma sırasında oluşan oksidatif stresin etkilerini nötralize edebilmektedirler (Kulbat, 2016). Güçlü antioksidan özellikleri sayesinde bağışıklık sisteminin güçlenmesinde rol oynayarak bazı hastalıkların oluşumunu önleyebilmektedirler (Karataş, 2014).

2.2. Antioksidanlar

Organizmada metabolik işlev sırasında üretilen serbest radikaller, dış yörüngelerinde en az bir eşleşmemiş elektrona sahip moleküllerdir ve bu onları son derece kararsız hale getirmektedir (Gülcin, 2020). Bu tür radikaller arasında birçok bozukluğun patofizyolojisinde belirgin şekilde rol oynayan Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Azot Türleri (RNS) bulunmaktadır (Akhigbe ve Ajayi 2021). Bu moleküllerin düşük veya orta konsantrasyonları mitokondriyal ve hücrel sinyallemede önemli rol oynasa da (Espinoza Diez ve ark., 2015), aşırı miktarda üretildiklerinde lipid, protein ve DNA hasarına yol açmaktadırlar (Fuchs-Tarlovsky, 2013; Sack ve ark., 2017). Bu hasar; kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet, bağışıklık sistemi düşüşü ve nörodejeneratif hastalıklara önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (Ashadevi ve ark., Gotmore 2015; Tong ve ark., 2015).

Üretilen serbest radikaller sonucu meydana gelen oksidasyon, organizmaların hücrelerine zarar verebilecek zincirleme reaksiyonlara yol açsa da antioksidanlar bu reaksiyonları sonlandırabilmektedir (Marengo ve ark., 2016).

Antioksidanlar, oksidatif hasarı önleyen veya geciktiren, serbest radikallerle reaksiyona girerek onları etkisiz hale getiren maddelerdir (Sen ve ark., 2010). Kaynaklarına göre endojen ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba

ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar, insan vücudu tarafından üretilen savunma mekanizmalarını içerir. Enzimatik endojen antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz yer almaktadır. Bu enzimler, serbest radikallerin olumsuz etkilerini sınırlayarak hücre hasarını önlemeye yardımcı olur ve vücudun doğal savunma sistemi olarak işlev görürler (Bouayed ve Bohn, 2010). Ancak antioksidan enzimler ciddi hastalık durumlarında radikallere karşı zayıf kalmakta ve bu nedenle savunma sistemini güçlendirmek için vücudun diyetten gelen antioksidanlara ihtiyacı olmaktadır. Eksojen antioksidanlar; sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunan polifenoller, karotenoidler, vitaminler ve minerallerdir (Isabelle ve ark., 2010; Wootton-Beard ve ark., 2011).

2.2.1. Antioksidan Savunma Sistemleri ve Kanseri İlişkisi

Antioksidanlar oksidatif stresin neden olduğu bazı kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Serbest radikalleri temizleme yeteneğinin yanı sıra antiinflamatuar etkilere sahiptirler ve bu özellikler aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etki sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2015).

Son yıllarda reaktif oksijen türlerinin (ROS), kanser hücrelerindeki etkisi yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, kanser hücrelerinin genellikle normal hücrelere kıyasla daha yüksek ROS seviyelerine sahip olduğunu ortaya koymuştur (Tong ve ark., 2015). ROS'un yüksek seviyeleri temel olarak şu kaynaklara atfedilmektedir: Metabolik aktivite ve yüksek mitokondriyal enerji (Chen ve ark., 2015; Finkel 2012), kanser hipoksik durumu, kronik inflamasyon ve sitokin salınımı hücreler ROS üretimini indükleyebilmektedir (Waris ve ark., 2006). Yüksek ROS seviyelerine sürekli maruz kalma DNA'ya zarar verebilmekte ve DNA'daki oksidatif hasar mutasyonlara neden

olarak kansere neden olabilmektedir (Hayes ve ark., 2020). Ayrıca ROS seviyelerinin yüksekliği metastaz ile de ilişkilendirilmektedir (Liou ve ark., 2010).

Oksidatif stres kaynaklı hasarın karsinogenezisin başlıca öncü faktörlerinden biri olduğu ve antioksidanların, serbest radikalleri ortadan kaldırarak kanserleri tedavi ettiğine inanılmaktadır (Tong ve ark., 2015). Antioksidanların hücre içi ROS seviyelerini azaltarak kanser hücrelerinin hayatta kalma sinyal yollarını, otofaji sürecini ve metastatik ilerlemesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Ostrakhovitch, 2011). Yapılan bir çalışmada, orta düzeyde antioksidan alımının kanser gelişimi riskini azalttığı ve kanserin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Cabello ve ark., 2007). Büchner ve ark. (2010), meyve ve sebze tüketimi ile akciğer kanseri riski arasında ters ilişki gözlemlemişlerdir.

Bazı çalışmalar, kanser hastalarında tedavinin başlamasından önce düşük antioksidan seviyeleri ve artmış oksidatif stresin olduğunu göstermiştir. Sharma ve ark. (2009), dil karsinomu olan hastalarını değerlendirdiği bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla kanser hastalarının, indirgenmiş glutatyon, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, C ve E vitamin seviyelerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu görmüşlerdir. Burdan yola çıkarak karsinomdaki artan oksidatif stres belirteç seviyeleri ve azalan antioksidan seviyelerinin bu kanserin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşünmüşlerdir.

Badajatia ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, serum MDA düzeylerinin kanser hastalarında kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek; serum C ve E vitamini, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Klarod ve ark. (2011) tarafından elde edilen sonuçlar, akciğer kanseri hastalarında nonenzimatik antioksidanların serum seviyelerinin düşük olduğu, ileri evrelerinde ise E vitamini, b-karoten, selenyum ve çinkonun daha da düşük olduğu gösterilmiştir.

Kanser tedavisi için günümüzde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır ancak bu tedavilerin yan etkilerinin olması, sağlıklı hücrelerin de kaybedilmesi gibi nedenler dolayısıyla bunlara alternatif yeni tedaviler geliştirilmektedir (Kooti ve ark., 2017). Bitkisel ilaçlar gibi tamamlayıcı tedavilerin genellikle daha az yan etkilerinin olması nedeniyle kullanımları her geçen gün artmaktadır (Choi ve Song, 2019).

Bitkisel tıp, fitomedikal veya fitoterapi olarak da bilinmekte, bitkilerden veya diğer malzemelerden elde edilen aktif bileşikler içeren otlar, bitkisel maddeler, bitkisel preparatlar ve tamamlanmış bitkisel ürünleri ifade etmektedir. Tohumlar, yapraklar, kökler, meyveler, çiçekler ve kabuklar bitkiler bitkisel tedavilerde kullanılmaktadır (Pan ve ark., 2014).

Son yıllarda bitkisel kaynaklı besinler ve bunların aktif bileşenleri, artan bir ilgi odağı haline gelmiştir. Özellikle bu bileşenlerin antikanser etkileri üzerine yoğun araştırmalar yürütülmektedir (Wu ve ark., 2020; Yalçın ve ark. 2017). Bitkisel gıdalarda yaygın olarak bulunan diyet antioksidanları olan polifenoller (Thilakarathna ve ark., 2018), oksidatif stresi ve hücre çoğalmasını azaltma, apoptozu başlatma, bağışıklık tepkilerini düzenleme gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla kanser riskini azaltabilmektedir (Cory ve ark., 2018; Patra ve ark., 2021).

Bazı çalışmalar, doğal olarak yüksek polifenol seviyeleri içeren meyve ve sebzelerin tüketimini kanser riskinin azalmasıyla ilişkilendirirken (Batra ve Sharma, 2013; Chen ve ark., 2017; Çetin Sarışık ve Şahin, 2021), bazıları ise önemli bir ilişki olmadığını ileri sürmüştür (Petimar ve ark., 2017; Zamora-Ros, 2018). Diğer yandan, in vitro ve in vivo klinik öncesi analizler, diyet polifenollerinin karsinogeneze karşı koruyucu bir etki sağladığını göstermektedir. Bu nedenle, umut vadeden kanser karşıtı ajanlar olarak kabul edilmektedirler (Patel ve ark., 2020).

Brezilya'nın Amazon bölgesinde yapılan bir çalışmada, polifenol alımı ile gastrik kanser arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Fagundes ve ark., 2024). Doğal bir polifenol olan kurkuminin, kolorektal kanser üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada (Zhang ve ark., 2022), kurkuminin tümörün ekspresyonunu azaltarak hücre çoğalmasını baskıladığı görülmüştür. Weng ve Goel (2020), tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kolorektal hücrelerinden kaynaklanan karaciğer metastazları gösteren hayvanlarında kurkumin uygulamasının ardından tümör büyümesinin azaldığı bulunmuştur. Reyes-Farias ve Carrasco-Pozo yaptıkları bir çalışmada (2019), kuersetinin lenfoma hücrelerinde apoptik hücre ölümüne neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Epigallokateşinin meme, kolon ve pankreas kanserleri gibi çeşitli kanser hücre hatlarında antikanser aktivite gösterdiği Choudhari ve ark. (2020), tarafından bulunmuştur. Patra ve ark., (2021), genisteinin pankreas kanseri hücrelerinde apoptik hücre ölümünü indüklediği sonucuna varmışlardır.

Kanser, dünya çapında toplum sağlığı için bir tehlike olmaya devam etmektedir. Durumu değiştirmek için, doğal tedavi stratejileri üzerine çalışmalar yapılmakta ve özellikle polifenollere duyulan ilgi giderek artmaktadır. Bu polifenoller, tümör hücrelerinin büyümesini baskılayarak ve bir dizi iletişim yolunu kontrol ederek kanser hücrelerinin ölümünü teşvik etmektedir. Özellikle, bazı polifenoller diğerlerinden daha iyi kanser karşıtı etki göstermekte ve bunların kanser karşıtı ilaçlarda diğer bitki bazlı kimyasallarla birleştirilmesiyle hastaların daha iyi fayda görmesi sağlanabilir (Okpoghono ve ark., 2024).

2.2.2. Antioksidanların Yüksek Dozda Alımı

Oksidasyon lehine bir dengesizlik olması durumunda oksidatif stresi önleyebilmek için eksojen antioksidanlara ihtiyaç olmaktadır. Ancak bunların yüksek dozları prooksidatif etkiler veya fizyolojik koşullarda normalde faydalı ROS ve RNS

konsantrasyonlarıyla reaksiyona girme potansiyelleri nedeniyle toksik olabilmektedir (Bouayed ve Bohn, 2010). Ayrıca C vitamini, E vitamini, N-asetilsistein gibi antioksidanların aşırı kullanımı oksidatif strese yol açarak kanser veya kardiyomiyopati gibi hastalıklara da neden olabilmektedir (Henkel ve ark., 2018).

Bir çalışmada sıçanlara 90 gün boyunca zerdeçalın aktif bileşeni olan kurkumin verilmiş ve sonuçlar kurkuminin reaktif oksijen türlerinin ve pro-inflamatuar sitokinler IL-6'nın aşırı ekspresyonunun oluşumu yoluyla karaciğer hasarına neden olduğunu göstermiştir. Aşırı dozda veya uzun süreli polifenol alımı, oksidatif stres, inflamasyon ve metabolik bozukluklar yoluyla vücudun dengesini bozabilmektedir (Qiu ve ark., 2016).

2.3. Kanser

Anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve çoğalmasıyla vücut boyunca yayılan, sistemik bir hastalık olan kanser, insan hayatını tehdit eden ciddi kronik bir hastalıktır (ACS, 2023; NCI, 2024; Yang ve ark., 2020). Başlangıç, ilerleme ve progresyon olmak üzere 3 aşamalı bir süreçten oluşan karsinogenezin ilk evresinde hücre; kimyasal, radyasyon ya da virüsle etkileşimine maruz kalmaktadır. İlerleme evresinde bu hücreler çoğalmaya başlayarak vücudun bunun yayılmasını engellemek amacıyla geliştirdiği mekanizmalardan kaçmaktadırlar. Sonuç olarak yeni, faydalı fonksiyonu olmayan anormal bir doku olan neoplazm meydana gelmektedir. Son evrede ise, bu hücreler biraraya toplanarak tamamen malign neoplazma dönüşmektedir (Mercanlıgil ve ark., 2021).

Kanser hücreleri, apoptozdan kaçınma veya anjiyogenez gibi yeteneklere sahip olması dolayısıyla hastalığın ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. (Carneiro ve El-Deiry, 2020; Ramjiawan ve ark., 2017).

Hayatta kalma oranı düşük, agresif bir hastalık olan kanserin yüksek nüks ve mortalite oranları nedeniyle tedavi süreci uzun ve çok maliyetli olabilmektedir (Huang ve

ark., 2020). Erken evrede teşhis edilebildiği takdirde kanserlerin önlenabilirliği yüksek olsa da meme, kolon ve akciğer kanseri gibi maligniteler genellikle geç evrede teşhis edilmektedir (Pan ve ark., 2018).

Ayrıca herhangi bir dokuda veya organda oluşan tümör hücrelerinin, bulunduğu bölgeden kan ve lenf sistemi yoluyla uzak doku ve organlara yayılım göstermesiyle (metastaz), hastanın ölümüne neden olabilecek sonuçlar doğmasına yol açan çok aşamalı bir süreç olarak da görülebilmektedir (Alaee ve ark., 2023).

Meme, akciğer ve bronş, prostat ve kolorektal kanserler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm yeni kanser vakalarının neredeyse %50'sini oluşturmaktadır. Tüm kanser vakalarında ölümlerin yaklaşık %50'si akciğer ve bronş, kolorektal, pankreas ve meme kanserlerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (ACS, 2023).

2.3.1. Kanser Tedavileri

Bu hastalıkta uygulanan farklı türdeki tedaviler kanserin türüne ve evresine göre değişiklik göstermekle birlikte hastalığın tedavisinde sıklıkla; cerrahi müdahale, radyoterapi, kemoterapi, immunoterapi ve hormon tedavileri kullanılmaktadır (Phi ve ark., 2018). Örneğin erken evre kanser hastaları için genellikle cerrahi tedavi yeterli olabilirken, diğer birçok durumda tedavilerin kombinasyonu gerekli olabilmektedir. Kanser hücrelerinin kan dolaşımı yoluyla vücudun diğer bölgelerine kolayca erişebildiği metastaz durumunda, temel tedavi yöntemi olarak sistemik tedavi (hormonal tedavi, hedefe yönelik tedavi, immün tedavi ve kemoterapi) uygulanmaktadır (Dickens ve Ahmed, 2018).

Günümüzde, kanser tedavisinde hala en yaygın biçimde kemoterapi yöntemi kullanılmaktadır (Bukowski ve ark., 2020). Oral, intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanan kemoterapi ilaçları; spesifik bir antitümör aktivitesine sahip olmaması nedeniyle, sadece kötü huylu hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını engellemekle

kalmayarak normal hücrelerin de çoğalmasını baskılamaktadır. Ayrıca bağışıklık sistemini de baskılayarak ciddi yan etkilere sebep olmaktadır (Behranvand ve ark., 2022; Siegel ve ark., 2018). Kemoterapinin yan etkileri arasında bulantı, kusma, yorgunluk, oral ve gastrointestinal mukozit, anemi, enfeksiyon riskinde artış, kardiyovasküler hastalık riskinde artış, merkezi ve periferik nörotoksisite yer alabilmektedir. Ayrıca çoğu kemoterapi ilacı DNA hasarına neden olmakta ve bunun sonucunda ikincil malignite riski ortaya çıkmaktadır (Sonkin ve ark., 2024).

Vücudun belli bölgesini veya tamamını hedef alarak ışın kullanımı yoluyla kanser hücrelerinin öldürüldüğü bir tedavi yöntemi olan radyoterapinin olumsuz etkileri, hastaların yaşamını tehdit eden ciddi komplikasyonlara kadar varabilmektedir (Strojana ve ark., 2017). Kemoterapi ve radyoterapi, kanser tedavisinde multidisipliner tedavi yaklaşımları olarak kullanılsa da bu tedavilere karşı direnç gelişebilmekte ve bu durum tedavinin başarısız olmasına, hatta kanserin tekrarlanmasına neden olabilmektedir (Liu ve ark., 2021).

İmmünoterapi yönteminde, üç ana molekülün (sitokinler, antikorlar, hücreler) kullanılmasıyla bağışıklık sistemi harekete geçirilerek kanserli hücrelere saldırması sağlanmaktadır (Baykara, 2016). İmmünoterapi, sağlıklı dokulara zarar veren kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilere tezat oluşturmaktadır. Bununla birlikte, monoklonal antikorlar, immün kontrol noktası inhibitörleri, sitokinler ve immün agonistleri kapsayan immünoterapötik ajanlar (Dailah ve ark., 2024), tümör mikro ortamını hedeflemede zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu sorunu çözmek için de nanopartiküller tasarlanarak hedefli ilaç iletimini arttırmak amaçlanmaktadır (Peng et ve ark., 2024). Diğer yandan yapılan çalışmalara bakıldığında, radyoterapinin immünoterapi ile kombinasyonunun umut verici olduğu düşünülmektedir (Frey ve ark., 2017; Jiang ve ark., 2016; Son ve ark., 2017).

Cerrahi tedavi, tek bir bölgede bulunan tümörler için en iyi sonucu vermektedir. Lösemi (bir tür kan kanseri) veya yayılmış kanserler için bu yöntem kullanılmamaktadır. Cerrahi işlemde ağrı, enfeksiyon, kanama, yakındaki dokulara zarar verme ve anesteziye karşı reaksiyonlar gibi riskler söz konusu olmaktadır (NCI, 2024).

İlk olarak 1970 yılında, östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen, meme kanserini tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. Hormon tedavileri meme kanseri ölümlerinin azaltılmasında büyük bir rol oynamıştır (Meisel ve ark., 2018). Hormon tedavileri, vücudun hormon üretme yeteneğini inhibe edenler ve hormonların vücuttaki işleyişine müdahale edenler olarak iki gruba ayrılmaktadır (NCI, 2024). Bu tedavi meme, prostat ve jinekolojik kanserler gibi cinsiyete bağlı kanseri tedavislerinde sıklıkla kullanılmakta olsa da, cinsiyete bağlı olmayan kanserlerdeki etkilerine dair yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır (Rubin, 2022). Hormon tedavisi, hormonların üretimini engellediği veya çalışmasına müdahale ettiği için ateş basması, kemiklerin zayıflaması, ishal, bulantı, yorgunluk gibi bazı yan etkilere neden olmaktadır (NCI, 2024).

Kanser tedavileriyle ortaya çıkan yan etkiler hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu olumsuz etkileri en aza indirmek ve kanser hastalarının genel refahını iyileştirmek için yenilikçi yaklaşımların araştırılmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç olmaktadır (Tayeb ve ark., 2024).

Kanser tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavilerin dışında son zamanlarda kök hücre tedavisi, hedefli tedavi, ablasyon tedavisi, nanopartiküller, doğal antioksidanlar ile tedavi gibi önemli ilerlemeler kaydedilmektedir (Debela ve ark., 2021).

Kök hücre tedavisi, hem birincil hem de metastatik kanser odaklarını hedef alarak hasarlı dokuları yenileme ve onarmada umut verici tedavi olarak görülürken diğer yandan nanopartiküller de yeni tanı ve tedavi seçenekleri getirmiştir (Debela ve ark., 2021). Kök

hücreler, kemik iliğinde bulunan ve kendini yenileme, yönsel göç, farklılaşma ve diğer hücreler üzerinde düzenleyici etkilere sahip hücreler olarak bilinmektedir. Çeşitli kök hücre tipleri lösemi, multipl miyelom ve lenfomalar gibi hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılmış ve etkili oldukları görülmüştür (Chu ve ark., 2020).

Moleküler hedefli tedavi ajanları, çeşitli mekanizmalarla kanser hücrelerini hedef alır ve genellikle dört ana gruba ayrılmaktadır: küçük moleküller, monoklonal antikorlar, immün terapötik kanser aşılı ve gen terapisi (NCI, 2017; Padma, 2015). Bu tedavi yönteminde kullanılan ilaçlar, kanser hücresi büyümesindeki sinyal yollarını engelleyebilmekte, hücre döngüsünün düzenlenmesine müdahale edebilmekte ve kanser hücrelerinin ölümünü başlatabilmektedir (Padma, 2015). Hedefli tedavi, belli bölgedeki kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını engellemekte ayrıca diğer tedavi seçeneklerine kıyasla sağlıklı hücrelere daha az zarar vermektedir (Yadav, 2017). Moleküler hedefli tedavi, kanser tedavisinde hem tek başına hem de standart kemoterapi ajanlarıyla birlikte yararlı bir strateji olarak görülmektedir (Lee ve ark., 2018).

Ablasyon tedavisi, açık cerrahiye gerek kalmadan kanserleri yakan veya donduran invaziv bir prosedür olarak ortaya çıkmıştır. Çoğunlukla 3 cm'den küçük tümörler için endike olup, bu durumda cerrahi seçenek kontraendike olmaktadır. Ancak bu teknikle, tümörün etrafındaki normal dokuların bir kısmı yok edildiği için büyük kan damarları, diyafram veya büyük safra kanallarına yakın tümörlerin tedavisinde endike olmayabilmektedir (ACS, 2019).

