

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİM DALI

Sternbergia lutea (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel BİTKİSİNİN
YARA İYİLEŞTİRME VE ANTİPROLİFERATİF
ETKİLERİNİN BAZI HÜCRE HATLARINDA
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEMHERİ ŞAMMAN

EKİM 2023
MUĞLA

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİM DALI

Sternbergia lutea (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel BİTKİSİNİN
YARA İYİLEŞTİRME VE ANTİPROLİFERATİF
ETKİLERİNİN BAZI HÜCRE HATLARINDA
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEMHERİ ŞAMAN

EKİM 2023

MUĞLA

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

ZEMHERİ ŞAMAN tarafından hazırlanan *Sternbergia lutea* (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel BİTKİSİNİN YARA İYİLEŞTİRME VE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN BAZI HÜCRE HATLARINDA İNCELENMESİ başlıklı tezinin, 20/10/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JURİSİ

Prof. Dr. Aysel UĞUR (Jüri Başkanı)

İmza:

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Gazi Üniversitesi, Ankara

Doç. Dr. Ergun KAYA (Danışman)

İmza:

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Doç. Dr. Nurdan SARAÇ (Üye)

İmza:

Biyoloji Anabilim Dalı

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Reşat ÜNAL

İmza:

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı Başkanı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Doç. Dr. Ergun KAYA

İmza:

Danışman, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Savunma Tarihi: 20/10/2023

Tez çalışmalarım sırasında elde ettiğim ve sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgelerin tarafımdan bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde edildiğini; akademik ve bilimsel etik kurallarına uygun olduğunu beyan ederim. Ayrıca, akademik ve bilimsel etik kuralları gereği bu tez çalışması sırasında elde edilmemiş başkalarına ait tüm orijinal bilgi ve sonuçlara atıf yapıldığını da beyan ederim.

Zemheri ŞAMAN

20/10/2023

ÖZET

Sternbergia lutea (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel BİTKİSİNİN YARA İYİLEŞTİRME VE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN BAZI HÜCRE HATLARINDA İNCELENMESİ

Zemheri ŞAMAN

Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ergun KAYA

Ekim 2023, 69 sayfa

Sternbergia lutea (L.) Ker Gawl. ex Spreng Amaryllidaceae familyasının bir üyesi olan, genellikle Akdeniz havzası çevresinde yayılış gösteren ve sonbaharda parlak sarı renkte çiçek açan bir geofittir. Ülkemizde ve dünyada süs bitkisi olarak ticari öneme sahip olmakla birlikte, sağlık alanında, geleneksel tedavide de kullanılmaktadır. *Sternbergia* cinsinin sağlık alanında kullanılmasının temel sebeplerinden biri içerdiği alkaloid, lektin ve fenolik asit gibi bileşiklerdir. Bu tez çalışmasında, ulusal ve uluslararası literatürde ilk kez *S. lutea* bitkisinden elde edilen bitki özütünün sitotoksite ve yara iyileştirme aktiviteleri ile antikanser potansiyellerinin, NIH/ 3T3 Murin Fibroblast, A549 Akciğer Kanseri ve MCF-7 Meme Kanseri hücre hatlarında incelenmesi amaçlanmıştır. *S. lutea* ekstraktının 3T3, A549 ve MCF-7 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi ve antiproliferatif aktivitesi MTT yöntemi ile, yara iyileştirme potansiyeli Scratch (çizik) testi ile belirlenmiştir. *S. lutea* ekstraktının 3T3, A549 ve MCF-7 hücre hatları üzerindeki IC₅₀ değerleri sırasıyla 24.798 µg/mL, 181.544 µg/mL ve 570.63 µg/mL olarak belirlenmiştir. Yara iyileştirme testinde 3T3 hücrelerine subsitotoksik dozda (2.5;1.25; 0.625 µg/petri) *S. lutea* ekstraktı uygulanmış ve 0, 4, 24, ve 48 saatlerde yara çizgisi mikroskop altında