Gen terapisi yönteminde, kanserli hücrelere DNA veya RNA içeren genetik materyal sokmaya çalışılmakta ve bu sayede hücrelerin büyümesi engellenmektedir (Debela ve ark., 2021). Gen tedavisinde amaç, kansere yol açan hücrenin aşırı çoğalmasına sebep olan belirli mutant genleri düzeltmektir. Kanserli hücrelerdeki genetik hatalar gen tedavisinin olası hedefleri olabilmekte ve gen terapisi ile bu hatalar

düzeltilerek hücrel işlevlerin normal düzenine geri dönmesi sağlanmaktadır. Ayrıca, mevcut kanser hücreleri öldürülerek tümör oluşumunun daha fazla oluşumu da önlenilmektedir (Mohd ve ark., 2024).

2.3.2. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, tüm dünyada yaklaşık 2,5 milyon yeni vaka ve 1,8 milyondan fazla ölümle, 2022 yılında kanser morbidite ve mortalitesinin önde geleni olmakla birlikte, dünya çapında teşhis konulan sekiz kanserden birinden (%12,4) ve beş kanserden birinden (%18,7) sorumlu tutulmaktadır (Bray ve ark., 2024).

Akciğer kanseri, bronşiyolden kaynaklanan akciğer malign neoplazmı olan çeşitli türde bronkojenik karsinomları içermektedir. Akciğer kanseri temel olarak küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Vakaların %85'ini oluşturan NSCLC, adenokarsinom (ADC), skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve büyük hücreli karsinom (LCC) olmak üzere üç ana alt tipe ayrılmaktadır (Lu ve ark., 2019; Resmi ve ark., 2020). Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), düşük sağkalım oranları ile karakterize olup, bu hastalar başlangıçta tedaviye yanıt verse de, tedaviye hızlı bir şekilde ilaç direnci gelişmekte ve hastalık ilerlemektedir (Codony-Servat ark., 2016).

Sigara kullanımı, akciğer kanseri teşhislerinin %80 ila %90'ını oluşturan başlıca risk faktörü olmasına rağmen, bunun dışında birçok farklı risk faktörü de bulunmaktadır (Schabath ve Cote, 2019). Akciğer kanseri gelişimine radon gazı, asbest gibi kanserojen maddeler, hava kirliliği ve kronik enfeksiyonlar gibi çevresel etmenler de sebep olabilmektedir. Akciğer kanserinin en önemli risk faktörü olan tütün dumanının 4000'den fazla kimyasal madde içerdiği ve en 69'unun kanserojen madde olduğu kanıtlanmıştır (ACS 2024; NCI, 2024). Sigara dumanı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar),

aromatikaminler, N-nitrozaminler, benzen, vinil klorür, arsenik ve krom gibi diğer birçok bileşik dahil olmak üzere çok sayıda kanserojen içermektedir (NCI, 2021).

İleri yaş, zamanla DNA hasarı ve telomerlerin kısalması gibi biyolojik faktörler nedeniyle kanser gelişimiyle ilişkili olabilmektedir. Akciğer kanseri insidansı da yaşla birlikte artmakta ve hastaların çoğu 50-70 yaşlarında tanı almaktadır (Torre ve ark., 2016). Erkeklerde akciğer kanseri görülmesi kadınlara göre daha yüksek olması, erkeklerin sigara kullanımının daha fazla olmasıyla ilişkilendirilebilmektedir (Siegel ve ark., 2018).

Bir akrabasında akciğer kanseri olan kişilerin, akciğer kanseri olan bir akrabası olmayan kişilere göre akciğer kanserine yakalanma olasılığı iki kat daha fazla olabilmektedir (ACS, 2024; NCI, 2024).

Asbestle çalışan kişilerde (madenlerde, değirmenlerde, tekstil fabrikalarında, yalıtımın kullanıldığı yerlerde) akciğer kanseri görülme oranının yüksek olduğu bilinmektedir (Akhtar ve ark., 2017; ACS, 2024). Asbest, akciğer kanseri riskini artırmanın yanı sıra sigarayla birlikte düşünüldüğünde, ilave bir etki yaratmaktadır (Markowitz ve ark., 2013). Uranyumun bozunma ürünü olan radyumun bozunması sonucu oluşan radonun, bozunması sırasında iyonlaştırıcı radyasyonlar yayılmakta ve bu da mutasyonlara, kromozomal hasarlara, hücre döngüsünde değişikliklere neden olmakta ve sonunda kanserojeneze yol açmaktadır (Akhtar ve ark., 2017; ACS 2024).

Bir meta-analiz; KOAH, amfizem, kronik bronşit, zatürre ve tüberküloz için akciğer kanseri riskinde artış olduğunu göstermiştir (Brenner ve ark., 2011). Başka bir meta-analiz ise HPV enfeksiyonu olan akciğer dokusunun akciğer kanseri ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu ve özellikle HPV16/18 enfeksiyonunun skuamöz hücreli karsinom riskini önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuştur (Zhai ve ark., 2015).

Dünya çapında kansere bağlı ölümlerde önde gelenlerden biri olan akciğer kanserinin (Barta ve ark., 2019; Wang ve ark., 2019) yüksek ölüm oranının ana nedeni, teşhisin genellikle tedavi edilebilir bir aşamanın ötesine geçtiğinde ve cerrahi veya radyasyon tedavisiyle tedavi edilemediğinde konulduğu gerçeğine atfedilebilmektedir (Khan ve ark., 2015).

Bu kanser türü, tedavinin daha kolay olduğu erken evrelerinde sıklıkla belirti vermemekte ve hastalığın ilerlemesi ile nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı ve inatçı öksürük gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır (Wallbillich ve Lu, 2023).

Akciğer kanserinin geleneksel tedavileri kemoterapi, cerrahi müdahale ve radyasyon tedavisinden oluşmaktadır. Akciğer kanserinde en uygun tedavinin seçimi ise hastanın fonksiyonel değerlendirmesine, hastalığın evresine ve histolojik tipine bağlı olmaktadır (Carrasco ve ark., 2021).

Altın standart cerrahi yöntemi olsa da metastatik ve ileri evre akciğer kanserleri için bu seçenek uygun olmamaktadır. Tümörün çevre dokulara yayıldığı için çıkarılamaması veya cerrahiye gerek olmaması durumunda; en iyi tedavi seçeneği radyasyon ve kemoterapinin kombinasyonu olmaktadır (Kozower ve ark, 2013).

Son zamanlarda ortaya çıkan nano teknolojinin bölgeye özgü hedefleme yeteneği, tümör hücrelerinin büyümesinin kontrol edilmesi ve düşük toksisite nedeniyle akciğer kanserinin tedavisinde umut verici potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (Sharma ve ark., 2019).

Nanoteknoloji, terapötik amaçlar için kullanılabilen çeşitli nano ölçekli araçları kapsamaktadır. Bunlar arasında nano taşıyıcılar ilaç verme alanında devrim yaratmıştır (Din ve ark., 2017).

İlacın salınımını ve etki süresini artırmak, terapötik ajanı fagositik hücreler tarafından erken bozunmadan ve uzaklaştırılmaktan korumak için tasarlanan nano

taşıyıcılar (Agrahari ve ark., 2016), aynı zamanda tümör bölgesindeki ilaç konsantrasyonunu daha uzun süre koruyarak kemoterapinin etkinliğine de yardımcı olabilmektedir (Jyoti ve ark., 2015).

İmmünoterapi ve hedef terapi gibi yeni tedavi yaklaşımları ileri NSCLC'nin alternatif stratejileri haline gelmiş olsa da radyoterapi ve kemoterapi akciğer kanseri hastaları için hala klinik tedavi olmaya devam etmektedir. Bu tedavilerin yan etkilerinin olması, kanserin nüksetmesi ve ilaca olan direncin gelişimi gibi sebepler dolayısıyla akciğer kanseri tedavisi ve önlenmesi için daha güvenli ve etkili doğal biyoaktif bileşiklerin keşfedilmesine ihtiyaç vardır (Saelim ve ark., 2024).

2.3.3. Glioblastoma

Glioblastoma, düşük sağ kalım oranına sahip oldukça agresif bir malignite türü olup glial beyin tümörü olarak tanımlanmaktadır (Turan-Dündar ve ark., 2018).

Genetik yatkınlık ve radyasyona maruz kalmanın dışında bilinen risk faktörleri olmamakla birlikte (Le Rhun ve ark., 2019), yaşın ilerlemesi ile hastalığın görülme sıklığı artmaktadır (Weller ve ark., 2019).

Hastalığın anlaşılmasında son dönemde kaydedilen ilerlemelere rağmen (örneğin moleküler alt grupların geliştirilmesi, yaygın mutasyonların karakterizasyonu, artan invazivliğe yol açan sinyal yollarının haritalanması, glioma invazyonuna katkıda bulunan moleküllerin belirlenmesi) henüz tedavi seçeneklerinde ve hasta sonuçlarında herhangi bir iyileşme görülememektedir (Keskin ve ark., 2021). Glioblastomanın agresifliği, tedavilere direnç göstermesi ve yüksek nüks yapması nedeniyle, bu ölümcül hastalıkta ortalama sağ kalım süresi 2 yıldan az olmaktadır. Hastalıktan uzun süre sağ kalanlarda ise nörolojik eksiklikler ve ruhsal bozukluklar görülmektedir (Gately ve ark., 2017).

Glioblastoma, hala tedavi edilemeyen kanser türü olmaya devam etmekte (Loras ve ark., 2023) ve uygulanan tıbbi tedavilerin amacı ise hastanın yaşam kalitesini

iyileştirmektedir (Stupp ve ark., 2014). Glioblastoma için standart tedavi olarak cerrahi rezeksiyonun ardından radyoterapi ve kemoterapi uygulanmakta (Bilal ve ark., 2021), diğer yandan immünoterapi ise deneysel olmaya devam etmektedir. Radyoterapi sırasında verilen temozolomid ve ardından altı döngülük bakım kemoterapisi ile hayatta kalma süresi uzatılabilmektedir. İleri klinik geliştirme aşamasındaki ilaçlar arasında programlanmış ölüm 1 antikoru, nivolumab, epidermal büyüme faktörü reseptörüne yönlendirilmiş antikor ilaç konjugatı depatuxizumab ve proteazom inhibitörü marizomib yer almaktadır (Weller ve ark., 2019).

2.4. İnsan Sağlıklı Dermal Hücreleri

Cilt, bazal bir membranla ayrılmış her biri özel hücre popülasyonları ve proteinler içeren epidermis ve dermis katmanlarından meydana gelmektedir (Nilfroushzadeh ve ark., 2017; Quan, 2023). Epidermis melanositlerden, langerhans hücrelerinden ve keratinositlerden oluşmaktadır. Epiderminin altında yer alan bazal membran cilde hem yapısal destek hem de elastikiyet sağlamaktadır. Bazal zarın altında bulunan dermal tabaka ise, fibroblastlar, hücre dışı matris bileşenleri (kollajen tip I ve III ve elastin dahil), kan damarları ve bağışıklık hücrelerinden oluşmaktadır (Rognoni ve Watt, 2018).

Dermisteki ana hücre tipini oluşturan dermal fibroblastlar, dokuların yapısal çerçevesi olan kolajen ve kolajen olmayan ekstraselüler matrisi sentezleyen, yeniden şekillendiren ve biriktiren, cilde kalınlık ve sıkılık kazandırmaya yardımcı olan canlılar olarak bilinmektedir. Cilt fizyolojisinde önemli bir rol oynayan bu hücreler, çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü salgılayarak birbirleriyle ve komşu hücrelerle iletişim kurmaktadır (Wang ve ark., 2017).

İzolasyonlarının kolay olması, kültür teknikleri ve düzenli aralıklarla rejenerasyon yetenekleri nedeniyle araştırmalarda yaygın olarak çalışılan dermal

fibroblastlar (Takeo ve ark., 2015), sitotoksite testlerinde sıklıkla tercih edilmektedir (Kırdar, 2022).

2.5. Aş Otu (*Coriandrum Sativum*)

Aş otu, Umbelliferae/Apiaceae familyasından tek yıllık, tıbbi bir bitkidir. Bol miktarda antioksidan ve uçucu yağlar içermektedir. Antibakteriyel, antifungal, antioksidan aktivitelere sahip özelliğinden dolayı ilaç, sağlık ve gıda üretim endüstrisinde kullanılmaktadır (Lin ve ark., 2022). Aş otu uçucu bileşenler, flavonoidler, linolenik asit, β -karoten ve fenolik bileşikler gibi ikincil metabolik bileşikler de içermektedir (Priyadarshi ve ark., 2018). Aş otunun güçlü antioksidan özelliği, nörodejeneratif hastalıklara, kansere ve metabolik sendroma karşı koruyucu etkilerinin arkasında anahtar bir mekanizma sağlamaktadır (Prachayasittikul ve ark., 2018).

Geleneksel Çin tıbbında aş otu yaprakları, 1000 yılı aşkın bir süredir soğuk algınlığı, püskürmesiz kızamık, hazımsızlık ve ishal gibi mide-bağırsak rahatsızlıklarını tedavi etmek için uygulanmaktadır (Wei ve ark., 2019).

Üç farklı yöreye ait (Tunus, Suriye ve Mısır) aş otu çeşidinin meyve metanolik ekstraktlarının antioksidan aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, aş otu meyve fenoliklerin ana elementi klorojenik ve gallik asitler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, meyve metanolik ekstraktlarının IC50 değerleri arasında değişen olağanüstü DPPH radikal süpürme aktivitesine sahip oldukları bulunmuştur (Msaada ve ark., 2017).

Aş otu yapraklarının uçucu yağının ve etanol ekstraktının kimyasal bileşimini ve antioksidan aktivitesini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, bitkinin etanol ekstraktı için toplam antioksidan aktivite değeri $\%85.85 \pm 0.04$, toplam fenolik içeriği ise 14.97 ± 0.05 mg gallik asit eşdeğerinde/g kuru ağırlık olarak belirlenmiştir. 2-desenallinalool 2-dodesenal dodekanal undesenal 2-tridesenal 2-hekzadesenal tetradesenal ve α -pinen uçucu yağdaki ana bileşenler olarak tanımlanmıştır (Yıldız, 2016).

Aş otunun antioksidan ve antikanser aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada aş otunun toz haline getirilmiş kökleri, yaprakları ve sapları, heksan, diklorometan, etil asetat, metanol ve su kullanılarak sıralı ekstraksiyon yoluyla ekstre edilmiş, aş otu köklerinin etil asetat ekstraktı, MCF-7 hücreleri üzerinde en yüksek antiproliferatif aktivite ($IC_{50} = 200.0 \pm 2.6 \mu\text{g/mL}$) gösterdiği ve ekstraktlar arasında en yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu belirlenmiştir. Aş otu kökünün, DNA hasarını inhibe ettiği ve H_2O_2 tarafından indüklenen MCF-7 hücre göçünü önlediği gösterilmiştir. Sonuç olarak kanseri önleme ve metastaz inhibisyonundaki potansiyeli ortaya konulmuştur (Tang ve ark., 2013).

Aş otu yapraklarının etanolik ekstraktının kolon kanseri (H-29) hücre hatlarına karşı etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, aş otunun kanser hücrelerinin inkübasyonunun HT-29 hücre dizilerinin canlılığını azalttığı ve yüksek ekstrakt konsantrasyonu ile ölü hücrelerin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Nithya ve Sumalatha 2014).

Elmas ve ark. (2018) tarafından bir çalışmada aş otu ekstraktının PC-3 ve LNCaP prostat kanseri hücre dizilerinin gen ekspresyonu, canlılığı, koloni oluşumu, göçü ve istilasısı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Aş otu ekstraktının, hücre istilasını ve göçünü inhibe ettiği ve koloni oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.

Zhan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (2022), aş otu sulu ekstraktından elde edilen FeNP'lerin, karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı etkili bir antikanser ajan olduğu gösterilmiştir ve anti-karaciğer kanseri aktivitelerinin, bunların antioksidan aktiviteleri ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada (Eid ve ark., 2021), Aş otu yağı bir nanoemüljele dönüştürülerek antimikrobiyal ve antikanser etkileri değerlendirilmiştir. Bu nanoemüljin, insan meme kanseri hücreleri (MCF-7), hepatoselüler karsinoma hücreleri (Hep3B) ve

insan servikal epiteloid karsinoma hücreleri (HeLa) üzerinde yapılan testlerde sırasıyla 28.84 µg/ml, 28.18 µg/ml ve 24.54 µg/ml IC50 değerlerini göstermiş ve sonuç olarak, nanoemüljinin antikanser özellik taşıdığı belirtilmiştir.

Chang ve ark. (2022), aş otundan yeni yüksek bir Mw polisakarit ekstre ederek bunun antitümör etkinliğini araştırmışlardır. Elde edilen ekstre H22 tümör taşıyan farelere 100 ve 300 mg/kg oral uygulanmıştır. Aş otu ekstresinin farelerde H22 tümör büyümesini baskıladığı ve bağışıklık organlarını koruduğu gösterilmiştir. Tümör inhibisyonunun birincil mekanizmasının, apoptozun indüklenmesi ve mitokondriyal bir yolla elde edilen apoptoz ile S-fazının durması olduğunu gösterilmiştir.

Swetha ve Krithika (2018), aş otunun sulu ve etanol tohum tozu ekstralarının antikanser aktivitelerini, insan meme adenokarsinom hücre dizileri (MCF-7) üzerinde MTT tahlili ile in vitro olarak araştırmışlardır. Her iki ekstrenin de MCF-7 hücre hatları üzerinde in vitro sitotoksikite sergilediğini göstermişlerdir.

2.6. Çiriş Otu (*Asphodelus aestivus* L.)

Çiriş otu, başta Doğu Anadolu olmak üzere Türkiye'nin birçok bölgesinde yetişen ve geleneksel tıpta idrar söktürücü, hemoroid, romatizma, saçkıran, cilt problemleri gibi çeşitli tedavi alanlarında kullanılan önemli bir tıbbi bitkidir. Ayrıca sarılık, karaciğer bozuklukları, mide tahrişi, ve kemik kırıklarını tedavisinde kullanılmaktadır (Aslantürk ve Çelik, 2013; Fatal ve ark., 2016).

Fitokimyasal araştırmalarda, çiriş otu türlerinin antranoidler, flavonoidler, steroidler, triterpenler ve arilsumarinler, antrakınonlar ve glikozitler gibi çeşitli değerli kimyasal bileşikler içerdiğini gösterilmiştir (Fatal ve ark., 2016). Bu kimyasalların antifungal (Peksel ve ark., 2002), antioksidan, sitotoksik ve apoptopik (Aslantürk ve Çelik 2013) etkileri de bildirilmiştir.

Karataş ve ark.'nın (2011) yaptığı çalışmada çiriş otunun C ve B3 vitaminleri açısından çok iyi bir kaynak olduğunu, ayrıca yeterli miktarda da indirgenmiş glutatyon, B1, B6 ve B9 vitamini ihtiva ettiği belirlenmiştir.

Bursal ve ark.'nın (2013) aş otu otunun sıcak ve soğuk su ekstraktlarının radikal giderme aktivitesini belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada; çiriş otu kaynatılmış su ekstraktlarının orta derecede serbest radikal gideren doğal bir antioksidan kaynağı olduğunu belirlemişlerdir. Bu özellikler dikkate alınarak çiriş ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış, özellikle farklı kanser türleri üzerine etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Arslan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (2019), çiriş otunun kök yumrularındaki antioksidan enzim aktivitelerini bir yıl boyunca incelemişlerdir. CAT ve APX aktivitesinin temmuz ayında en yüksek ve ağustos ayında en düşük olduğu, SOD aktivitesinin ise yaz sonunda en yüksek seviyeye ulaştığını bulmuşlardır.

İmamoğlu yaptığı çalışmada (2010), çiriş otunun metanolik ve aseton ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiş ve her iki ekstraktın da iyi bir flavanoid içeriğe sahip olduğu, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini ve radikal süpürme aktivitesi gösterdiğini bulmuştur.

Çiriş otunun karbonhidrat fraksiyonları, mineral içerikleri, toplam lipidler, ve bazı antioksidan enzimlerin aktivitelerindeki değişimlerin incelendiği bir çalışmada çiriş otu; süperoksit dismutaz (SOD), peroksidaz (POD), katalaz (CAT), Polifenol oksidaz (PPO) ve GR glutatyon redüktaz (GR) gibi spesifik enzimlerin aktivitelerini artırarak ROS'a karşı spesifik bir savunma stratejisi göstermiştir (Morsy ve ark., 2016).

Çiriş otu ekstratlarının (etil asetat, metanol ve su) MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, Ekstraktların tümünün zamana ve konsantrasyona bağlı olarak MCF-7 hücreleri üzerinde sitotoksik

aktiviteye ve aynı zamanda antioksidan özelliğe sahip olduğu bulunmuştur (Aslantürk ve Çelik 2013).