görüntülenmiştir. *S. lutea* ekstraktının 3T3 hücreleri üzerinde herhangi bir yara iyileştirme potansiyelinin olmadığı ve doz artışına bağlı olarak hücre göçünün engellendiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma sonucunda *S. lutea*'nın rizomlarının etanolik ekstraktının toksik olduğu ve kanser hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda *S. lutea*'nın kanser ilaçları hammadde olarak kullanılabilmesine dair öncü veriler oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 3T3 Murin Fibroblast hücre hattı, A549 akciğer kanseri hücre hattı, antiproliferasyon, MCF-7 meme kanseri hücre hattı, *Sternbergia lutea*, yara iyileşmesi, MTT

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE WOUND HEALING AND ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS OF *Sternbergia lutea* (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel PLANT ON SOME CELL LINES

Zemheri ŞAMAN

Master of Science (M.Sc.)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Molecular Biology and Genetic Department

Supervisor: Doç. Dr. Ergun KAYA

October 2023, 69 page

Sternbergia lutea (L.) Ker Gawl. ex Spreng is a geophyte plant that is a member of the Amaryllidaceae family, generally spread around the Mediterranean basin and blooms bright yellow in autumn. It has commercial importance as an ornamental plant in Türkiye and in the world, and is also used in traditional medicine. One of the main reasons why this genus is used in the field of health is the compounds it contains such as alkaloids, lectins and phenolic acids. In this thesis study, it was aimed to examine both the cytotoxicity, wound healing and anticancer potentials of the plant extract obtained from the *S. lutea* plant, for the first time in the national and international literature, on NIH/3T3 Murine Fibroblast, A549 Lung Cancer and MCF-7 Breast Cancer cell lines. The cytotoxic effect and migration-based antiproliferative effect of *S. lutea* extract on 3T3, A549 and MCF-7 cell lines were determined by the MTT method, and the wound healing effect was determined by the scratch test. The IC₅₀ values of *S. lutea* extract on 3T3, A549 and MCF-7 cell lines were determined as 24.798 µg/mL, 181.544 µg/mL and 570.63 µg/mL, respectively.

In the wound healing test, *S. lutea* extract was applied at three different concentrations determined based on the IC₅₀ value. In line with the results obtained, according to the microscope images at the end of 0, 4, 24, and 48 hours, it was determined that the plant extract used had a lethal effect on the cells. Although wound closure was observed until the 24th hour, it was observed that the cells underwent apoptosis at the end of the 48th hour. As a result of the experiment, it was concluded that cell migration was prevented due to the increase in dose and that the active ingredient, *S. lutea* extract, could not promote wound healing. In the results of the current study, it was determined that the rhizome ethanolic extract of the *S. lutea* was toxic and it had antiproliferative effects on cancer cell lines. It is also indicated from the obtained data that *S. lutea* can be used as a raw material for cancer medicines.

Keywords: 3T3 Murine Fibroblast cell line, A549 lung cancer cell line, antiproliferation, MCF-7 breast cancer cell line, *Sternbergia lutea*, wound healing



Canım ailem ve 6 Şubat depreminde hayatını kaybedenlerin anısına...

ÖNSÖZ

“*Sternbergia lutea* (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel Bitkisinin Yara İyileştirme ve Antiproliferatif Etkilerinin Bazı Hücre Hatlarında İncelenmesi” adlı tez çalışması TÜBİTAK 2210- A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı’ ile desteklenmiştir. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu’na çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, her zaman desteği ve yardımıyla yanımda olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Ergun KAYA’ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, çalışmalarım bana yol gösteren sevgili hocam Doç. Dr. Nurdan SARAÇ’a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bana destek olan, her durumda yardım eden, her zaman varlıklarını hissettiğim, beraber çalışmaktan çok keyif aldığım, bana aile gibi hissettiren değerli arkadaşlarım Sevil YENİOCAK ve İrem DEMİR’e en içten duygularıyla teşekkür ediyorum.