Yapılan literatür çalışmalarında yöre halkı tarafından çok tüketilen bu otlar ile ilgili olarak meme, prostat ve kolon kanserleri ile ilgili araştırmaların yapıldığı, akciğer kanseri ve glioblastoma ile ilgili herhangi bir çalışmanın bulunmadığı belirlenmiştir.



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma deneysel bir araştırmadır. Çiriş otu ve aşotu uygun mevsimlerde temin edilerek bitkilerin botanik tanımlaması Atatürk Üniversitesi Fen Fakóltesi Biyoloji Bölümü’nde yaptırılmıştır.

3.1. Toplam Fenolik Madde ve Antioksidan Aktivitesi Tayini için Örneklerin Hazırlanması ve Ekstraksiyonu

Çiriş otlarının ve aş otunun ekstraksiyonu için; çok küçük doğranmış iriş otları ve aş otları sıvı azotla toz haline getirildikten sonra etüvde 24 saat kurutuldu. Daha sonra etanol-su (67.5-7.5) ve metanol-su (67.5-7.5) karışımlarında orbital shaker’da 250 rpm’de 24 saat karıştırıldıktan sonra oluşan karışım Whatman No:1 filtre kağıdından süzöldü. Rotary vakum evaporatörde süzöntüde bulunan etanol-su ve metanol-su uzaklaştırıldı. Hazırlanan ekstraktlar -20°C’de muhafaza edildi.

3.2. Toplam Fenolik Madde Tayini

Fenolik madde miktarı Folin–Ciocalteu kolorimetrik metodu ile belirlendi. Folin-Ciocalteu (FC) yöntemi (Folin & Denis, 1915), doğal ürünlerdeki toplam polifenollerin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir (Chen ve ark., 2015).

Aş otu ve iriş otu ekstraktlarından 1 ml erlenmayere aktarıldı, üzerine 46 ml destile su ve 1 ml Folin- Ciocalteu çözeltisi eklendi ve karıştırıldı. Daha sonra karışım 3 dakika bekletildi, %2’lik sodyum karbonat çözeltisinden 3 ml ilave edildi ve manyetik karıştırıcıda 120 dk bekletildi. Ardından spektrofotometrede 760 nm dalga boyunda, köre karşı absorbans ölçölmü yapıldı ve standart olarak galik asit kullanıldı (Gulcin ve ark., 2002).

3.3. Antioksidan Aktivitesi Tayini

Ekstraktların antioksidan aktiviteleri, DPPH serbest radikal yakalama ve ABTS+ radikal katyon yakalama testleri kullanılarak değerlendirildi. Karşılaştırma grubu olarak ise BHT, troloks ve tokoferol gibi standart bileşikler kullanıldı.

3.3.1. DPPH Serbest Radikal Temizleme Yöntemi

DPPH yöntemi kararlı ve sentetik bir radikal olan DPPH'nin bir antioksidanla reaksiyonu sonucu oluşan DPPH konsantrasyon değişikliklerinin spektrofotometrik ölçümü esasına dayanmaktadır (Dawidowicz ve ark., 2012).

96 platelerin her bir kuyucuğuna farklı konsantrasyonlarda (6.25-200 µg/mL) hazırlanan örnekten 50 µl, etanolden 100 µl ve DPPH çözeltisinden 50 µl eklendi. Vortekste karıştırılıp, ardından karanlıkta 30 °C'de 30 dk inkübe edildi. Daha sonra 517 nm'de absorbans değerleri ölçüldü. Absorbansta meydana gelen azalma DPPH serbest radikal temizleme aktivitesini göstermektedir. Elde edilen absorbans değerlerinden %inhibisyon değerleri hesaplandı (Gulcin 2005).

Kontrol grubu olarak antioksidan olan trolox, BHT ve tokoferol kullanıldı. Kontrol grupları, örnekler ile aynı konsantrasyon ve deneysel koşullarda uygulandı. Her bir örnek için deney 3 kez tekrarlanarak elde edilen sonuçların ortalaması alındı. DPPH radikal temizleme etkisi, aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon: } [(Absk\ddot{o}r - Absnumune) / Absk\ddot{o}r] \times 100$$

Kör: Numune taşımayan çözelti

3.3.2. TEAC (Troloks Ekivalent Antioksidan Kapasitesi) Yöntemi

TEAC yönteminin esası ABTS ile potasyum persülfatın (K₂S₂O₈) oksidasyon reaksiyon sonucu oluşturulan ABTS radikal katyonunun (ABTS^{•+}), ortama ilave edilen antioksidan maddeler tarafından inhibisyonuna dayanmaktadır. Mavi-yeşil renkli ABTS^{•+} radikali, reaksiyon sırasında 734 nm dalga boyunda renksizleşmektedir.

Tepkimenin son ürünü olarak tüketilen ABTS'+ miktarı mg/ml olarak verilmiştir (Cemeroğlu, 2009).

Çiriş otu ve aş otlarının TEAC (Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi) değerleri, Gulcin (2010) yöntemine göre belirlendi. Bu işlem için, 7 mM ABTS ve 2.45 mM potasyum persülfat çözeltileri eşit oranlarda karıştırılarak, karışım karanlık bir ortamda oda sıcaklığında 12 saat süreyle bekletildi. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra, karışımın 734 nm'de 0.7 ± 0.02 absorbans değerine ulaşabilmesi için etanol ile seyreltilmesi sağlandı. Ardından, her kuyucuğa farklı konsantrasyonlarda (6.25-200 µg/mL) 50 µL ABTS ve 130 µL örnek eklendi. Karışımlar, oda sıcaklığında 6 dakika inkübe edildikten sonra, 734 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri yapıldı.

Kontrol grubu olarak BHT, troloks ve tokoferol kullanıldı. Kontrol grupları örnekler ile aynı konsantrasyonlarda ve koşullarda uygulandı. Örneklerin her biri için deney 3 kez tekrarlandı ve elde edilen sonuçların ortalaması alındı. % ABTS süpürücü etki aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon: } [(Absk\ddot{o}r - Absnumune) / Absk\ddot{o}r] \times 100$$

Kör: Numune taşımayan çözelti

3.4. Çiriş Otu ve Aş Otu Ekstraktlarının Kanserli ve Sağlıklı Hücre Hatları Üzerindeki Etkinliğinin Araştırılması

Tez çalışması kapsamında Atatürk Üniversitesi DAYTAM'dan temin edilen insan kanser hücre hatları ve sağlıklı hücre hatları kullanılmıştır.

3.4.1. Hücre Kültürü Uygulamaları

3.4.1.1. Hücre Hattı ve Hücre Kültürü

Akciğer kanseri hücre hattı (A549), glioblastoma hücre hattı (U87mg) ve insan sağlıklı dermal hücre hattı (HDF) Dulbecco's Modified Eagle Media ve Leibovitzs

ortamında kültüre edildi. Daha sonra hücre kültürlerinin inkübasyonu %5 CO₂ %95 nem 37 °C’de inkübatörde gerçekleştirildi.

3.4.1.2. Hücrelerin Çözdürülmesi

-80 °C’de muhafaza edilen hücreler oda sıcaklığında çözülmeye bırakıldı. Daha sonra T-25 flask içerisine 4 mL besiyerini tek kullanımlık pipet yardımıyla aktarıldı. Hücrenin içerisinde bulunduğu tüpte pipet yardımıyla çek bırak işlemi yapılarak hücrenin karışımı sağlandı. Daha sonra hücreyi pipet yardımıyla alarak T-25 flask içerisine aktarımı sağlandı ve sonrasında hücrenin besiyerinde homojen olarak dağılması için hafif şekilde çalkalama işlemi yapıldı. Bu işlem sonrasında, hücrenin besiyerinde homojen bir şekilde dağılıp dağılmadığını gözlemlemek amacıyla mikroskopla kontrol yapıldı. Ardından, hücreler T-25 şişesine aktarılacak şekilde %5 CO₂ %95 nem ve 37°C’de inkübasyona bırakıldı.

3.4.1.3. Besiyeri Değişimi

Hücrenin ve besiyerinin bulunduğu T-25’lik flask içerisindeki besiyeri flask’ın yan tarafından hücrelere zarar vermeden çekildi. Besiyerinin çekilmesinin ardından 2 mL fosfat tamponu (PBS) ile yıkama işlemi yapıldı ve sonrasında fosfat tamponu flask’tan uzaklaştırıldı. 5 mL besiyeri flask’ın içerisine eklenerek besiyeri değiştirme işlemi gerçekleştirildi.

3.4.1.4. Hücrelerin Pasajlanması

Hücrelerin bulunduğu T-25 şişesindeki besiyeri uzaklaştırıldıktan sonra, hücreler 2 mL PBS ile yıkandı. Sonrasında, hücreleri flask yüzeyinden ayırmak amacıyla 1.5 Ml tripsin eklenip, şişenin yan yüzeylerine dikkatlice uygulandı. Ardından, hücreler 37 °C ve %5 CO₂ ortamında 3 dakika inkübe edildi. Bu sürenin sonunda hücrenin tamamen kalkması için hafifçe flaskın yan yüzeylerinden vuruldu. Tripsinin etkisini durdurmak amacıyla, flaskın içerisine 2 mL besiyeri eklenip, hücreler 15 mL’lik santrifüj tüpüne

aktarıldı ve 3.500 rpm hızında 5 dakika santrifüj işlemi uygulandı. Sonrasında, üst faz dökülerek, altta kalan hücre pelleti çözülmesi için 4 mL besiyeri eklenip karıştırıldı. Elde edilen hücre çözeltisinden, her birine 2 ml alınarak iki ayrı flaska aktarıldı ve her birine 3 mL besiyeri ilave edilerek pasaj yapıldı. Hücre ekimi için gerekli miktar alındıktan sonra, geri kalan kısmı stok olarak -80 °C’de saklandı.

3.4.1.5. Hücre Sayımı

Pasajlama işleminin ardından, flasktan 10 µL hücre süspansiyonu alınarak Neubauer lamına yüklendi ve Hemocytometer yöntemi ile İnverted mikroskop kullanılarak hücre sayımı gerçekleştirildi. Hücre sayımı yapılırken, dört odacıktaki hücre sayılarının ortalaması alınarak, her mililitreye düşen hücre sayısı belirlendi. Hesaplanması:

$$\text{Hücre sayısı/ml} = \text{dört odacık ortalama hücre sayısı} \times \text{DF(dilüsyon faktör)} \times 104$$

Çözeltilerin hazırlanışı Tablo 3.1 ‘de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çözeltilerin hazırlanışı

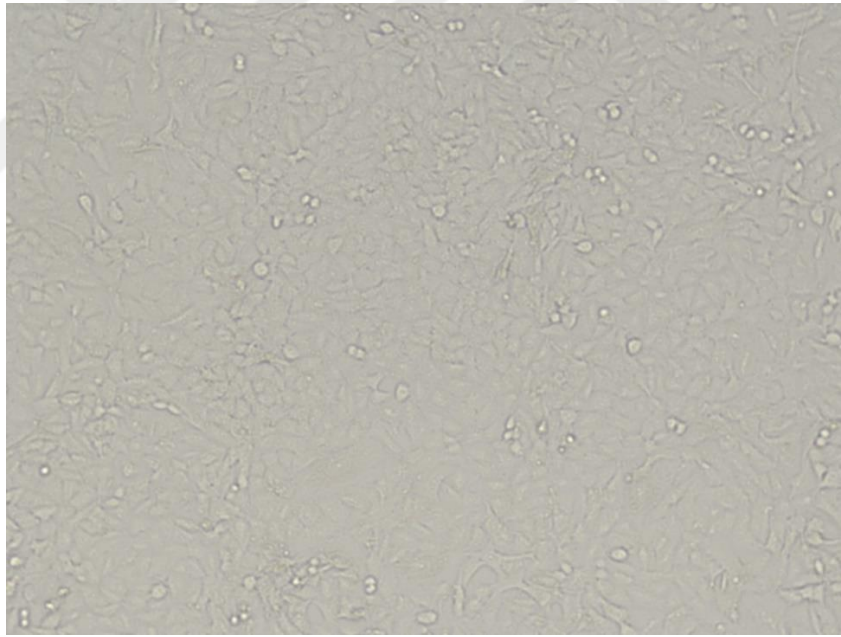
Çözelti Adı	Hazırlanışı
RPMI-1640 Besiyeri	Besi yeri miktarının %10’u kadar FBS, %1’i kadar, L-Glutamin ve %1’i kadar penisilin/streptomisin bazal RPMI-1640 besiyeri içine eklendi ve +4 °C’de muhafaza edildi.
DMEM Besiyeri	Besi yeri miktarının %10’u kadar FBS, %1’i kadar, L-Glutamin ve %1’i kadar penisilin/streptomisin bazal DMEM besiyeri içine eklendi ve +4 °C’de muhafaza edildi.
Dondurma Besiyeri	Besiyerlerine %8 oranında DMSO eklenerek hazırlandı
PBS	10X’lik PBS’den 50 mL’lik falkonlarda saf su ile hazırlanarak +4 °C’de muhafaza edildi.
MTT Solüsyonu	100 mg MTT, 10 mL distile suda (dH ₂ O) çözülerek (10 mg/mL) filtreden geçirildi. Çözelti 2 adet 15 mL’lik santrifüj tüpüne 5’er mL olacak şekilde alikotlara ayrıldı. Santrifüj tüplerin üzerine 5 mL distile su (dH ₂ O) eklendi ve konsantrasyon 5 mg/mL’ye ayarlandı. Elde edilen MTT solüsyonu -80 °C’de daha sonra kullanmak üzere muhafaza edildi.

3.4.2. A549 (Akciğer Kanseri) Hücre Hattının Kültüre Alınması

A549 hücreleri, T-25 şişelerinde %10 fetal bovin serum (FBS), %1 L-glutamin ve %1 penisilin/streptomisin içeren RPMI-1640 besiyeri ile beslenerek, %95 nem ve %5 CO₂ koşullarında 37°C'de inkübe edilip çoğaltıldı. Deneysel amaca uygun olarak, hücrelerin flask yüzeyini %70-80 oranında kaplamasına kadar her 2-3 günde bir besiyeri değiştirildi.

Deneysel aşamada kullanılmayan fazla hücreler, %8 dimetil sülfoksit (DMSO) içeren DMEM besiyeri ile karıştırılarak kriyo tüplere aktarıldı. Hücreler, +4°C'de 30 dakika ve ardından -20°C'de 60 dakika bekletildikten sonra, uzun süreli saklama amacıyla -80°C'ye yerleştirildi.

A549 hücreleri için p25 kullanıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. A549 hücrelerinin mikroskop görüntüsü

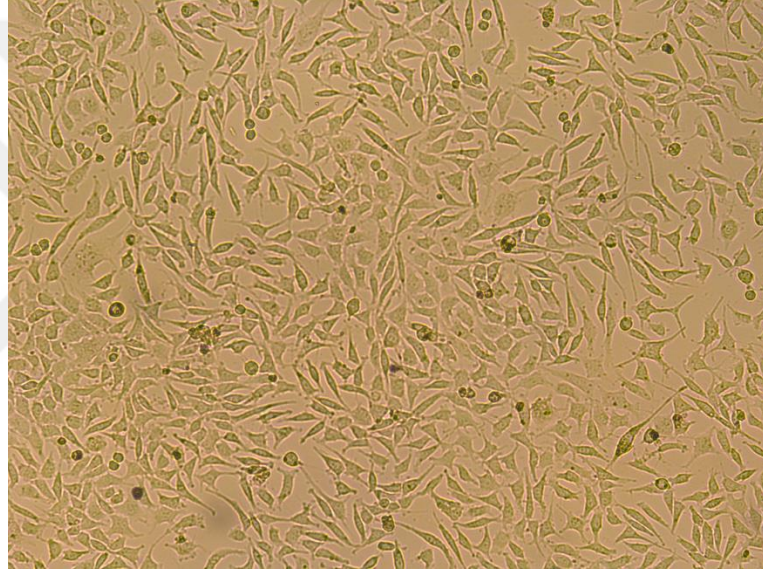
3.4.3. HDF (Sağlıklı Dermal Hücre Hattı)

HDF hücreleri, DMEM-F12 besiyeri içinde, %10 fetal bovin serum (FBS), %1 L-glutamin ve %1 penisilin/streptomisin ilavesiyle T-25 şişelerinde inkübe edilmiştir. Hücreler, %5 CO₂ ve %95 nem koşullarında 37°C'de çoğaltılmış ve her 2-3 günde bir

besiyeri değişimi ile büyümeleri takip edilmiştir. Deneysel amaca bağlı olarak flask yüzeyi %70-80 doluluğa ulaşıncaya kadar her 2-3 günde bir hücrelerin besiyeri değiştirildi.

Deneysel aşamada kullanılmayan fazla hücreler, %8 oranında dimetil sülfoksit (DMSO) içeren DMEM besiyeri içerisine alınarak kriyo tüplere aktarıldı. Hücreler +4 °C’de 30 dk. -20 °C’de 60 dk. bekletildikten sonra uzun süre muhafaza etmek amacıyla -80 °C’ye konuldu.

HDF hücreleri için p27 kullanıldı (şekil 3.2).



şekil 3.2. HDF hücrelerinin mikroskop görüntüsü

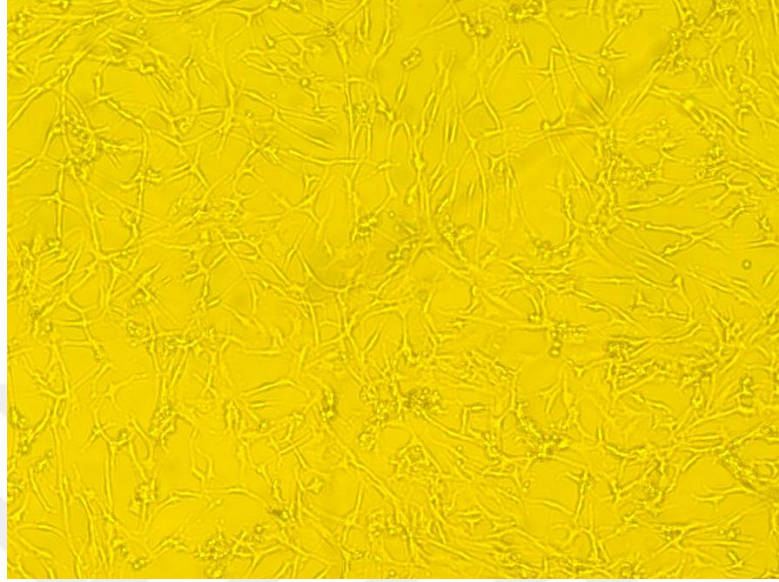
3.4.4. U87MG (Glioblastoma) Hücre Hattının Kültüre Alınması

U87MG hücreleri, DMEM-F12 besiyeri içinde, %10 FBS, %1 L-glutamin ve %1 penisilin/streptomisin ilavesiyle, T-25 flasklarında %95 nem ve %5 CO₂ koşullarında 37°C’de inkübe edilip çoğaltıldı. Deneysel amaç doğrultusunda, hücrelerin flask yüzeyi %70-80 doluluğa ulaşana kadar her 2-3 günde bir besiyeri değiştirildi.

Deneysel aşamada kullanılmayan fazla hücreler, %8 oranında dimetil sülfoksit (DMSO) içeren DMEM besiyeri içerisine alınarak kriyo tüplere aktarıldı. Hücreler +4

°C’de 30 dk. -20 °C’de 60 dk. bekletildikten sonra uzun süre muhafaza etmek amacıyla -80 °C’ye konuldu.

U87MG için p19 kullanıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. U87MG hücrelerinin mikroskop görüntüsü

3.5. Çiriş Otu, Aş Otu Uygulama Gruplarının ve MTX’in Hazırlanması

Çiriş otu, aş otu ekstratları ve Ticari olarak satın alınan katı toz halindeki MTX, 2 mg tartılarak 2 mL DMSO içerisinde çözüldü. Tamamen çözünebilmesi için sonikatörde 5 dakika bekletildi. Ardından farklı konsantrasyonlarda (6,25-200 µg/mL) seyreltilerek uygulamaya hazır hale getirildi.