MÜCEMER’de tanıdığım tüm hocalarım ve arkadaşlarıma; Bitki Biyoteknolojisi ve Genetiği laboratuvarımızdaki arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca, bitki materyali temininde yardımcı olan Muğla Büyükşehir Belediyesi, Tarımsal Hizmetler Bölümü, Yerel Tohum Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman arkamda duran, bana güvenen, inanan, sevgileriyle beni cesaretlendiren, maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Öznur EKENEL’e, en değerlilerim kız kardeşlerim Nur ŞAMAN ve Tuana Ecrin ŞAMAN’a, dedem Mahmut ULUS, anneannem Hacer ULUS, teyzem Sunay MURTLU’ya ve en büyük şansımız Levent EKENEL’e sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ÖNSÖZ.....	x
İÇİNDEKİLER	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Sternbergia.....	1
1.1.2. <i>Sternbergia lutea</i>	3
1.1.2.1. <i>S. lutea</i> 'nın Genel Yayılışı.....	3
1.2. Kanser.....	6
1.2.1. Kanserın Ayırt Edici Özellikleri	8
1.2.1.1. Büyüme Baskılayıcılarından Kaçmak	8
1.2.1.2. Apoptozdan Kaçmak	9
1.2.1.3. Anjiyojenezi Tetiklemek	9
1.2.1.4. İnvazyonu ve Metastazı Aktive Etme.....	10
1.2.1.5. Sınırsız Kopyalama Potansiyeli.....	10
1.2.1.6. Genom Kararsızlığı ve Mutasyon	10
1.2.1.7. Tümörü Teşvik Eden Enflamasyon	11
1.2.1.8. Bağışıklık Tahribatını Önlemek	11
1.2.1.9. Enerji Metabolizmasını Yeniden Programlamak.....	12
1.2.1.10. Proliferatif Sinyallemenin Sürdürülmesi	12
1.2.1.11. Fenotip Plastisitenin Kilidini Açmak.....	13
1.2.1.12. Mutasyonel Olmayan Epigenetik Yeniden Programlama	13
1.2.1.13. Polimorfik Mikrobiyomlar.....	13
1.2.1.14. Yaşlanan Hücreler	14
1.2.2. Akciğer Kanseri	14
1.2.2.1. A549 Akciğer Kanseri Hücre Hattı.....	15
1.2.3. Meme Kanseri	15
1.2.2.1. MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hattı.....	17
1.2.4. Kanser Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	17
1.2.4.1. Kemoterapi	18
1.2.4.2. Radyoterapi.....	19

1.2.4.3. Cerrahi	19
1.2.4.4. Kök Hücre Tedavisi	19
1.2.4.5. Kanser Aşıları	20
1.2.4.6. Hormonal Tedavi	20
1.2.4.7. İmmünoterapi	20
1.2.4.8. Kanser Büyüme İnhibitörleri	20
1.2.4.9. Gen Tedavisi	21
1.2.4.10. Diğer Yöntemler	21
1.2.4.11. Doğal Ürünlerin Kullanımı	22
2. MATERYAL ve METOT	23
2.1. Çalışmada Kullanılan Bitki Temini	23
2.2. Çalışmada Kullanılan Hücre Hatları	23
2.3. Bitki Ekstraktının Elde Edilmesi	23
2.4. Hücre Hattının Pasajlanması	24
2.5. <i>S. lutea</i> Ekstraktının Sitotoksik Aktivitesinin Belirlenmesi	24
2.6. Yara İyileştirme- Çizik Testi	26
2.7. Antiproliferatif Aktivitenin Belirlenmesi	27
3. BULGULAR	27
3.1. <i>S. lutea</i> Ekstraktının NIH/3T3 Murine Fibroblast Üzerindeki Sitotoksik Etkinliği	27
3.2. <i>S. lutea</i> Ekstraktının Yara İyileştirme Aktivitesi	29
3.3. <i>S. lutea</i> Ekstraktının A549 Akciğer Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi	30
3.4. <i>S. lutea</i> Ekstraktının MCF-7 Akciğer Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi	31
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	33
KAYNAKÇA	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.2.1. Kanser neden olan iç ve dış etmenler (Bayık,1989).....	6
Çizelge 1.2.2. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yeni kanser vaka ve ölüm sayılarının % cinsinden değerleri (Anonim, 2023d).....	7