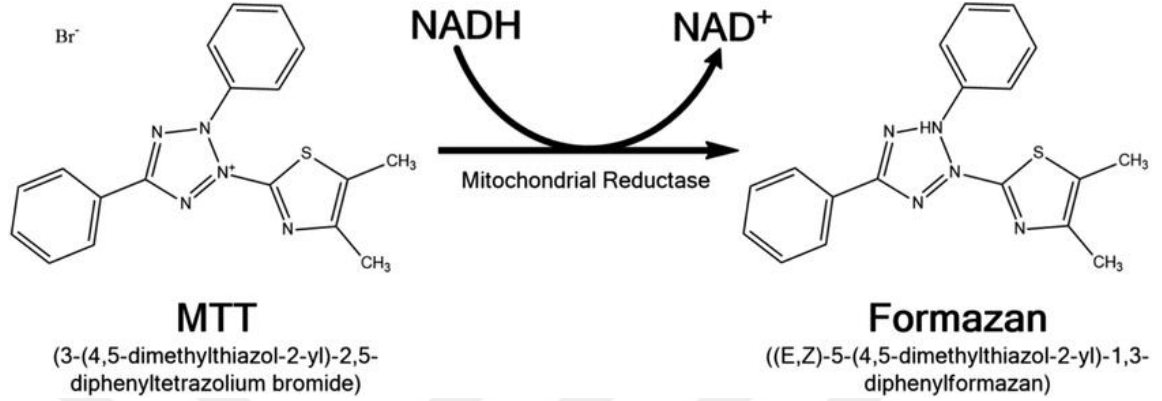
3.6. Hücre Canlılık Testi: MTT Yöntemi

MTT testi, Mosmann (1983) tarafından geliştirilen ve Cole (1986) tarafından insan akciğer kanseri hücre hatlarının kemosenitivitesini ölçmek için uyarlanan hücre çoğalması ve sağ kalımının basit bir kolorimetrik testidir (Van Meerloo, ve ark., 2011). Antikanser ajanlarının etkinliğini ve etkileşimlerini değerlendirmek için en sık kullanılan testlerden biridir (Śliwka ve ark.,2016).

MTT testi, metabolik olarak aktif hücrelerdeki dehidrogenaz enzimlerinin, sarı renkli suda çözünür tetrazolyum tuzunu (MTT) mor renkli ve suda çözünmeyen formazan

kristallerine indirgemesi prensibine dayanmaktadır (Şekil 3.4) (Kamiloğlu ve ark., 2020).

Elde edilen renk değişimi, ELISA okuyucu veya spektrofotometre ile analiz edilmektedir.



Şekil 3.4. MTT'nin formazana enzimatik redüksiyonu

3.6.1. A549 Hücrelerine MTT Testi

Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının A549 hücreleri üzerindeki antikanser aktiviteleri

MTT testi ile belirlendi ve bu süreç aşağıdaki protokol izlenerek gerçekleştirildi:

1. T-25'lik flasklarda büyütülen ve %70-80 doluluk oranına ulaşan A549 hücrelerinin besiyeri uzaklaştırıldıktan sonra hücreler 2 mL PBS ile temizlendi. Daha sonra hücreleri yüzeyden ayırmak amacıyla 1,5 mL %0,25'lik Tripsin-EDTA eklendi ve flask, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C'de 3 dk süreyle bekletildi. İnkübasyon süresinin sonrasında tripsini inhibe etmek için flaska 2 mL besiyeri eklendi ve tüm hücreler 15 mL'lik santrifüj tüpüne aktararak 3.500 rpm'de 5 dk süreyle santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant uzaklaştırıldı ve hücreler 3 mL besiyerinde çözüldü. Çözülen miktardan 10 µL alınarak neubauer lamına yüklendi ve hücre sayımı yapıldı.
2. Hücre sayımı tamamlandıktan sonra, 96 kuyucuklu platelere her bir kuyucuğa 150 µL besiyeri içinde 7.500 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. Hücrelerin plate

yüzeyine tutunabilmesi için, plateler %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 24 saat süreyle bekletildi.

3. Besiyeri ile hazırlanan ekstraktlar ve pozitif kontrol olarak kullanılan metotreksat (MTX), farklı konsantrasyonlarda (6,25-200 µg/mL) olacak şekilde, 96 kuyucuklu platelerin her bir kuyusuna 3 tekrarlı olarak 180 µL hacminde uygulandı. Daha sonra hücreler %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 48 saat süreyle bekletildi.
4. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra, kuyucuklardaki kontrol ve uygulama gruplarına ait besiyerleri uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa, besiyeri ile %20 oranında hazırlanmış MTT solüsyonundan 100 µL eklendi. Plateler, karanlık koşullarda %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 4 saat süreyle bekletildi.
5. İnkübasyon süresinden sonra, kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldı ve oluşan formazan kristallerini çözmek için her bir kuyucuğa 180 µL DMSO eklendi. Kristallerin tamamen çözünmesi için plateler, 240 rpm hızında bir shakerda 15 dakika boyunca çalkalandı.
6. Sürenin sonunda oluşan renk yoğunluğu, 570 nm dalga boyunda ELISA okuyucu kullanılarak ölçüldü.
7. Ekstraktların A549 hücreleri üzerindeki etkileri, doz ve zamana bağlı olarak IC50 değerleri belirlenerek analiz edildi. Bu analiz, uygulanan ilaç grupları ile kontrol grubunun absorbans değerlerinin karşılaştırılması yoluyla gerçekleştirildi. Hücrelerdeki % canlılık ise aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. (Aksakal, 2022).

$$\% \text{ Canlılık} = \frac{\text{Abs (bileşikler ile muamele edilen hücreler)} - \text{Abs (hücresiz ortamdaki DMSO)} \times 100}{\text{Abs (kontrol grubu hücreler)} - \text{Abs (hücresiz ortam)}}$$

3.6.2. HDF-1 Hücrelerine MTT Testi

Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının HDF-1 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT testi ile belirlendi ve bu süreç aşağıdaki protokol izlenerek gerçekleştirildi:

1. T-25'lik flasklarda büyütülen ve %70-80 doluluk oranına ulaşan HDF-1 hücrelerinin besiyeri uzaklaştırıldıktan sonra hücreler 2 mL PBS ile temizlendi. Daha sonra hücreleri yüzeyden ayırmak amacıyla 1,5 mL %0,25'lik Tripsin-EDTA eklendi ve flask, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C'de 3 dk süreyle bekletildi. İnkübasyon süresinin sonrasında tripsini inhibe etmek için flaska 2 mL besiyeri eklendi ve tüm hücreler 15 mL'lik santrifüj tüpüne aktarılarak 3.500 rpm'de 5 dk süreyle santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant uzaklaştırıldı ve hücreler 3 mL besiyerinde çözüldü. Çözülen miktardan 10 µL alınarak Neubauer lamına yüklendi ve hücre sayımı yapıldı.
2. Hücre sayımı tamamlandıktan sonra, 96 kuyucuklu platelere her bir kuyucuğa 150 µL besiyeri içinde 7.500 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. Hücrelerin plate yüzeyine tutunabilmesi için plateler, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C'de 24 saat süreyle bekletildi.
3. Besiyeri ile hazırlanan ekstraktlar ve pozitif kontrol olarak kullanılan metotreksat (MTX), farklı konsantrasyonlarda (6,25-200 µg/mL) olacak şekilde, 96 kuyucuklu platelerin her bir kuyusuna 3 tekrarlı olarak 180 µL hacminde uygulandı. Daha sonra hücreler, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C'de 48 saat süreyle bekletildi.
4. İnkübasyon süresinin ardından kuyucuklarda bulunan kontrol ve uygulama gruplarının besiyerleri uzaklaştırıldı. Ardından her kuyucuğa besiyeri ve MTT

(%20) ile hazırlanan solüsyondan 100 µL eklendi. Platelere karanlıkta, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 4 saat bekletildi.

5. İnkübasyon süresinden sonra, kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldı ve oluşan formazan kristallerini çözmek için her bir kuyucuğa 180 µL DMSO eklendi. Kristallerin tamamen çözünmesi için plateler, 240 rpm hızında bir shakerda 15 dakika boyunca çalkalandı.
6. Sürenin sonunda oluşan renk yoğunluğu, 570 nm dalga boyunda ELISA okuyucu kullanılarak ölçüldü.
7. Ekstraktların HDF-1 hücreleri üzerindeki etkileri, doz ve zamana bağlı olarak IC50 değerleri belirlenerek analiz edildi. Bu analiz, uygulanan ilaç grupları ile kontrol grubunun absorbans değerlerinin karşılaştırılması yoluyla gerçekleştirildi (Aksakal, 2022).

3.6.3. U87MG Hücrelerine MTT Testi

Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının U87MG hücreleri üzerindeki antikanser aktiviteleri MTT testi ile belirlendi ve bu süreç aşağıdaki protokol izlenerek gerçekleştirildi:

1. T-25’lik flasklarda büyütülen ve %70-80 doluluk oranına ulaşan U87MG hücrelerinin besiyeri uzaklaştırıldıktan sonra hücreler 2 mL PBS ile temizlendi. Daha sonra hücreleri yüzeyden ayırmak amacıyla 1,5 mL %0,25’lik Tripsin-EDTA eklendi ve flask, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 3 dakika süreyle bekletildi. İnkübasyon süresinin sonrasında tripsini inhibe etmek için flaska 2 mL besiyeri eklendi ve tüm hücreler 15 mL’lik santrifüj tüpüne aktararak 3.500 rpm’de 5 dk süreyle santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant uzaklaştırıldı ve hücreler 3 mL besiyerinde çözüldü. Çözülen miktardan 10 µL alınarak Neubauer lamına yüklendi ve hücre sayımı yapıldı.

2. Hücre sayımı tamamlandıktan sonra, 96 kuyucuklu platelere her bir kuyucuğa 150 μ L besiyeri içinde 7.500 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. Hücrelerin plate yüzeyine tutunabilmesi için plateler, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 24 saat süreyle bekletildi.
3. Besiyeri ile hazırlanan ekstraktlar ve pozitif kontrol olarak kullanılan metotreksat (MTX), farklı konsantrasyonlarda (6,25-200 μ g/mL) olacak şekilde, 96 kuyucuklu platelerin her bir kuyusuna 3 tekrarlı olarak 180 μ L hacminde uygulandı. Daha sonra hücreler, %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 48 saat süreyle bekletildi.
4. İnkübasyon süresinin ardından kuyucuklarda bulunan kontrol ve uygulama gruplarının besiyerleri uzaklaştırıldı. Ardından her kuyucuğa besiyeri ve MTT (%20) ile hazırlanan solüsyondan 100 μ L eklendi. Plateler karanlıkta %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C’de 4 saat bekletildi.
5. İnkübasyon süresinden sonra, kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldı ve oluşan formazan kristallerini çözmek için her bir kuyucuğa 180 μ L DMSO eklendi. Kristallerin tamamen çözünmesi için plateler, 240 rpm hızında bir shakerda 15 dakika boyunca çalkalandı.
6. Sürenin sonunda oluşan renk yoğunluğu, 570 nm dalga boyunda ELISA okuyucu kullanılarak ölçüldü.
7. Ekstraktların U87MG hücreleri üzerindeki etkileri, doz ve zamana bağlı olarak IC50 değerleri belirlenerek analiz edildi. Bu analiz, uygulanan ilaç grupları ile kontrol grubunun absorbands değerlerinin karşılaştırılması yoluyla gerçekleştirildi (Aksakal, 2022).

3.7. İstatistiksel Analiz

Yapılan alışmalar sonucunda elde edilen veriler SPSS for Windows 22.0 ve GraphPad Prism 5.00 Software (GraphPad Software, La Jolla, CA) istatistik programı kullanarak değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplar arasındaki farkın belirlenmesi için bağımsız gruplarda t testi, One-Way Anova veya two-way ANOVA testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının Total Fenolik Madde Mikarı ve Antioksidan Aktivite Tayini ile İlgili Çalışma Bulguları

4.1.1. Fenolik Madde Miktarında Meydana Gelen Değişimler

Folin-Ciocalteu yöntemi, suda ve organik çözücülerde çözünmüş fenolik bileşiklerin, alkali ortamda Folin reaktifiyle tepkimeye girerek mor menekşe renginde renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır. Bu kompleks, fenolik bileşiklerin konsantrasyonunu belirlemek için kullanılmakta ve 765 nm'de maksimum absorbans göstermektedir. Çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarının belirlenmesinde, referans olarak gallik asit kullanılmıştır (Gulcin ve ark., 2002).

Çiriş otu etanol ve metanol ekstraktlarının fenolik madde miktarı karşılaştırılmasında etanol ekstraktı $56.50 \pm 3.12 \mu\text{gGAE/mg}$ kuru örnek, çiriş otu metanol ekstraktının ise $33.73 \pm 1.52 \mu\text{gGAE/mg}$ kuru örnek olarak bulunmuş olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p < 0.05$) saptanmıştır (Tablo 4.1). Çiriş otu için en yüksek fenolik madde miktarının etanol ekstraktında olduğu görülmüştür.

Aş otu etanol ve metanol ekstraktlarının fenolik madde miktarı karşılaştırılmasında etanol ekstraktı $22.80 \pm 1.27 \mu\text{gGAE/mg}$ kuru örnek, aş otu metanol ekstraktının $34.33 \pm 0.72 \mu\text{gGAE/mg}$ kuru örnek olarak bulunmuş olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) saptanmıştır (Tablo 4.1). Aş otu için en yüksek fenolik madde miktarı metanol ekstraktında olduğu tespit edilmiştir.

Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarları

Madde	Yöntem	Fenolik Madde	Test ve p değeri
Çiriş otu	Etanol	56.50±3.12	t=-1.76 ^a ,
	Metanol	33.73±1.52	p=0.15
Aşotu	Etanol	22.80±1.27	t=-13.61 ^a ,
	Metanol	34.33±0.72	p=0.001*

*p<0.05

^a=bağımsız gruplarda t testi

^b= One-Way Anova

Fenolik madde miktarlarına genel olarak bakıldığında aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının en yüksek fenolik madde miktarlarının çiriş otu etanol ekstraktında olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

4.1.2. Antioksidan Aktivite Sonuçları

4.1.2.1. TEAC Metodu

Bu yöntemde, ABTS molekülü, potasyum persülfat ile oksitlenerek ABTS radikali (ABTS•+) oluşturmaktadır. TEAC yöntemine göre antioksidan kapasitesi için ölçülen IC50 değeri ne kadar küçük ise antioksidan aktivitesi o kadar yüksek olmaktadır (Yıldız, 2016).

Çiriş otu etanol ekstraktının IC50 değeri 55.81±1.48 mg/ml olarak, çiriş otu metanol ekstraktının IC50 değeri 29.72±1.34 mg/ml olarak bulunmuş olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu (p<0.05) belirlenmiştir (Tablo 4.2). En yüksek antioksidan aktivite gösteren çiriş otu metanol ekstraktında belirlenmiştir.

Aş otu etanol ekstraktının IC50 değeri 967.77±9.46 mg/ml olarak, aş otu metanol ekstraktının IC50 değeri 259.27±5.17 mg/ml olarak bulunmuş olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.05) saptanmıştır (Tablo 4.2). En yüksek antioksidan aktivite gösteren aş otu metanol ekstraktının olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada standart madde olarak kullanılan BHT için IC₅₀ değeri 39.95±1.80 mg/ml, tokoferol için IC₅₀ değeri 70.45±2.39 mg/ml ve trolox için IC₅₀ değeri 44.12±1.83 mg/ml olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, standart maddelerinden BHT'nin en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu, bunu sırasıyla troloks ve tokoferolün takip ettiğini göstermektedir (BHT > Troloks > Tokoferol) (Tablo 4.2).

Çiriş otu metanol ekstraktının (IC₅₀ değeri 29.72±1.34 mg/ml), standart olarak kullanılan antioksidanlardan daha yüksek ABTS radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Çiriş otu etanol ekstraktının (IC₅₀ değeri 55.81±1.48 mg/ml) ise BHT (IC₅₀ değeri 39.95±1.80 mg/ml) ve troloksa (IC₅₀ değeri 44.12±1.83 mg/ml) göre daha düşük, tokoferole IC₅₀ değeri (70.45±2.39 mg/ml) göre ise daha yüksek ABTS radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Aş otunun etanol (IC₅₀ değeri 967.77±9.46 mg/ml) ve metanol ekstraktlarının (IC₅₀ değeri 259.27±5.17 mg/ml) her ikisi de standart olarak kullanılan BHT (IC₅₀ değeri 39.95±1.80), troloks (IC₅₀ değeri 44.12±1.83 mg/ml) ve tokoferole (IC₅₀ değeri 70.45±2.39 mg/ml) göre oldukça düşük ABTS radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının antioksidan aktivite sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının antioksidan aktivite sonuçlarının karşılaştırılması

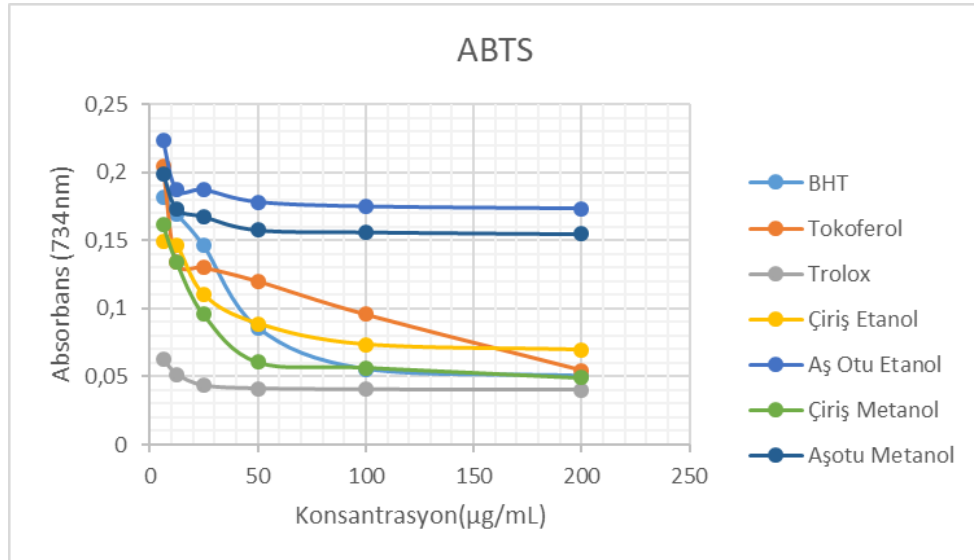
Madde	Yöntem	n	TEAC	Test ve p değeri	DPPH	Test ve p değeri
Çiriş	Etanol		55.81±1.48	t=0.53 ^a ,	337.59±3.27	t=-43.57 ^a ,
	Metanol		29.72±1.34	p=0.62	474.89±4.36	p=0.001*
Aşotu	Etanol		967.77±9.46	t=-	492.31±22.11	t=1.13 ^a , p=0.32
	Metanol		259.27±5.17	260.95 ^a ,	409.54±4.22	p=0.001*
	BHT		39.95±1.80	F=5.35 ^b	162.45±14.07	F=8.80 ^b
	Tokoferol		70.45±2.39	p=0.01*	20.54±0.60	p=0.003*
	Trolox		44.12±1.83		15.89±1.56	

*p<0.05

^a=bağımsız gruplarda t testi

^b= One-Way Anova

Çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının ABTS^{•+} giderme aktivitesi, Gulcin (2010) metoduna göre, 734 nm’de absorbansları ölçülerek belirlenmiştir. Sonuçlar Şekil 4.1’de verildi.



Şekil 4.1. Farklı konsantrasyonlardaki (6.25-200 µg/ml) çiriş otu ve aş otunun farklı ekstraktlarının ABTS^{•+} giderme aktivitelerinin BHT, α-tokoferol ve troloks ile karşılaştırması

4.1.2.2. DPPH Metodu

Antioksidan aktivite çalışmalarında yaygın olarak kullanılan ve hızlı, pratik bir teknik olan bu yöntem, genellikle metanol veya etanol gibi organik çözücülerde hazırlanan DPPH radikal çözeltisine antioksidan madde eklenmesiyle radikal çözeltisinin rengindeki değişim esasına dayanmaktadır. IC50 değeri ortamda bulunan DPPH radikalının %50'sini inhibe edebilen antioksidan maddenin konsantrasyonunu ifade etmektedir ve farklı antioksidanların radikal temizleme kapasitelerini karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. IC50 değerleri ne kadar düşükse, antioksidanların DPPH radikal giderme yeteneği o kadar yüksek olmaktadır (Cemeroğlu 2009).

Çiriş otu ekstraktlarının antioksidan kapasiteleri DPPH yöntemi ile etanol ekstraktının IC50 değeri 337.59 ± 3.27 mg/ml olarak, metanol ekstraktının IC50 değeri 474.89 ± 4.36 mg/ml olarak belirlenmiş olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) tespit edilmiştir (Tablo 4.2). En yüksek antioksidan aktivite çiriş otu etanol ekstraktında belirlenmiştir.

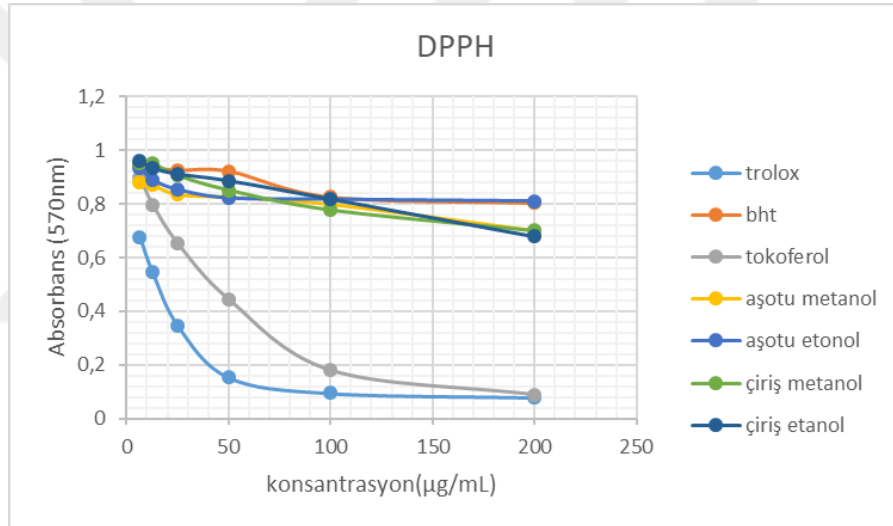
Aş otu etanol ekstraktının IC50 değerinin 492.31 ± 22.11 mg/ml olarak, aş otu metanol ekstraktının IC50 değerinin 409.54 ± 4.22 mg/ml olarak bulunmuş olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p < 0.05$) saptanmıştır (Tablo 4.2). En yüksek antioksidan aktivite aş otu metanol ekstraktında belirlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada DPPH yöntemi ile standart maddelerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. BHT'nin IC50 değeri 162.45 ± 14.07 mg/ml, tokoferolün IC50 değeri 20.54 ± 0.60 mg/ml ve trolox'un IC50 değeri 15.89 ± 1.56 mg/ml olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, standart maddelerden en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olanın trolox olduğunu, bunu takip eden sırasıyla tokoferol ve BHT'nin yer aldığını ortaya koymaktadır. (Trolox > Tokoferol > BHT) (Tablo 4.2).

Çiriş otu etanol (IC50 değeri 337.59±3.27 mg/ml) ve metanol ekstraktlarının (IC50 değeri 474.89±4.36 mg/ml) tüm standart maddelerine göre oldukça düşük DPPH radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Aş otu etanol (IC50 değeri 492.31±22.11 mg/ml) ve metanol ekstraktlarının (409.54±4.22 mg/ml) aynı şekilde standart maddelere kıyasla düşük DPPH radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Çiriş otu ve aş otu ekstraktlarının DPPH[•] giderme aktivitesi, Cemeroğlu (2009) metoduna göre, 517 nm’de absorbansları ölçülerek belirlenmiştir. Sonuçlar Şekil 4.2’de verildi.



Şekil 4.2. Farklı konsantrasyonlardaki (6.25-200 µg/ml) çiriş otu ve aş otunun farklı ekstraktlarının DPPH serbest radikal giderme aktivitelerinin BHT, α-tokoferol ve troloks ile karşılaştırması

Tez çalışması kapsamında aş aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının HDF, A549 ve U87mg hücre hatları üzerinde uygulanmasıyla doz ve zamana bağımlı olarak antikanser aktivitesi MTT testiyle deneysel olarak belirlenmiştir.

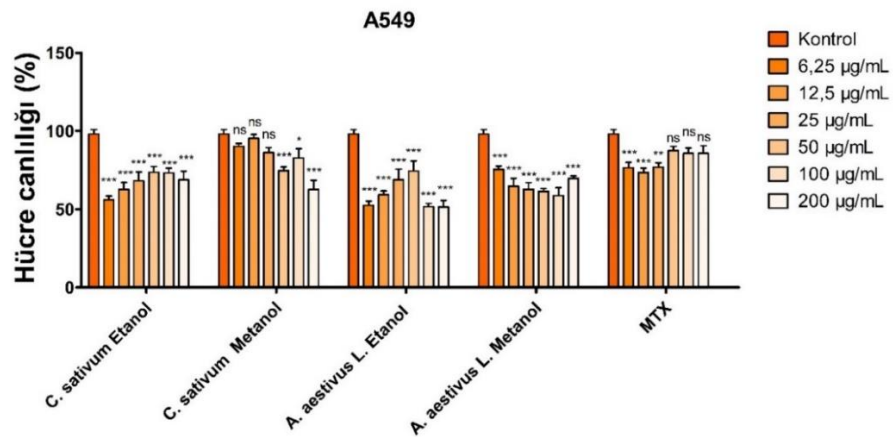
$$\% \text{ canlılık} = \frac{[\text{Abs (bileşikler ile muamele edilen hücreler)} - \text{Abs (hücresiz ortamdaki DMSO)}]}{[\text{Abs (kontrol grubu hücreler)} - \text{Abs (hücresiz ortam)}]} \times 100$$

4.3. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının A549 Hücre Hattı Üzerindeki Antikanser Etkilerinin MTT Testi ile Belirlenmesi

A549 hücrelerinin aş otu ve çiriş otu ekstraktları ile 6.25-200 µg/mL konsantrasyonlarda 48 saat muamele edilmesinin ardından MTT testi uygulanmıştır.

MTT testinin sonuçlarına göre aş otu etanol ekstraktının ($IC_{50}:302\pm0,0732$) ($p<0,001$), aş otu metanol ekstraktının ($IC_{50}:248,1\pm0,1678$) ($p>0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$), çiriş otu etanol ekstraktının ($IC_{50}:218,9\pm0,5776$) ($p<0,001$) ve çiriş otu metanol ekstraktının ($IC_{50}: 243,3\pm0,1743$) ($p<0,001$) uygulanan tüm konsantrasyonlarda (6,25-200 µg/mL) kontrole kıyasla antikanser aktivite gösterdiği fakat hücre canlılığının %50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.3).

Çalışmada, A549 hücreleri üzerinde yüksek dozlarda antikanser aktivitesi en yüksek olan ekstraktın çiriş otu etanol (100 ve 200 µg/mL) ($IC_{50}: 218,9\pm0,5776$) ($p<0,001$) olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte pozitif kontrol olarak kullanılan MTX'in ($IC_{50}: 328,2\pm0,2159$) ($p>0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$) uygulanan tüm konsantrasyonlarda kontrole kıyasla antikanser aktivite gösterdiği fakat hücre canlılığının %50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.3).



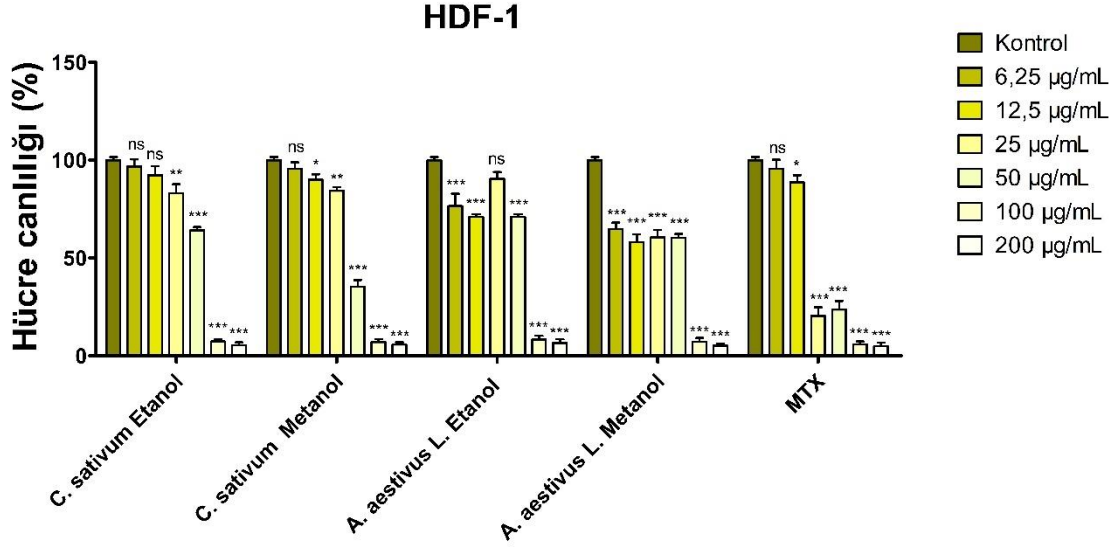
Şekil 4.3. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının doz (6.25-200 µg/mL) ve zaman (48 saat) bağımlı olarak A549 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri ($p>0,05=ns$, $*p<0,05$, $***p<0,001$)

4.4. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının HDF-1 Hücre Hattı Üzerindeki Sitotoksik Etkilerinin MTT Testi ile Belirlenmesi

HDF-1 hücrelerinin aş otu ve çiriş otu ekstraktları ile 6.25-200 µg/mL konsantrasyonlarda 48 saat muamele edilmesinin ardından MTT testi uygulanmıştır.

MTT testinin sonuçlarına göre aş otu etanol ekstraktının (IC_{50} : 53,77±0,8034) 6,25-50 µg/mL ($p>0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$) konsantrasyonlarda, aş otu metanol ekstraktının (IC_{50} : 38,88±0,3422) 6,25-25 µg/mL ($p>0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$) konsantrasyonlarda, çiriş otu etanol ekstraktının (IC_{50} : 60,57±0,0593) 6,25-50 µg/mL ($p>0,05$, $p<0,001$) konsantrasyonlarda, çiriş otu metanol ekstraktının ise (IC_{50} : 62,83±0,0857) 6,25-50 µg/mL ($p<0,001$) konsantrasyonlarda kontrole kıyasla sitotoksik etki gösterdiği fakat hücre canlılığının %50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.4)

Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının diğer tüm konsantrasyonlarında ise sitotoksik etki gösterdiği ve hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü gözlemlenmiştir. Çalışmada, HDF-1 hücreleri üzerinde doz bağımlı olarak sitotoksik etkisi en yüksek olan ekstraktın aş otu metanol (IC_{50} : 38,88±0,3422) (50-200 µg/mL) ($p<0,001$) olduğu sonucuna varılmıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan MTX'in (IC_{50} : 19,19±0,0367) ($p>0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$) yine doza bağımlı bir şekilde HDF-1 hücrelerinde ciddi sitotoksik etkilere (25-200 µg/mL) ($p<0,001$) sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının doz (6.25-200 µg/mL) ve zaman (48 saat) bağımlı olarak HDF-1 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri (p>0.05=ns, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

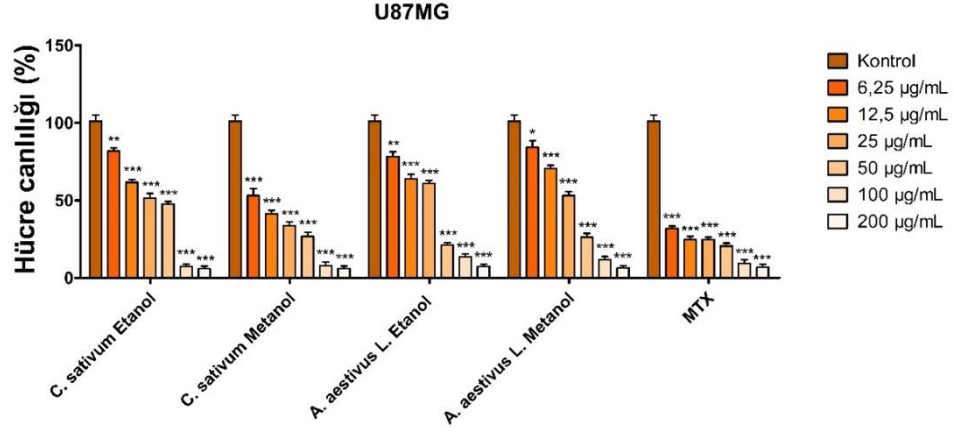
4.5. Aş Otu ve Çiriş Otu Ekstraktlarının U87MG Hücre Hattı Üzerindeki Antikanser Etkilerinin MTT Testi ile Belirlenmesi

U87MG hücrelerinin aş otu ve çiriş otu ekstraktları ile 6.25-200 µg/mL konsantrasyonlarda 48 saat muamele edilmesinin ardından MTT testi uygulanmıştır.

MTT testinin sonuçlarına göre aş otu etanol ekstraktının (IC₅₀: 22,5±0,021) 50-200 µg/mL (p<0,001) konsantrasyonlarda, aş otu metanol ekstraktının (IC₅₀: 8,5±0,107) 12,5-200 µg/mL (p<0,001) konsantrasyonlarda, çiriş otu etanol ekstraktının (IC₅₀: 30,2±0,048) 50-200 µg/mL (p<0,001) konsantrasyonlarda ve çiriş otu etanol ekstraktının (IC₅₀: 32,9±0,129) 50-200 µg/mL (p<0,001) konsantrasyonlarda kontrole kıyasla yüksek antikanser aktivite gösterdiği ve hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü belirlenmiştir (Şekil 4.5).

Tüm ekstraktların diğer konsantrasyonlarında ise hücre canlılığında kontrole kıyasla bir azalma olduğu fakat hücre canlılığını %50'nin altına düşüremediği gösterilmiştir. Çalışmada, U87MG hücreleri üzerinde antikanser aktivitesi en yüksek olan ekstraktın aş otu metanol (IC₅₀: 8,5±0,107) (12,5-200 µg/mL) (p<0,001) olduğu sonucuna

varılmıştır. Bununla birlikte pozitif kontrol olarak kullanılan MTX'in (IC_{50} : $3,8 \pm 0,093$) uygulanan tüm konsantrasyonlarda ($p < 0,001$) kontrole kıyasla yüksek antikanser aktiviteye sahip olduğu ve hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü belirlenmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının doz (6.25-200 µg/mL) ve zaman (48 saat) bağımlı olarak U87MG hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

5. TARTIŞMA

Dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan ve her yıl milyonlarca insanı etkileyen kanser, büyük sosyal ve ekonomik yüklere yol açmaya devam etmektedir. Diğer yandan var olan teşhis ve tedavideki gelişmelere rağmen hastaların prognozu zayıf olarak kalmaktadır. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapinin sadece tümör hücreleri için değil, aynı zamanda sağlıklı hücreler için de toksik olduğu bilinmektedir (Gomez flores ve ark., 2010). Tüm bunlar göz alındığında etkili bir şekilde kanseri önlemek ve tedavi etmek için alternatif yöntemlerin bulunması gerekmektedir (Zhai ve ark., 2022). Yeni kanser önleyici ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi için fitokimyasalların önemli bir kaynak olduğu genel olarak kabul görmektedir (Hu ve ark., 2022).

Yemeklere lezzet katmak, rahatsızlıkları tedavi etmek ve sağlığı desteklemek için yaygın bir şekilde kullanılan aş otu ve çiriş otunun (Al Snafi 2016; Alsubki ve ark., 2021), antioksidan ve antikanser aktivitesi çalışmalarla gösterilmiştir (Farid ve ark., 2021; Peksel ve ark., 2012; Tang ve ark., 2013; Tüzün ve ark., 2020).

Son yıllarda tıbbi bitkilerin ve bitkisel ilaçların antikanser etkilerinden sorumlu mekanizmayı araştırmaya yönelik giderek artan bir ilgi mevcuttur. Araştırmacılar, oksidatif stresin ve DNA mutasyonları, kanser gelişimi gibi sonuçlarının birçok fitokimyasal içeren antioksidan açısından zengin yiyecekler tüketilerek azaltılabileceğine inanmaktadır (Hayes ve ark., 2020). Bazı bitkiler; yüksek antioksidan aktiviteye sahip olmaları, sinyal moleküllerini hedeflemeleri ve hücreleri daha fazla hasardan veya kanser hücrelerine dönüşmekten korumaları gibi sebepler dolayısıyla kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif ve apoptotik etkilerle ilişkilendirilmiştir (Coker-Gurkan ve ark., 2019; Li ve ark., 2013; Lu ve ark., 2019; Sheth ve ark., 2012; Thangavelu ve ark., 2022; Wu ve ark., 2016).

Bu tez çalışmasında; aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının A549 akciğer kanseri hücre hattı, U87mg glioblastoma hücre hattı üzerindeki hücre canlılığını, HDF sağlıklı dermal hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri ve bunun yanında bitkilerin antioksidan aktivitelerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda çiriş otu etanol ekstraktındaki toplam fenolik madde miktarı 56.50 ± 3.12 µgGAE/mg, metanol ekstraktındaki toplam fenolik madde miktarı 33.73 ± 1.52 µgGAE/mg, olarak bulunmuştur. Çiriş otu etanol ekstraktının DPPH metodunda IC50 değeri 337.59 ± 3.27 mg/ml olarak, çiriş metanol ekstraktının IC50 değeri ise 474.89 ± 4.36 mg/ml olarak belirlenmiştir. Bu ekstraktların TEAC metodunda IC50 değerleri ise çiriş otu etanol için 55.81 ± 1.48 mg/ml, çiriş otu metanol için 29.72 ± 1.34 mg/ml olarak tespit edilmiştir.

Fafal ve ark. (2017), çiriş otu su ekstresinin total fenolik madde miktarını 72.17 ± 9.69 mg/g kuru örnek olarak bulmuşlardır. Çalışmadaki bulguların bizim sonuçlarımıza kıyasla (çiriş otu etanol 56.50 ± 3.12 µgGAE/mg, çiriş metanol 33.73 ± 1.52 µgGAE/mg) daha yüksek olduğu görülmektedir. Aynı çalışmada ekstraktın DPPH aktivitesini 31.82 ± 4.04 mg/ml, ABTS aktivitesini ise 39.62 ± 0.02 mg/ml olarak bulmuşlardır. Bu çalışmadaki ekstraktın çalışmamızdaki çiriş otu ekstraktlarına kıyasla çok daha yüksek DPPH aktivitesi gösterdiği ancak diğer yandan ABTS aktivitesinin sonuçlarımızla benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre daha fazla fenolik madde miktarının olması daha yüksek antioksidan aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Antioksidan aktivitelerindeki farklılıkların farklı yetiştirme şartları, farklı çeşitler ve farklı çözücülerde ekstrakte edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Peksel ve ark. (2012)'nin çiriş otu etanol ve su ekstraktlarının antioksidan aktivitesini araştırdığı bir çalışmada DPPH radikal süpürme aktivitesinin etanol ekstraktında 33.92 ± 0.12 mg/ml, su ekstraktında ise 48.91 ± 0.42 mg/ml olarak

inhibisyon gösterdiği ortaya konulmuştur. TEAC metodunda ise etanol ve su ekstraktlarının ABTS•+ temizleme yeteneği sırasıyla $320.20 \pm 2.25 \mu\text{mol}$, $320.00 \pm 1.68 \mu\text{mol}$ olduğu belirlenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada çiriş otu etanol ekstraktının DPPH metodunda IC50 değeri $337.59 \pm 3.27 \text{ mg/ml}$ olarak, ekstraktların TEAC metodunda IC50 değerleri ise çiriş otu etanol ekstraktı için $55.81 \pm 1.48 \text{ mg/ml}$ olarak belirlenmiştir.

Aslantürk ve Celik (2013), çiriş otunun etil asetat ve metanol ekstraktlarının DPPH radikal temizleme testinin sonuçlarında, bu ekstraktların önemli DPPH radikal temizleme aktivitesine sahip olduğunu (sırasıyla IC50 değerleri: 22.46 ve $188.90 \mu\text{g/ml}$) göstermişlerdir. Çalışmamızdaki çiriş otu metanol ekstraktının IC50 değeri ise $474.89 \pm 4.36 \text{ mg/ml}$ olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak metanol ekstraktının daha düşük antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu durum metanolde çözünen bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Lazarova ve ark. (2020) çiriş otunun su, metanol, etil asetat ve diklorometan ekstraktlarını kullanarak yaptıkları çalışmada, etil asetat ekstraktının en yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu (23.41 mg GAEs/g) belirlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada çiriş otunun her iki ekstraktının da (çiriş otu etanol ekstraktı $56.50 \pm 3.12 \mu\text{gGAE/mg}$, metanol ekstraktı $33.73 \pm 1.52 \mu\text{gGAE/mg}$) bu çalışmaya kıyasla daha yüksek fenolik madde içerdiği tespit edilmiştir. Diğer yandan bu çalışmada DPPH yönteminde en yüksek aktiviteye sahip olan diklorometan ($3.74 \pm 0.63 \text{ mg TEs/g}$) olduğu, ABTS yönteminde de aynı ekstraktın ($15.49 \pm 1.18 \text{ mg TEs/g}$) en yüksek antioksidan aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmaya kıyasla bu sonuçların oldukça yüksek olduğu bunrada kullanılan diklorometanın daha etkin bir çözücü olduğu görülmektedir.