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil. 1.1.1. Sternbergia türlerinin genel yayılış haritası (Anonim. 2023a).....	1
Şekil. 1.1.2. Sternbergia türlerinin Türkiye genelinde yayılış haritası (Anonim, 2023b).....	2
Şekil 1.1.2.1. <i>S. lutea</i>	3
Şekil 1.1.2.1.1. <i>S. lutea</i> nın genel yayılış haritası Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	4
Şekil 1.2.1.1. Kanserın ayırt edici özellikleri.....	8
Şekil 2.3.1. <i>S. lutea</i> 'nın kurutulmuş hali (a) ve <i>S. lutea</i> ekstraktı (b)	24
Şekil 3.1.1. <i>S. lutea</i> ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü	28
Şekil 3.1.2. <i>S. lutea</i> muamele edilmiş 3T3 fibroblast hücrelerindeki yüzde canlılık değeri.....	28
Şekil 3.2.1. <i>S. lutea</i> ekstraktının <i>in vitro</i> yara üzerindeki etkisi	29
Şekil 3.3.1. A549 hücre hattına <i>S. lutea</i> ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü	30
Şekil 3.3.2. <i>S. lutea</i> ekstraktının A549 akciğer kanseri hücreleri üzerindeki yüzde inhibisyon değerleri.....	31
Şekil 3.4.1. MCF-7 hücre hattına <i>S. lutea</i> uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü.	32
Şekil 3.4.2. <i>S. lutea</i> ekstraktının A549 akciğer kanseri hücreleri üzerindeki yüzde inhibisyon değerleri.....	32

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Celsius derecesi
%	Yüzde
g	Gram
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
ml	Mililitre
µM	Mikromolar
CO ₂	Karbon dioksit
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMSO	Dimetilsülfoksit
D-PBS	Distile Fosfat Tamponlu Salin
DPPH	1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil Radikali
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
IC ₅₀	Yarı maksimal inhibisyon konsantrasyonu
UV	Ultraviyole
vd.	ve diğerleri

1. GİRİŞ

1.1. *Sternbergia*

Dünyaya yayılmış 80 cins içeren Amaryllidaceae (Nergisgiller) ailesi Türkiye'de 6 cins ile temsil edilmektedir (Koçyiğit & Tuna, 2016). *Sternbergia* Waldst & Kit. (Youssef vd., 2017) 1804 yılında Macar topraklarında Waldstein ve Kitaibel tarafından tanımlanmıştır. Bu cinsin ismi botanikçi ve doğa bilimci olan Bohemyalı Kont Sternberg (1761-1838) anısına verilmiştir. Cinsin ilk tanımlanan üyesi *Sternbergia colchiciflora*'dır (Morales & Castillo, 2004). *Sternbergia* türleri Akdeniz, doğu Avrupa, Kuzey İran, ve batı Asya'ya kadar olan geniş bir bölgede yayılış göstermektedir (Şekil 1.1.1.) *Sternbergia* türleri ülkemizde de geniş bir alanda görülmektedir (Şekil 1.1.2.). (Morales & Castillo, 2004; Lorenzo vd., 2008) ve genellikle sarı renkli (*Sternbergia candida* hariç) çiçeklere sahip soğanlı bir bitkidir (Mathew, 1983).



Şekil.1.1.1. *Sternbergia* türlerinin genel yayılış haritası (Yeşil: Yerel olarak bulunduğu bölge, Mor: Bitkinin tanıtıldığı bölge) (Anonim, 2023a)



Şekil.1.1.2. *Sternbergia* türlerinin Türkiye genelinde yayılış haritası (Anonim, 2023b)

Sternbergia cinsine ait sekiz tür bilinmektedir (Oran & Fattash, 2005). Bu türler; *S. candida* Mathew & Baytop, *S. greuteriana* Kamari & Artelari, *S. pulchella* Boiss. & Bl., *S. sicula* Tineo ex Guss. *S. colchiciflora* Waldst & Kit, *S. clusiana* (Ker-Gawler) Ker-Gawler ex Sprengel, *S. fischeriana* (Herbert) Rubr. ve *S. lutea* (L.) Ker-Gawler ex Sprengel'dir (Kaya, 2011).