Badem ve ark. (2024), çiriş otunun metanol ekstraktının toplam fenolik madde miktarını $236.62 \pm 3.28 \mu\text{gGAE/mg}$ olarak bulmuşlardır. Bu sonucun bizim bulgularımıza kıyasla (çiriş otu metanol $33.73 \pm 1.52 \mu\text{gGAE/mg}$) oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Aynı çalışmada DPPH radikal temizleme test sonuçlarında IC50 değeri 0.00582 mg/ml olarak bulunmuş olup yine bizim sonuçlarımıza (çiriş otu metanol $474.89 \pm 4.36 \text{ mg/ml}$) kıyasla antioksidan aktivitenin çok yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda aş otu etanol ekstraktındaki toplam fenolik madde miktarı $22.80 \pm 1.27 \mu\text{gGAE/mg}$, metanol ekstraktındaki toplam fenolik madde miktarı $34.33 \pm 0.72 \mu\text{gGAE/mg}$, olarak bulunmuştur. Aş otu etanol ekstraktının DPPH metodunda IC50 değeri $492.31 \pm 22.11 \text{ mg/ml}$ olarak, aş otu metanol ekstraktının IC50 değeri ise $409.54 \pm 4.22 \text{ mg/ml}$ olarak belirlenmiştir. Bu ekstraktların TEAC metodunda IC50 değerleri ise aş otu etanol için $967.77 \pm 9.46 \text{ mg/ml}$, aş otu metanol için $259.27 \pm 5.17 \text{ mg/ml}$ olarak belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada çeşitli bölgelerden (Tunus, Suriye ve Mısır) elde edilen aş otunun metanol ekstraktlarının IC50 değerleri 27.00 ± 6.57 ile $36.00 \pm 3.22 \text{ mg/mL}$ arasında değişen önemli ölçüde DPPH radikal temizleme aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Polifenol içerikleri ise sırasıyla Suriye $1,09 \pm 0,02 \mu\text{gGAE/mg}$, Tunus $1,00 \pm 0,06 \mu\text{gGAE/mg}$ ve Mısır $0,94 \pm 0,05 \mu\text{gGAE/mg}$ olarak tespit edilmiştir (Msaada ve ark., 2017). Yaptığımız çalışmada aş otu metanol ekstraktına ($34.33 \pm 0.72 \mu\text{gGAE/mg}$) kıyasla bu çalışmada bulunan fenolik madde miktarlarının çok düşük olduğu görülmektedir. Aynı çözüdüde çözdürülmelerine rağmen fenolik madde miktarındaki bu farklılığın aş otunun tür, çeşit, yetiştirme şartlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Wangensteen ve ark. (2004), yaptıkları çalışma ile aş otu etanol ekstraktının toplam fenolik madde miktarını $19 \mu\text{g GAE/mg}$ olarak bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada aş otu etanol ekstraktının fenolik madde miktarının ($22.80 \pm 1.27 \mu\text{g GAE/mg}$)

benzer olduğu belirlenmiştir. Ancak aynı çalışmada aş otu etanol ekstraktının DPPH temizleme aktivitesi oldukça yüksek iken (0.389 ± 0.005 mg/mL) yaptığımız çalışmada aş otu etanol ekstraktının DPPH temizleme aktivitesinin daha düşük antioksidan aktivite gösterdiği görülmektedir.

Sriti ve ark. (2011), aş otu metanol ekstraktının toplam polifenol içeriğinin Kanada eşidi için $15,16$ μg GAE/mg ve Tunus eşidi için $12,10$ μg GAE/mg olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise aş otu metanol ekstraktının fenolik madde miktarı (34.33 ± 0.72 $\mu\text{gGAE/mg}$) daha yüksek bulunmuştur. Bu farkın, bitkilerin yetiştiği coğrafi bölge, toprak ve iklim koşulları, genetik çeşitlilik, hasat zamanı veya ekstraksiyon prosedüründeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Aş otunun metanol ve etanol ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarının ve antioksidan aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada toplam fenolik madde miktarı aş otu metanol ekstraktında 4.2 ± 0.3 mgGAE/g kuru örnek, aş otu etanol ekstraktında ise 2.1 ± 0.4 mgGAE/g kuru örnek olarak; DPPH radikal temizleme aktivitesi aş otu metanol için 2.2 ± 0.2 mg/ml, aş otu etanol için 5.6 ± 0.2 mg/ml olarak; ABTS radikal temizleme aktivitesi ise aş metanol 7.1 mg/ml, aş otu etanol 2.85 mg/ml olarak belirlenmiştir (Demir ve Korukluoglu, 2020).

Yıldız (2016), yaptığı çalışmada aş otu etanol ekstraktının toplam fenolik madde miktarını 14.97 ± 0.05 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulmuş olup çalışmamızın sonuçlarına kıyasla (22.80 ± 1.27 mg/ml) düşük olduğu saptanmıştır.

Marcucci ve ark., (2022), tarafından yapılan çalışmada, SH-SY5Y nöroblastoma hücre hattı üzerinde aş otu etanol ekstraktının antiproliferatif etkisi incelenmiş ve minimum hücre inhibisyonunun 20 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda gözlendiği bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada, aş otu etanol ekstraktının U87MG hücre hattında benzer antiproliferatif etkileri 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda A549 hücre hattında ise 302 $\mu\text{g/mL}$

konsantrasyonunda gözlenmiştir. Bu farklılık, hücre hatlarının biyolojik özelliklerinden, mikroçevresel faktörlerden ve kanser türüne özgü farmakolojik yanıtlarından kaynaklanabilmektedir. SH-SY5Y'nin nöroblastoma hücrelerine özgü biyolojik yapısı, daha düşük konsantrasyonlarda dahi antiproliferatif yanıt vermesine neden olabilirken, A549 hücre hattının daha dirençli bir yapıya sahip olduğu düşünülmektedir.

Taştan ve ark. (2023)'nın çiriş otunun su ekstraktını kullanarak sentezledikleri gümüş nanopartiküllerin farklı kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini inceledikleri çalışmada, meme kanseri hücre hatları (MCF-7 ve MDA-MB-231), melanom hücre hatları (MEWO ve CHL-1) ve fibroblast hücre hatları (WI-38 ve HEL 299) üzerinde 3.26–35.44 µg/mL arasında değişen IC50 değerleri tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar dolayısıyla, nanopartiküllerin tüm hücre hatlarında belirgin bir sitotoksik etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının U87MG hücre hattı üzerindeki IC50 değerleri 8.5–32.9 µg/mL aralığında değişiklik göstererek ekstraktların glioblastoma hücreleri üzerinde antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Buna karşılık, A549 hücre hattında belirlenen daha yüksek IC50 değerleri (218–302 µg/mL), bu hücre hattının ekstraktlara karşı daha dirençli bir yapıya sahip olduğuna işaret etmektedir.

A549 hücreleri üzerinde uyguladığımız aş otu etanol ve metanol, çiriş otu etanol ve metanol ekstraktları tüm konsantrasyonlarda (6.25-200 µg/ml) antiproliferatif etki göstermiştir fakat hücre canlılığını %50'nin altına düşürememiştir. Çalışmamızın sonuçlarıyla paralel olarak, Zhan ve ark. (2022)'nin yürüttüğü çalışmada, aş otunun sulu ekstraktından sentezlenen demir nanopartiküllerinin pleomorfik hepatoselüler karsinom (SNU-387), hepatik duktal karsinom (LMH/2A), Morris hepatoma (McARH7777) ve Novikoff hepatoma (N1-S1 Fudr) hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteyi 250 µg/mL

konsantrasyonunda gösterdiği ve bu konsantrasyonda hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü bildirilmiştir.

Swetha ve Krithika (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, aş otunun etanol ve su ekstraktlarının MCF-7 meme kanseri hücre hattına karşı gösterdiği antikanser etkisi, MTT testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 18,75–500 µg/mL aralığında farklı konsantrasyonlar uygulanmış ve 500 µg/mL konsantrasyonunda canlı kanser hücresi kalmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, 100 µg/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda hücre canlılığının %50'nin altına düştüğü belirtilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise aş otu etanol ekstraktı, U87MG hücre hattı üzerinde 50 µg/mL gibi daha düşük bir konsantrasyonda hücre canlılığını %50'nin altına düşürmüştür. Elde ettiğimiz bu veriler, U87MG hücre hattında gözlemlenen belirgin antikanser aktiviteyi ve bu hücre hattının ekstrakta duyarlılığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, düşük konsantrasyonlarda elde edilen bu etkili sonuçlardan dolayı, ekstraktın güçlü bir antiproliferatif potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

Fayyad ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada, aş otu metanol, heksan ve sulu ekstraktlarının HepG2 (karaciğer kanseri) hücre hattı üzerindeki canlılığı araştırılmış ve minimum inhibisyonun tüm ekstraktlar için 350 µg/mL konsantrasyonda gözlemlendiği bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada A549 hücre hattı üzerinde aş otu metanol ekstraktı ile elde edilen IC50 değerinin (248 µg/mL), yapılan çalışmadaki HepG2 hücre hattına kıyasla daha düşük olması, A549 hücre hattının aş otu metanol ekstraktına karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, U87MG hücre hattında yalnızca 12.5 µg/mL konsantrasyonda dahi hücre canlılığının %50'nin altına düştüğü belirlenmiştir. U87MG hücre hattının her iki hücre hattına kıyasla aş otu ekstraktına en duyarlı hücre hattı olduğu düşünülmektedir.

Aş otu ve diğer bazı bitkilerin yer aldığı bir çalışmada, HeLa (insan serviks adenokarsinomu), K562 (insan miyeloid lösemi) ve MDA-MB-453 (meme kanseri) hücre hatları üzerindeki antiproliferatif aktivitesinin araştırıldığı ve kontrol grubu olarak MRC-5 hücre hattının kullanıldığı bir çalışmada en düşük antiproliferatif aktivite gösteren bitkinin aş otu olduğu gösterilmiştir (Elgndi ve ark., 2017).

Yapmış olduğumuz çalışmada A549 hücre hattının tüm ekstraktlarında hücre canlılığı %50'nin altına düşürülememiştir. Bununla birlikte çalışmamızda özellikle A549 hücrelerinde dozlar arasında anlamlı bir artışın ya da azalışın olmamasının, ekstraktların hücreler üzerinde sitostatik ve sitosidal etki göstermelerinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Literatürde, sitotoksikite testleri sonucunda dozlar arası anlamlı bir artış veya azalışın olmadığı ve bu durumun, etkisi araştırılan maddelerin hücreler üzerinde sitostatik veya sitosidal etkiler göstermesinden kaynaklı olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Han ve ark., 2018; Yuan ve ark., 2012).

Yapmış olduğumuz çalışmada HDF hücre hattı üzerinde aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının yüksek konsantrasyonlarda (100-200 µg/mL) sitotoksik etki gösterdiği ve hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü gözlemlenirken daha düşük konsantrasyonlarda ise kontrole kıyasla sitotoksik etki gösterdiği, hücre canlılığı %50'nin üzerinde kaldığı görülmüştür. HDF hücreleri üzerinde doz bağımlı olarak en yüksek sitotoksik etkiyi ise aş otu metanol ekstraktı (50-200 µg/mL) göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında aş otu ve çiriş otunun A549 ve U87 MG hücre hatlarındaki in vitro antikanser etkileri incelenmiş ve bunun yanında antioksidan aktiviteleri ile fenolik madde miktarları araştırılmıştır.

- Çalışmamızda U87MG hücre hattında; aş otu etanol ekstraktının 50-200 µg/mL, aş otu metanol ekstraktının 12.5-200 µg/mL; çiriş otu etanol ve metanol ekstraktlarının 50-200 µg/mL konsantrasyonlarında kontrole kıyasla yüksek antikanser aktivite gösterdiği ve hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü gözlenmiştir. Bu bitkilerin glioblastoma tedavisinde kemoteröpatik ajan olarak güçlü bir potansiyelinin olabileceğini düşünmekteyiz. Glioblastoma tanısı alan hastaların yaşam süresinin 15 aydan kısa olması, hala tedavi edilemeyen kanser türü olduğu göz önüne alındığında çalışmamızın sonuçları oldukça önemlidir

- U87mg hücre hattında; uygulanan tüm ekstraktların diğer konsantrasyonlarında ise hücre canlılığında kontrole kıyasla bir azalma olduğu ancak hücre canlılığını %50'nin altına düşüremediği gözlenmiştir.

- Çalışmamızda A549 hücreleri; aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının uygulanan tüm konsantrasyonlarında (6.25-200 µg/mL) kontrole kıyasla antiproliferatif etki gösterdiği fakat hücre canlılığının %50'nin altına düşüremediği görülmüştür.

- Çalışmamızda, HDF hücreleri üzerinde aş otu ve çiriş otu ekstraktlarının yüksek konsantrasyonlarında (100-200 µg/mL) sitotoksik etki gösterdiği ve hücre canlılığını %50'nin altına düşürdüğü gözlemlenirken daha düşük konsantrasyonlarda ise kontrole kıyasla sitotoksik etki gösterdiği hücre canlılığı %50'nin üzerinde kaldığı görülmüştür. Ayrıca doz bağımlı olarak sitotoksik etkisi en yüksek ekstraktın aş otu metanol (50-200 µg/mL) olduğu sonucuna varılmıştır.

- Yapmış olduğumuz çalışmanın sonucuna göre özellikle çiriş otunun yüksek antioksidan aktiviteye sahip olması dolayısıyla, vücutta metabolizma sırasında ortaya çıkan serbest radikalleri temizleyeceği ve bu radikallerin sebep olduğu hasarların oluşmasını engelleyebileceği, çeşitli hastalıkların oluşumunun da önüne geçebileceği düşünülmektedir.

- Yaptığımız bu çalışmayla elde ettiğimiz bulgulara ilave olarak, in vivo ortamda deney hayvanlarıyla çalışmaların yapılması ile aş otu ve çiriş otunun antikanser etkilerinin anlaşılmasında fayda sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Abbas, Z., & Rehman, S. (2018). An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasms*, 1, 139-157. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76558>
- Agrahari, V., & Mitra, A. K. (2016). Therapeutic delivery. *Therapeutic Delivery*, 7(2), 117-138. <https://doi.org/10.4155/tde-2015-0012>
- Akhigbe, R., & Ajayi, A. (2021). The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: A review. *Lipids in Health and Disease*. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01435-7>
- Akhtar, N., & Bansal, J. G. (2017). Risk factors of lung cancer in nonsmokers. *Current Problems in Cancer*, 41(5), 328-339. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.07.002>
- Aksakal, E. (2022). *Deazahipoksantin ve mitoksantron'un Caco-2 hücrelerinde antikanser üzerindeki sinerjik etkisinin araştırılması* (Tez No. 708103) [Y. Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Alaee, M., Kiyamehr, P., Maroufi, F., Maali, A., & Azad, M. (2023). Dual role of microRNAs in cancer metastasis. *Human Gene*, 34, 201218. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2023.201218>
- Al-Snafi, A. (2016). A review on chemical constituents and pharmacological activities of *Coriandrum sativum*. *IOSR Journal of Pharmacy*, 6, 17–24. <https://doi.org/10.9790/3013-067031742>
- Alsubki, R., Tabassum, H., Abudawood, M., Rabaan, A. A., Alsobaie, S. F., & Ansar, S. (2021). Green synthesis, characterization, enhanced functionality and biological evaluation of silver nanoparticles based on *Coriandrum sativum*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(4), 2102–2108. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.055>

- American Cancer Society. (2019). Ablation for liver cancer. *Atlanta, GA: American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019 | American Cancer Society*
- American Cancer Society. (2023). *Cancer Facts & Figures 2023. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023 | American Cancer Society*
- Arslan, Ş., Necip, A., Karadağ, M., & Alma, M. H. (2019). *Hidroksiantrakinon türevlerinin antioksidan aktivitelerinin teorik olarak incelenmesi*. 6. Uluslararası Mesleki ve Teknik Bilimler Kongresi (UMTEB), 11-12 Nisan, Iğdır Üniversitesi, Iğdır, Türkiye.
- Ashadevi, D., & Gotmore, S. R. (2015). The health benefits and risks of antioxidants. *Pharmacophore*, 6(1), 25–30.
- Aslantürk, Ö. S., & Çelik, T. A. (2013). Investigation of antioxidant, cytotoxic, and apoptotic activities of the extracts from tubers of *Asphodelus aestivus* Brot. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(11), 610–621. <https://doi.org/10.5897/ajpp12.1149>
- Badajatia, N., Satyam, A., Singh, P., Seth, A., & Sharma, A. (2010). Altered antioxidant status and lipid peroxidation in Indian patients with urothelial bladder carcinoma. *Urologic Oncology*, 28, 360–367. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.12.010>
- Badem, M., Kanbolat, S., Çolak, N., Sari, S., Şenel, H., Arıkan, F., Özdemir, N., Şener, S. Ö., Altun Ali, Y., & Erdemir, B. (2024). Investigation of antioxidant, antityrosinase, anticollagenase, and cytotoxic effects of some *Asphodelus* species as potential dermocosmetic agents. *Food Bioscience*, 61, 104891. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.104891>
- Baineni, R., Gulati, R., & Delhi, C. K. (2016). Vitamin A toxicity presenting as bone pain. *Archives of Disease in Childhood*, 102, 556–558.

- Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global epidemiology of lung cancer. *Annals of Global Health*, 85(1). <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
- Batra, P., & Sharma, A. K. (2013). Anti-cancer potential of flavonoids: Recent trends and future perspectives. *3 Biotech*, 3(6), 439–459. <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0117-5>
- Baykara, O. (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Behranvand, N., Nasri, F., Zolfaghari Emameh, R., Khani, P., Hosseini, A., Garssen, J., & Falak, R. (2022). Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71(3), 507-526. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03013-3>
- Bilal, I., Xie, S., Elburki, M. S., Aziziam, Z., Ahmed, S. M., & Jalal Balaky, S. T. (2021). Cytotoxic effect of diferuloylmethane, a derivative of turmeric on different human glioblastoma cell lines. *Cellular, Molecular and Biomedical Reports*, 1(1), 14-22. <https://doi.org/10.55705/cmbr.2021.138815.1004>
- Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(4), 228–237. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.4.12858>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

- Brenner, D. R., McLaughlin, J. R., & Hung, R. J. (2011). Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 6(3), e17479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017479>
- Bukowski, K., Kciuk, M., & Kontek, R. (2020). Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3233. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>
- Bursal, E., & Köksal, E. (2013). Evaluation of antioxidant activity and phenolic content of *Asphodelus aestivus* Brot. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(13), 706-712. <https://doi.org/10.5897/jmpr11.1229>
- Büchner, F. L., Bueno-de-Mesquita, H. B., Linseisen, J., Boshuizen, H. C., van der A, D. L., Siersema, P. D., Ocke, M. C., Weikert, C., & Clavel-Chapelon, F. (2010). Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes and Control*, 21(3), 357–371. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9468-y>
- Cabello, C. M., Bair, W. B., & Wondrak, G. T. (2007). Experimental therapeutics: Targeting the redox Achilles heel of cancer. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 12, 1022–1037.
- Carneiro, B. A., & El-Deiry, W. S. (2020). Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(7), 395-417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
- Carrasco-Esteban, E., Domínguez-Rullán, J. A., Barrionuevo-Castillo, P., Pelari-Mici, L., Leaman, O., Sastre-Gallego, S., & López-Campos, F. (2021). Current role of nanoparticles in the treatment of lung cancer. *Journal of Clinical and Translational Research*, 7(2), 140. <https://doi.org/10.18053/jctres.07.202102.005>

- Cemeroğlu, B. (2009). *Meyve ve sebze işleme teknolojisi* (Gıda Teknolojisi Yayınları No: 39, 2. cilt, 3. baskı). Ankara.
- Chang, X., Zhang, M., Zhang, L., & Wang, Y. (2022). Extraction, characterization, and in vivo antitumor activity of a novel polysaccharide from *Coriandrum sativum* L. *Journal of Food Biochemistry*, 46(9), e14323. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14323>
- Chen, L. Y., Cheng, C. W., & Liang, J. Y. (2015). Effect of esterification condensation on the Folin–Ciocalteu method for the quantitative measurement of total phenols. *Food Chemistry*, 170, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.038>
- Chen, X., Qian, Y., & Wu, S. (2015). The Warburg effect: Evolving interpretations of an established concept. *Free Radical Biology and Medicine*, 79, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.027>
- Chen, Y., Wu, Y., Du, M., Chu, H., Zhu, L., Tong, N., Zhang, X., & Guo, Z. (2017). An inverse association between tea consumption and colorectal cancer risk. *Oncotarget*, 8(23), 37367–37376. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16959>
- Choi, M. K., & Song, I. S. (2019). Interactions of ginseng with therapeutic drugs. *Archives of Pharmacal Research*, 42, 862–878. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01184-3>
- Choudhari, A. S., Mandave, P. C., Deshpande, M., Arvind, S., & Borkar, R. M. (2020). Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1614. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01614>
- Chu, D. T., Nguyen, T. T., Bao Tien, N. L., Nguyen, T. H., & Do, L. T. (2020). Recent progress of stem cell therapy in cancer treatment: Molecular mechanisms and potential applications. *Cells*, 9(3), 563. <https://doi.org/10.3390/cells9030563>
- Codony-Servat, J., Verlicchi, A., & Rosell, R. (2016). Cancer stem cells in small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 5(1), 16.

- Coker-Gurkan, A., Bulut, D., Genc, R., Arisan, E. D., Obakan-Yerlikaya, P., & Palavan-Unsal, N. (2019). Curcumin prevented human autocrine growth hormone (GH) signaling mediated NF- κ B activation and miR-183-96-182 cluster stimulated epithelial mesenchymal transition in T47D breast cancer cells. *Molecular Biology Reports*, 46(1), 355-369. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4479-y>
- Cory, H., Passarelli, S., Szeto, J., Tamez, M., & Mattei, J. (2018). The role of polyphenols in human health and food systems: A mini-review. *Frontiers in Nutrition*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00087>
- Çetin Sarışık, D., & Şahin, F. N. (2021). Polifenollerin sağlık ve spor performansına etkileri. *SPORMETRE Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 19(3), 14-29. <https://doi.org/10.33689/spormetre.901644>
- Dailah, H. G., Hommdi, A. A., & Koriri, M. D. (2024). Potential role of immunotherapy and targeted therapy in the treatment of cancer: A contemporary nursing practice. *Heliyon*, 10, 24559. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24559>
- Davidson, P. G., & Touger-Decker, R. (2009). Chemopreventive role of fruits and vegetables in oropharyngeal cancer. *Nutrition in Clinical Practice*, 24(2), 250-260. <https://doi.org/10.1177/0884533609332088>
- Dawidowicz, A. L., Wianowska, D., & Olszowy, M. (2012). On practical problems in estimation of antioxidant activity of compounds by DPPH method (Problems in estimation of antioxidant activity). *Food Chemistry*, 131(3), 1037-1043. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.09.067>
- De Carvalho, A. P. A., & Conte-Junior, C. A. (2021). Health benefits of phytochemicals from Brazilian native foods and plants: Antioxidant, antimicrobial, anti-cancer, and risk factors of metabolic/endocrine disorders control. *Trends in Food Science & Technology*, 111, 534-548. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.006>

- Debela, D. T., Muzazu, S. G., Heraro, K. D., Ndalama, M. T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, 9, 1–10. <https://doi.org/10.1177/20503121211034366>
- Demir, S., & Korukluoglu, M. (2020). A comparative study about antioxidant activity and phenolic composition of cumin (*Cuminum cyminum* L.) and coriander (*Coriandrum sativum* L.). *Food Chemistry*, 123, 456–468. <https://doi.org/10.56042/ijtk.v19i2.35355>
- Díaz, L., Bernadez-Vallejo, S. V., Vargas-Castro, R., Avila, E., Gómez-Ceja, K. A., García-Becerra, R., ... & García-Quiroz, J. (2023). The phytochemical α -mangostin inhibits cervical cancer cell proliferation and tumor growth by downregulating E6/E7-HPV oncogenes and KCNH1 gene expression. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 3055. <https://doi.org/10.3390/ijms24033055>
- Dickens, E., & Ahmed, S. (2018). Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 36(3), 134-138. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.12.002>
- Din, F. U., Aman, W., Ullah, I., Qureshi, O. S., Mustapha, O., Shafique, S., & Zeb, A. (2017). Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 7291-7309. <https://doi.org/10.2147/ijn.s146315>
- Edt. Mercanlıgil, S. M., Şahin, H., Akbulut, G., & Yıldırım, H. (2021). *Yetişkin hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi* (2. baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 279.
- Eid, A. M., Issa, L., Al-Kharouf, O., Jaber, R., & Hreash, F. (2021). Development of *Coriandrum sativum* oil nanoemulgel and evaluation of its antimicrobial and

- anticancer activity. *Biomed Research International*, 2021, 5247816
<https://doi.org/10.1155/2021/5247816>
- Elgndi, M. A., Filip, S., Pavlić, B., Zeković, Z., Švarc-Gajić, J., Cvetanović, M. D., Segura-Carretero, J. D., Nastić, A., Bešlić, M. Z., & Vidović, M. M. (2017). Antioxidative and cytotoxic activity of essential oils and extracts of *Satureja montana* L., *Coriandrum sativum* L., and *Ocimum basilicum* L. obtained by supercritical fluid extraction. *The Journal of Supercritical Fluids*, 128, 128–137.
<https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.05.025>
- Elmas, Ö., Keskin, E., Kalaycı, M., Aydın, H. A., Şimşek, K., & Gün, E. G. (2018). Effects of *Coriandrum sativum* extract on the gene expression, viability, colony formation, migration, and invasion of PC-3 and LNCaP prostate cancer cell lines. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(10), 8456–8465.
- Erçolak, V. (2016). Kolorektal kanserlerde epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 8(1), 11-15.
- Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., Lamas, S., & Fernandez, P. (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biology*, 6, 183–197.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.008>
- Fafal, T., Taştan, P., Tüzün, B. S., Özyazıcı, M., & Kıvçak, B. (2017). Synthesis, characterization, and studies on antioxidant activity of silver nanoparticles using *Asphodelus aestivus* Brot. aerial part extract. *South African Journal of Botany*, 112, 346-353. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.06.019>
- Fagundes, M. A., Carnauba, R. A., Fernandes, G. A., de Assumpção, P. P., & Curado, M. P. (2024). Polyphenol intake and gastric cancer: A case-control study in the

- Brazilian Amazon region. *Cancer Epidemiology*, 88, 102518.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102518>
- Farid, M., Salem, M., Elatif, R., Elkhateeb, A., Marzouk, M., & Hussein, S. (2021). Chemical analysis and cytotoxic evaluation of *Asphodelus aestivus* Brot. flowers. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64(9), 5167-5174.
<https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.70226.3546>
- Fatal, B., Chatterjee, M., Misra, S. K., & Dey, S. K. (2016). Phytochemical investigations and bioactivity evaluation of *Asphodelus* species. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5(3), 120-125.
- Fayyad, A. G., Ibrahim, N., & Yaakob, W. A. (2017). Evaluation of biological activities of seeds of *Coriandrum sativum*. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 8(7).
- Finkel, T. (2012). Signal transduction by mitochondrial oxidants. *Journal of Biological Chemistry*, 287, 4434–4440. <https://doi.org/10.1074/jbc.r111.271999>
- Florez, N., Kiel, L., Riano, I., Patel, S., DeCarli, K., Dhawan, N., Liao, X., Phillips, D., Schwarz, K., Meza, R., Gurney, H., & Sequist, L. V. (2024). Lung cancer in women: the past, present, and future. *Clinical Lung Cancer*, 25(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2023.10.007>
- Frey, B., Rückert, M., Deloch, L., Rühle, P. F., Derer, A., Rube, C., Engenhardt-Cabillic, R., & Kalthoff, H. (2017). Immunomodulation by ionizing radiation: Impact for design of radioimmunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunological Reviews*, 280(1), 231–248. <https://doi.org/10.1111/imr.12572>
- Fuchs-Tarlovsky, V. (2013). Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition*, 29, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.02.014>

- Gately, L., Smith, J., & Jones, D. (2017). Life beyond a diagnosis of glioblastoma: A systematic review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*, 123(2), 271-278. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0602-7>
- Gómez-Flores, R., Hernández-Martínez, H., Tamez-Guerra, P., Tamez-Guerra, R., Quintanilla-Licea, R., & Monreal-Cuevas, E. (2010). Antitumor and immunomodulating potential of *Coriandrum sativum*, *Piper nigrum*, and *Cinnamomum zeylanicum*. *Journal of Natural Products*, 3, 54-63. <https://doi.org/10.5555/20123140325>
- Gülçin, I. (2005). The antioxidant and radical scavenging activities of black pepper (*Piper nigrum*) seeds. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56, 491-499. <https://doi.org/10.1080/09637480500450248>
- Gülçin, I., Elmastaş, M., & Aboul-Enein, H. Y. (2010). Antioxidant activity of clove oil – a powerful antioxidant source. *Arabian Journal of Chemistry*, 5(4), 489-499.
- Gülçin, I., Oktay, M., Küfrevioğlu, I., & Aslan, A. (2002). Determination of antioxidant activity of lichen *Cetraria islandica* (L.) Ach. *Journal of Ethnopharmacology*, 79(3), 325-329. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00396-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00396-8)
- Gülçin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*, 94, 651-715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
- Gülçin, I., Bursal, E., Şehitoğlu, M. H., Bilsel, M., & Gören, A. C. (2010). Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2227-2238. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.053>
- Gülsoy, S., Özkan, G., Özkan, K., & Genç, M. (2013). Effects of ecological factors on some physical and physicochemical fruit characteristics of turpentine tree

- (*Pistacia terebinthus L. subsp. palaestina (Boiss.) Engler*). *Turkish Journal of Forestry*, 14(1), 15-23.
- Gürbüz, İ., Üstün, O., Yeşilada, E., Sezik, E., & Akyürek, N. (2002). Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 83(3), 241-247. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(03\)00174-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(03)00174-0)
- Güzel, E., Boğa, R., & Bursal, E. (2013). Determination of antioxidant activities of *Asphodelus aestivus*. *Muş Alparslan University Journal of Science*, 1(1), 17-25.
- Hádáné Birkó, Z., Nagy, B., Klekner, Á., & Virga, J. (2020). Novel molecular markers in glioblastoma: benefits of liquid biopsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 7522. <https://doi.org/10.3390/ijms21207522>
- Han, L., Yuan, B., Shimada, R., Hayashi, H., Si, N., Zhao, H. Y., Zheng, Y. Z., Cui, X. Y., Wang, L., Wang, Y., & Takagi, N. (2018). Cytocidal effects of arenobufagin and hellebrigenin, two active bufadienolide compounds, against human glioblastoma cell line U-87. *International Journal of Oncology*, 53(6), 2488-2502. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4567>
- Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*, 38, 167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
- He, Q., Liu, C., Wang, X., Rong, K., Zhu, M., Duan, L., Yang, X., Zhang, Y., Wei, X., Li, C., Li, Y., & Mi, Y. (2023). Exploring the mechanism of curcumin in the treatment of colon cancer based on network pharmacology and molecular docking. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1102581.
- Henkel, R., Sandhu, I. S., & Agarwal, A. (2019). The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia*, 51, 13162. <https://doi.org/10.1111/and.13162>

- Holmång, S., & Johansson, S. L. (2004). Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: Incidence, etiology, treatment, and outcome. *Cancer*, 101(4), 741-747. <https://doi.org/10.1002/cncr.20395>
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.09.016>
- Hu, Y., Zhai, W., Chen, H., Li, L., Gao, W., Wei, Y., & Wu, J. (2022). Current understanding of phytochemicals from Chinese herbal medicines for ferroptosis-mediated cancer prevention and treatment. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 3, 100100. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100100>
- Huang, H., Nakamura, T., Yasuzawa, T., & Ueshima, S. (2020). Effects of *Coriandrum sativum* on migration and invasion abilities of cancer cells. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 66(5), 468-477. <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.468>
- Huang, S., Yang, J., Fong, S., & Zhao, Q. (2020). Artificial intelligence in cancer diagnosis and prognosis: Opportunities and challenges. *Cancer Letters*, 471, 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.007>
- Isabelle, M., Lee, B. L., Lim, M. T., Koh, W. P., Huang, D., & Ong, C. N. (2010). Antioxidant activity and profiles of common vegetables in Singapore. *Food Chemistry*, 120(4), 993–1003. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.038>
- Islami, F., Baeker Bispo, J., Lee, H., Wiese, D., Yabroff, K. R., Bandi, P., Henley, S. J., Xu, J., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2024). American Cancer Society's report on the status of cancer disparities in the United States, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(2), 136-166. <https://doi.org/10.3322/caac.21812>
- İmamoğlu, S. (2010). *Asphodelus aestivus* (çiriş otu) bitkisinin çeşitli ekstraktlarının in vitro antioksidan aktivitelerinin araştırılması (Tez No. 259977) [Y. Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.

- Jiang, W., Chan, C. K., Weissman, I. L., Kim, B. Y. S., & Hahn, S. M. (2016). Immune priming of the tumor microenvironment by radiation. *Trends in Cancer*, 2, 638–645. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.09.007>
- Jyoti, A. M., Pandey, V., & Jain, S. K. (2015). *Hyaluronic acid tethered liposomes for effective management of lung cancer. International Journal of Biological Macromolecules*, 72, 922-928.
- Kamiloğlu, S., Sarı, G., Özdal, T., & Çapanoğlu, E. (2020). Guidelines for cell viability assays. *Food Frontiers*, 1(3), 332-349. <https://doi.org/10.1002/fft2.44>
- Karahalios, A., English, D. R., & Simpson, J. A. (2015). Weight change and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 181, 832. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu357>
- Karataş, N. (2014). *Farklı kurutma yöntemlerinin bazı kayısı çeşitlerinin kimyasal ve fiziksel özelliklerine etkisi* (Tez No. 376314) [Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Karataş, N., & Şengül, M. (2018). Dut pekmezinin bazı kimyasal ve fiziksel özellikleri ile antioksidan aktivitesi üzerine depolamanın etkisi. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 5(1), 34–43.
- Keskin, E., Elmas, Ö., Kalaycı, M., Aydın, H. A., Şimşek, K., & Gün, E. G. (2021). Glioblastoma tedavisinde kaydedilen ilerlemelere rağmen iyileşme sağlanamayan durumlar. *Medicina Journal of West Black Sea*, 5(2), 248-255.
- Keskinkılıç, B., Gültekin, M., Karaca, A. S., Öztürk, C., Boztaş, G., & Karaca, M. (2016). *Türkiye kanser kontrol programı*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.

- Khan, N., & Mukhtar, H. (2015). Dietary agents for prevention and treatment of lung cancer. *Cancer Letters*, 359(2), 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.01.038>
- Kırdar, S. (2022). *PEO/PVA/nanokitin nanokompozit hidrojellerinin insan deri fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin araştırılması* (Tez No. 757452) [Y. Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Kisiel, M. A., & Klar, A. S. (2019). Isolation and culture of human dermal fibroblasts. *Methods in Molecular Biology*, 1993, 71-78. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9473-1_6
- Klarod, K., Hongsprabhas, P., Khampitak, T., Wirasorn, K., Kiertiburanakul, S., Pongpirul, W., & Chindaprasirt, J. (2011). Serum antioxidant levels and nutritional status in early and advanced stage lung cancer patients. *Nutrition*, 27(11-12), 1156–1160. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.12.019>
- Kong, M. Y., Li, L. Y., Lou, Y. M., Chi, H. Y., & Wu, J. J. (2020). Chinese herbal medicines for prevention and treatment of colorectal cancer: From molecular mechanisms to potential clinical applications. *Journal of Integrative Medicine*, 18(5), 369-384. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.07.005>
- Kooti, W., Servatyari, K., Behzadifar, M., Asadi-Samani, M., Sadeghi, F., Nouri, B., & Zare Marzouni, H. (2017). Effective medicinal plants in cancer treatment, part 2: Review study. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(4), 982-995. <https://doi.org/10.1177/2156587217696927>
- Kozower, B. D., Larner, J. M., Detterbeck, F. C., & Jones, D. R. (2013). Special treatment issues in non-small cell lung cancer. *Chest*, 143(4), 369-386. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2362>

- Kulbat, K. (2016). The role of phenolic compounds in plant resistance. *Biotechnology and Food Science*, 80(2), 97-108.
- Lazarova, I., & Zengin, G. (2020). Metabolomics profiling and biological properties of root extracts from two *Asphodelus* species: *A. albus* and *A. aestivus*. *Food Research International*, 134, 109277. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109277>
- Le Rhun, E., Preusser, M., Roth, P., & Reardon, D. (2019). Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews*, 80, 101896. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101896>
- Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*, 834, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>
- Li, H., Jia, Z., Li, A., Jenkins, G., Yang, X., & Hu, J. (2013). Resveratrol repressed viability of U251 cells by miR-21 inhibiting NF- κ B pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 382(1-2), 137-143. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1728-1>
- Lin, X., Zhang, Y., & Chen, H. (2022). Essential oil from *Coriandrum sativum*: A review on its chemical composition and bioactivities. *Plants*, 11(12), 1623.
- Liou, G. Y., & Storz, P. (2010). Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research*, 44, 479–496. <https://doi.org/10.3109/10715761003667554>
- Liu, Y. P., Zheng, C. C., Huang, Y. N., He, M. L., Zhang, L., & Wang, Y. L. (2021). Molecular mechanisms of chemo and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment. *Medical Communications*, 2(3), 315–340. <https://doi.org/10.1002/mco2.55>

- Lu, T., Yang, X., & Huang, Y. (2019). Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Management and Research*, 11, 943-953. <https://doi.org/10.2147/cmar.s187317>
- Lu, Y., Wang, J., Liu, L., Yu, L., Zhao, N., Zhou, X., ... & Li, X. (2017). Curcumin increases the sensitivity of paclitaxel-resistant NSCLC cells to paclitaxel through microRNA-30c-mediated MTA1 reduction. *Tumour Biology*, 39(7), 1-9. <https://doi.org/10.1177/1010428317698353>
- Marcucci, M. C., Oliveira, C. R., Spindola, D., Antunes, A., Santana, L. Y. K., & Cavalaro, V. (2022). Molecular dereplication and in vitro and in silico pharmacological evaluation of *Coriandrum sativum* against neuroblastoma cells. *Molecules*, 27, 5389. <https://doi.org/10.3390/molecules27175389>
- Marengo, B., Nitti, M., Furfaro, A. L., Colla, R., De Ciucis, C. G., Marinari, U. M., Pronzato, M. A., Traverso, N., & Domenicotti, C. (2016). Redox homeostasis and cellular antioxidant systems: Crucial players in cancer growth and therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6235641>
- Markowitz, S. B., Levin, S. M., Miller, A., & Morabia, A. (2013). Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(1), 90-96. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0257oc>
- Meisel, J. L., Venur, V. A., Gnant, M., & Carey, L. (2018). Evolution of targeted therapy in breast cancer: Where precision medicine began. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 78–86. https://doi.org/10.1200/edbk_201037
- Mohd Abas, M.D., Asri, M. F. M., Yusafawi, N. A., Rosman, N. A. Z., Baharudin, N. A. Z., Taher, M., Susanti, D., & Khotib, J. (2024). Advancements of gene therapy in

- cancer treatment: A comprehensive review. *Pathology Research and Practice*, 261, 155509. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155509>
- Morsy, N., & Abdel-Salam, M. (2016). Biochemical and phytochemical analyses of *Asphodelus aestivus* Brot. as a promising source of antioxidants. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(7), 191-199.
- Msaada, K., Jemia, M. B., Salem, N., Bachrouh, O., Sriti, J., Tammar, S., Marzouk, B., & Rhouma, A. (2017). Antioxidant activity of methanolic extracts from three coriander (*Coriandrum sativum* L.) fruit varieties. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(6), S3176–S3183. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.12.011>
- Murphy, N., Campbell, P. T., & Gunter, M. J. (2021). Unraveling the etiology of early-onset colorectal cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 113(5), 1-7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa165>
- National Cancer Institute. (2017). *Targeted cancer therapies* <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
- National Cancer Institute. (2024). *Cancer statistics report 2024* <https://progressreport.cancer.gov/>
- Neha, & Chaudhary. (2024). Ketogenic diet as a treatment and prevention strategy for cancer: A therapeutic alternative. *Nutrition*, 124, 112427. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112427>
- Nilforoushzadeh, M. A., Ashtiani, H. R. A., Jaffary, F., Jahangiri, F., Nikkhah, N., Mahmoudbeyk, M., Zare, S., & Fadaei, R. (2017). Dermal fibroblast cells: biology and function in skin regeneration. *Journal of Skin and Stem Cell*, 4(2). <https://doi.org/10.5812/jssc.69080>

- Nithya, T. G., & Sumalatha, D. (2014). Evaluation of in vitro antioxidant and anticancer activity of *Coriandrum sativum* against human colon cancer HT-29 cell lines. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 421-424.
- Okpoghono, J., Isoje, E. F., Igbuku, U. A., & Ekayoda, O. (2024). Natural polyphenols: A protective approach to reduce colorectal cancer. *Heliyon*, 10, 32390. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32390>
- Ostrakhovitch, E. A. (2011). Redox environment and its meaning for breast cancer cells fate. *Current Cancer Drug Targets*, 11, 479–495. <https://doi.org/10.2174/156800911795538129>
- Özyurt, M., Kopar, H., & Özyurt, S. (2021). Menengiç, ıışın ve çiriş otunda antioksidan aktivitenin araştırılması. *KSÜ Tarım ve Doğa Dergisi*, 24(4), 733-737. <https://doi.org/10.18016/ksutarimdogavi.819974>
- Padma, V. V. (2015). An overview of targeted cancer therapy. *Biomedicine*, 5(4), 22. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0019-4>
- Pan, S. Y., Litscher, G., Gao, S. H., Zhou, S. F., Yu, Z. L., Chen, H. Q., Wang, S. Y., & Li, X. H. (2014). Historical perspective of traditional indigenous medical practices: The current renaissance and conservation of herbal resources. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 525340. <https://doi.org/10.1155/2014/525340>
- Pan, Y., Liu, G., Zhou, F., Su, B., & Li, Y. (2018). DNA methylation profiles in cancer diagnosis and therapeutics. *Clinical and Experimental Medicine*, 18(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s10238-017-0467-0>
- Patel, S. S., Acharya, A., Ray, R. S., Agrawal, R., Raghuwanshi, R., & Jain, P. (2020). Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of

- disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(6), 887-939.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1552244>
- Patra, S., Panda, P. K., Naik, P. P., Panigrahi, D. P., Praharaj, P. P., Das, S., & Sahoo, S. (2020). Terminalia bellirica extract induces anticancer activity through modulation of apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma. *Food and Chemical Toxicology*, 136, 111073. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111073>
- Patra, S., Pradhan, B., Nayak, R., Behera, C., Panda, P. K., & Patil, C. R. (2021). Dietary polyphenols in chemoprevention and synergistic effect in cancer: Clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Phytomedicine*, 90, 153554. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153554>
- Peksel, A., Altaş-Kıymaz, N., & İmamoğlu, S. (2012). Evaluation of antioxidant and antifungal potential of *Asphodelus aestivus* Brot. growing in Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(2), 253–265. <https://doi.org/10.5897/jmpr11.1229>
- Peksel, A., Arisan-Atac, I., & Yanardag, R. (2002). Evaluation of antioxidant and antifungal potential of *Asphodelus aestivus* Brot. growing in Turkey. *International Journal of Food Properties*, 5(3), 613-626.
- Peng, X., Fang, J., Lou, C., Yang, L., Chen, W., Zhang, H., Wang, J., & Li, Y. (2024). Engineered nanoparticles for precise targeted drug delivery and enhanced therapeutic efficacy in cancer immunotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(8), 3432–3456. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.05.010>
- Petimar, J., Wilson, K. M., Wu, K., Wang, M., Albanes, D., van den Brandt, P. A., Buring, J. E., Cook, N. R., Giles, G. G., Giovannucci, E. L., Key, T. J., Lee, I. M., Leitzmann, M. F., Pischon, T., Platz, E. A., Riboli, E., Stampfer, M. J., Tsilidis, K. K., & Smith-Warner, S. A. (2017). A pooled analysis of 15 prospective cohort

- studies on the association between fruit, vegetable, and mature bean consumption and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 26(8), 1276–1287. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-16-1006>
- Phi, L. T. H., Sari, I. N., Yang, Y. G., Lee, S. H., Jun, N., Kim, H. J., Park, I., & Kwon, H. Y. (2018). Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment. *Stem Cells International*, 2018, Article 5416923. <https://doi.org/10.1155/2018/5416923>
- Prachayasittikul, V., Chuchawankul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, S. (2018). *Coriandrum sativum*: A review on ethnobotany and pharmacological activities. *Phytotherapy Research*, 32(7), 1131-1145.
- Priyadarshi, S., Gupta, V., & Singh, R. (2018). Chemical composition and bioactive constituents of *Coriandrum sativum*: A review. *Journal of Essential Oil Research*, 30(5), 1-10.
- Qiu, P., Man, S., Li, J., Liu, J., Li, N., Wei, C., Gao, W., & Zhang, T. (2016). Overdose intake of curcumin initiates the unbalanced state of bodies. *Agricultural and Food Chemistry*, 64(13), 2765–2771. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00053>
- Quan, T. (2023). Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. *Journal of Dermatological Science*, 112, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.08.006>
- Ramjiawan, R. R., Griffioen, A. W., & Duda, D. G. (2017). Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis*, 20, 185–204. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9552-y>
- Rasmia, R. R., Sakthivel, K. M., & Guruvayoorappan, C. (2020). NF-κB inhibitors in treatment and prevention of lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110569. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110569>

- Reyes-Farias, M., & Carrasco-Pozo, C. (2019). The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 3177. <https://doi.org/10.3390/ijms20133177>
- Rock, C. L., Thomson, C. A., Sullivan, K. R., Howe, C. L., Kushi, L. H., Caan, B. J., Neuhouser, M. L., Bandera, E. V., Wang, Y., Robien, K., Basen-Engquist, K., and McCullough, M. L. (2022). American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(3), 230-262. <https://doi.org/10.3322/caac.21719>
- Rognoni, F. M., & Watt, F. M. (2018). Skin cell heterogeneity in development, wound healing, and cancer. *Trends in Cell Biology*, 28, 709–722. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.05.002>
- Rubin, J. B. (2022). The spectrum of sex differences in cancer. *Trends in Cancer*, 8(4). <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.01.013>
- Sack, M. N., Fyhrquist, F. Y., Saijonmaa, O. J., Fuster, V., & Kovacic, J. C. (2017). Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 196–211. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.034>
- Saelim, S., Ngiwsara, L., & Lirdprapamongko, K. (2024). Anthraquinones from the roots of *Morinda scabrida* Craib exhibit antiproliferative activity against A549 lung cancer cells and antitubulin polymerization. *Fitoterapia*, 173, 105781. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105781>
- Sajadimajda, S., Bahramsoltani, R., Iranpanah, A., Patra, J. K., Das, G., & Rahimi, R. (2020). Advances on natural polyphenols as anticancer agents for skin cancer. *Pharmacological Research*, 151, 194584. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104584>

- Saleem, H. M., Ramaiah, P., Gupta, J., Jalil, A. T., Hasan, S., Khan, M. I., Ali, S. A., & Kumar, V. (2023). Nanotechnology-empowered lung cancer therapy: From EMT role in cancer metastasis to application of nanoengineered structures for modulating growth and metastasis. *Environmental Research*, 232, 115942. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115942>
- Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28(10), 1563–1579. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0221>
- Sen, S., Chakraborty, R., & Sridhar, C. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases, and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(1), Article 021.
- Sharma, M., Rajappa, M., Kumar, G., & Sharma, A. (2009). Oxidant-antioxidant status in Indian patients with carcinoma of posterior one-third of tongue. *Cancer Biomarkers*, 5, 253–260. <https://doi.org/10.3233/cbm-2009-0110>
- Sharma, P., Mehta, M., Dhanjal, D. S., Kaur, S., Gupta, G., Singh, H., Dahiya, R., Sharma, N., Prasher, P., & Thakur, K. K. (2019). Emerging trends in the novel drug delivery approaches for the treatment of lung cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 309, 108720. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.06.033>
- Sheth, S., Jajoo, S., Kaur, T., Mukherjea, D., Sheehan, K., Rybak, L. P., Ramkumar, V., & Sheth, P. (2012). Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21 pathway. *PLoS One*, 7(12), e51655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051655>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>

- Sliwka, L., Wiktorska, K., Suchocki, P., Milczarek, M., Mielczarek, S., Lubelska, K., Cierpień, T., Łyzwa, A., Kielbik, I., Flis, K., & Jaromin, A. (2016). The comparison of MTT and CVS assays for the assessment of anticancer agent interactions. *Plos One*, 11(5), e0155772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155772>
- Son, C. H., Fleming, G. F., & Moroney, J. W. (2017). Potential role of radiation therapy in augmenting the activity of immunotherapy for gynecologic cancers. *Frontiers in Oncology*, 9, 553–563. <https://doi.org/10.2147/cmar.s116683>
- Sonkin, D., Thomas, A., & Teicher, B. (2024). Cancer treatments: Past, present, and futures. *Cancer Genetics*, 286–287, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2024.06.002>
- Soza Ried, C., Bustamante, E., & Caglevic, C. (2019). Oncogenic role of arsenic exposure in lung cancer: A forgotten risk factor. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 139, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.012>
- Sriti, J., Aidi Wannes, W., Talou, T., Vilarem, G., & Marzouk, B. (2011). Chemical composition and antioxidant activities of Tunisian and Canadian coriander (*Coriandrum sativum* L.) fruit. *Journal of Essential Oil Research*, 8, 7–15. <https://doi.org/10.1080/10412905.2011.9700462>
- Strojna, P., Hutcheson, K. A., Eisbruch, A., Beitler, J. J., Adkins, D. R., & Rapoport, R. (2017). Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 59, 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.003>
- Stupp, R., Brada, M., Bent, M. J., Tonn, J. C., & Pentheroudakis, G. (2014). High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25, 93–101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu050>

- Sun, X., Suo, J., & Yan, J. (2016). Immunotherapy in human colorectal cancer: Challenges and prospective. *World Journal of Gastroenterology*, 22(28), 6362–6372. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6362>
- Swetha, M., & Krithika, N. (2018). In vitro cytotoxicity and cell viability assay of *Coriandrum sativum* L. seed powder extracts. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7(7).
- Şengül, M., Yıldız, H., Güngör, N., Çetin, B., Eser, Z., & Ercişli, S. (2009). Total phenolic content, antioxidant, and antimicrobial activities of some medicinal plants. *Pakistani Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 102–106.
- Takeo, M., Lee, W., & Ito, M. (2015). Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023267>
- Takó, M., Kerekes, E. B., Zambrano, C., Kotogán, A., Papp, T., Krisch, J., & Vágvölgyi, C. (2020). Plant phenolics and phenolic-enriched extracts as antimicrobial agents against food-contaminating microorganisms. *Antioxidants*, 9(2), 165. <https://doi.org/10.3390/antiox9020165>
- Tam, S. Y., & Wu, V. W. C. (2019). A review on the special radiotherapy techniques of colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 9, 208. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00208>
- Tang, E. L. H., Rajarajeswaran, L., Fung, S. Y., & Kanthimathi, M. S. (2013). Antioxidant activity of *Coriandrum sativum* and protection against DNA damage and cancer cell migration. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 347. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-347>
- Taştan, P., Fafal, T., Tüzün, B. S., Yelken, B. O., Kayabaşı, C., Susluer, S. Y., & Kıvcak, B. (2023). Cytotoxic effects of silver nanoparticles synthesized using *Asphodelus*

- aestivus* Brot. aqueous extract. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(3).
<https://doi.org/10.29228/jrp.413>
- Tayeb, B. A., Kusuma, I. Y., Osman, A. A., & Minorics, R. (2024). Herbal compounds as promising therapeutic agents in precision medicine strategies for cancer: A systematic review. *Journal of Integrative Medicine*, 22, 137–162. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2024.02.001>
- Thangavelu, S., Balasubramanian, B., Palanisamy, S., Anbu, P., Velmurugan, S., & Rajendran, S. (2022). Characterization and phytoconstituents of *Petroselinum crispum* (Mill) and *Coriandrum sativum* (Linn) and their impacts on inflammation—An in vitro analysis against human adenocarcinoma cells with molecular docking. *South African Journal of Botany*, 146, 776–788. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.12.024>
- Thilakarathna, W., Langille, M. G., & Rupasinghe, V. (2018). Polyphenol-based prebiotics and synbiotics: Potential for cancer chemoprevention. *Current Opinion in Food Science*, 20, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.02.011>
- Tong, L., Chuang, C. C., Wu, S., & Zuo, L. (2015). Reactive oxygen species in redox cancer therapy. *Cancer Letters*, 367, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.008>
- Torre, L. A., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2016). Lung cancer statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 893, 1–19. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1
- Turan Dündar, O., Kıtış, S., Gündag Papaker, M., Özek, E., Abdallah, A., Seyithanoğlu, M. H., & Çetin, G. (2018). Glioblastoma'nın klinik özellikleri ve tedavi stratejileri. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 28(3), 360-365.
- Türkiye Kanser İstatistikleri. (2020). <https://hsgm.saglik.gov.tr>

- Tüzün, B. S., Fafal, B., Taştan, P., Çevik, B., Güler, M., & Bayramoğlu, G. (2020). Structural characterization, antioxidant and cytotoxic effects of iron nanoparticles synthesized using *Asphodelus aestivus* Brot. aqueous extract. *Green Processing and Synthesis*, 9, 153–163. <https://doi.org/10.1515/gps-2020-0016>
- Urbańska, K., Sokołowska, J., Szmidt, M., & Sysa, P. (2014). Glioblastoma multiforme - an overview. *Contemporary Oncology*, 18(5), 307–312. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.40559>
- Van Meerloo, J., Kaspers, G. J., & Closs, J. (2011). Cell sensitivity assays: The MTT assay. *Methods in Molecular Biology*, 731, 237–245. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20
- Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Junior, M. R. M. (2019). Phenolic compounds: Structure, classification, and antioxidant power. In *Bioactive Compounds* (pp. 33–50). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814774-0.00002-5>
- Wallbillich, N. J., & Lu, H. (2023). Role of c-Myc in lung cancer: Progress, challenges, and prospects. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*, 1, 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.001>
- Wang, L., Zhang, Z., Li, Y., Liu, X., Zhang, X., Chen, X., Li, J., & Liu, J. (2019). The ancient Chinese Decoction Yu-Ping-Feng suppresses orthotopic Lewis lung cancer tumor growth through increasing M1 macrophage polarization and CD4(+) T cell cytotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1333. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01333>
- Wang, Y., Viennet, C., Robin, S., & Berthan, J. Y. (2017). Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation. *Journal of Dermatological Science*, 88, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.06.018>

- Wangensteen, H., Samuelsen, A. B., & Malterud, K. E. (2004). Antioxidant activity in extracts from coriander. *Food Chemistry*, 88, 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.01.047>
- Wangensteen, H., Samuelsen, A. B., & Malterud, K. E. (2004). Antioxidant activity in extracts from coriander. *Food Chemistry*, 88, 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.01.047>
- Waris, G., & Ahsan, H. (2006). Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*, 5, 14.
- Wei, X., Luo, M., Xu, L., Zhang, Y., Lin, X., & Kong, L. (2019). Traditional uses, chemical constituents, and biological activities of *Coriandrum sativum*: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 244, 112132.
- Weller, M., Le Rhun, E., Preusser, M., Henker, C., Roth, P., Soffietti, R., & Trzepakcz, P. T. (2019). How we treat glioblastoma. *ESMO Open*, 4(1), e000520. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000520>
- Weng, W., & Goel, A. (2020). Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine. *Seminars in Cancer Biology*, 80, 73–86. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.011>
- Wootton-Beard, P. C., & Ryan, L. (2011). Improving public health? The role of antioxidant-rich fruit and vegetable beverages. *Food Research International*, 44(10), 3135–3148. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.09.015>
- World Cancer Research Fund International. (2024). Cancer trends. <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/>
- World Cancer Research Fund. (2023). <https://www.wcrf.org/about-us/news-and-blogs/world-cancer-day-2023-how-were-working-to-prevent-cancer-worldwide/>

- World Health Organization. (2020). *Cancer*.
<https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>
- Wu, H., Wang, Y., Wu, C., Yang, P., Li, H., & Li, Z. (2016). Resveratrol induces cancer cell apoptosis through miR-326/PKM2-mediated ER stress and mitochondrial fission. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64, 9356–9367.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04549>
- Wu, X., Li, M., Xiao, Z., Daglia, M., Bonafè, M., & Raza, S. (2020). Dietary polyphenols for managing cancers: What have we ignored? *Trends in Food Science & Technology*, 101, 150–164. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.05.017>
- Yadav, P. (2017). Targeted cancer therapy: Researchers' reflection. *International Peer-Reviewed Journal*, 1, 11–17.
- Yalçın, A. S., Yılmaz, A., Altundağ, E., & Koçtürk, S. (2017). Kurkumin, kuersetin ve çay kateşinlerinin anti-kanser etkileri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21, 19–29. <https://doi.org/10.12991/marupj.259877>
- Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Han, M., Wang, Y., Zhang, S., & Li, S. (2020). Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5, 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-01110-5>
- Ye, H. Q., Zhong, M. W., Chen, X. L., & Tang, R. D. (2016). Clinical observation on Qifu Longkui decoction combined with chemotherapy in treating 30 cases with metastatic colorectal cancer. *Zhong Yi Za Zhi*, 57(17), 1490–1496.
- Yıldız, G., & Yıldız, G. (2022). *Antioksidanlar ve fenolik maddeler*. İksad Yayınevi.
- Yıldız, H. (2016). Chemical composition, antimicrobial, and antioxidant activities of essential oil and ethanol extract of *Coriandrum sativum* L. leaves from Turkey.

- International Journal of Food Properties*, 19(7), 1593-1603. <https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1092161>
- Yuan, B., Imai, M., Kikuchi, H., Fukushima, S., Hazama, S., Akaike, T., Yoshino, Y., Ohyama, K., Hu, X., Pei, X., & Toyoda, H. (2012). Cytocidal effects of polyphenolic compounds, alone or in combination with anticancer drugs, against cancer cells: Potential future application of the combinatory therapy. In D. Inui (Ed.), *Apoptosis and Medicine* (pp. 363–380). <https://doi.org/10.5772/50218>
- Zamora-Ros, R., Beraud, V., Franceschi, S., Cayssials, V., Tsilidis, K. K., Boutron-Ruault, M. C., Chajes, V., & Tjønneland, A. (2018). Consumption of fruits, vegetables, and fruit juices and differentiated thyroid carcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *International Journal of Cancer*, 142(3), 449–459. <https://doi.org/10.1002/ijc.30880>
- Zhai, K., Ding, J., & Shi, H. Z. (2015). HPV and lung cancer risk: A meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, 63, 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.09.014>
- Zhai, W., Hu, Y., Zhang, Y., Zhang, G., Li, C., Liu, L., Zhang, Y., & Chen, X. (2022). A systematic review of phytochemicals from Chinese herbal medicines for non-coding RNAs-mediated cancer prevention and treatment: From molecular mechanisms to potential clinical applications. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 16, 100192. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100192>
- Zhan, Q., Han, J., & Sheng, L. (2022). Iron nanoparticles green-formulated by *Coriandrum sativum* leaf aqueous extract: Investigation of its anti-liver-cancer effects. *Archives of Medical Science*, 7, 581–583. <https://doi.org/10.5114/aoms/144627>

- Zhang, Y. J., Gan, R. Y., Li, S., Zhou, Y., Xu, D. P., Li, H. B., & Peng, C. (2015). Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules*, 20, 21138–21156. <https://doi.org/10.3390/molecules201219753>
- Zhang, Y., Liu, K., Yan, C., Yin, Y., He, S., Qiu, L., & Li, G. (2022). Natural polyphenols for treatment of colorectal cancer. *Molecules*, 27(24), 8810. <https://doi.org/10.3390/molecules27248810>



EKLER

Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU ¹	
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Gülsüm TAN
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Beslenme ve Diyetetik
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 7	% 15
II. Genel Bilgiler	% 5	% 35
III. Materyal ve Metod	% 17	% 35
IV. Bulgular	% 12	% 15
V. Tartışma	% 4	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Ek-2. Etik Kurul Onay Formu



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ ETİK KURUL RAPORU

Sayı: 2023/07/29

Tarih: 24.07.2023

Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu Neva KARATAŞ, Gülsüm TAN isimli araştırmacılar tarafından yapılması planlanan “Çiriş Otu (*Asphodelus Aestivus L.*) ve Aşotu (*Coriandrum Sativum*) Ekstraktlarının Antioksidan Aktiviteleri ve Bazı Kansere Hücresel Etkileri İle Sağlıklı Hücre Hatları Üzerine Etkisinin Belirlenmesi” başlıklı araştırmayı etik açıdan uygun bulmuştur.





ATATURK UNIVERSITY

THE ETHICS COMMITTEE REPORT OF FACULTY OF HEALTH
SCIENCES

Number: 2023/07/29

Date: 24.07.2023

The titled "*Determination of Antioxidant Activities of Asphodelus (Asphodelus Aestivus L.) and Ashot (Coriandrum Sativum) Extracts and Their Effects on Some Cancer Cell Lines and Healthy Cell Lines*" application by the following researchers Neva KARATAŞ, Gülsüm TAN was found ethically suitable by The Ethics Committee of Faculty of Health Sciences Atatürk University.

Ek-3. Tez Adı Değişikliği Bildirim Formu

 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU	
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Gülsüm TAN
Ana Bilim Dalı	Beslenme ve Diyetetik
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans
Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı Başkanlığına	
Danışmanlığımı yürüttüğüm ve yukarıda bilgileri yazılı olan ana bilim dalımız öğrencisinin tez adı aşağıda belirtilen şekilde değiştirilmiştir. Bilgilerinize arz ederim. 01.02.2025	
Değişiklik Türü	Tez adı değişikliği ☒
Tezin Eski Adı	Çiriş Otu (<i>Asphodelus Aestivus</i> L.) ve Aş Otu (<i>Coriandrum Sativum</i>) Ekstraktlarının Antioksidan Aktiviteleri ve Bazı Kansere Hücre Hatları ile Sağlıklı Hücre Hattı Üzerine Etkisinin Belirlenmesi
Tezin Yeni Adı	Çiriş Otu (<i>Asphodelus Aestivus</i> L.) ve Aş Otu (<i>Coriandrum Sativum</i>) Ekstraktlarının Antioksidan Aktiviteleri ve Bazı Kansere Hücre Hatları Üzerine Etkisinin Belirlenmesi
Tezin İngilizce Adı	Determination of Antioxidant Activities of <i>Asphodelus Aestivus</i> L. and <i>Coriandrum Sativum</i> Extracts and Their Effects on Some Cancer Cell Lines
Değişikliğin Gerekçesi	