Türkiye'de geniş bir yayılış gösteren ve endemik bir tür olan *S. candida*, 1979 yılında Brian Frederick Mathew ve Turhan Baytop tarafından Muğla'nın Fethiye ilçesinde tanımlanmış ve bilim dünyasına kazandırılmıştır. *S. candida* diğer türlerin aksine beyaz çiçeklidir (Akbaş et al., 2021; Özhatay, 2006). *S. greuteriana* Yunanistan ve Ege bölgesindeki güneydeki adalarda gözlemlenen endemik bir türdür (Duman vd., 2002). *S. greuteriana* ve *S. pulchella* türleri diğer altı türün aksine Türkiye'de görülmemektedir (Kaya, 2011; Mathew, 1984). Aynı tür olduğu düşünülen *S. greuteriana*, *S. lutea* ve *S. sicula* türlerinin yapılan morfolojik çalışmalar sonucu üç farklı tür oldukları belirlenmiştir (Kamari ve Artelari, 1990). Bir diğer tür ise Akdeniz bölgesinde yayılış gösteren *S. colchiciflora*'dır. Boyutunun küçük olmasından dolayı ticari ve süs bitkisi olarak kullanılamamaktadır. Ayrıca halk tarafından da tedavi amaçlı kullanımına dair bir veri yoktur (Berkov vd., 2008). Türkiye'de bulunan bir diğer tür ise *S. clusiana*'dır (Baytop, 2015). İçerdiği alkaloidlerden dolayı tıbbi olarak kullanılabilir türler arasında yer almaktadır (Oran & Fattash, 2005).

Sternbergia türleri ülkemiz için ticari öneme sahip olduğu gibi tıbbi öneme de sahiptir (Koyuncu, 1997). Bu cinsin sağlık alanında kullanılmasının temel sebeplerinden biri içerdiği fitokimyasal bileşiklerdir. Alkaloid, lektin, fenolik asit

gibi bileşiklere sahiptir. *Sternbergia* türleri Amaryllidaceae alkaloitleri içerirler (Citoglu vd., 2008).

1.1.2 *Sternbergia lutea*

Sternbergia lutea (L.) Ker Gawl. Ex. Spreng Amaryllidaceae familyasının bir üyesi olan, genellikle Akdeniz havzası çevresinde yayılış gösteren ve sonbaharda parlak sarı çiçek açan bir geofit bitkidir (Şekil 1.1.2.1.) (Gage & Wilkin, 2008; Güner vd., 2012). *S. lutea* İzmir ve Muğla'da doğal olarak yetişmekte (Ağca vd.,2021), ülkemizde sarı çiğdem olarak bilinmektedir (Kahraman, 2014). *S. lutea* Muğla çevresinde "Göç Göç Çiçeği" ismiyle bilinmektedir (Kaya, 2011).



Şekil.1.1.2.1. *S. lutea* (Nazari, 2019)

1.1.2.1 *S. lutea*'nın genel yayılışı

Yaz aylarında yaprakları kuruyan *S. lutea*'nın soğanları yer altında uykudadır. Soğanlar sonbaharda (Eylül-Ekim) tekrar filizlenir (Fitter, 1980). Dünya çapında yayılış gösteren *S. lutea* (Şekil 1.1.2.1.1.), ülkemiz için ticari açıdan da oldukça önemli bir süs bitkisidir (Gurbuz vd., 2009). Son yıllarda dünya çapında nesli tükenmekte olan türler arasındadır ve bundan dolayı doğal yaşam alanlarından toplanması yasaklanan türlerden biridir (Potenza, 2021).



Şekil.1.1.2.1.1. S. lutea'nın genel yayılış haritası (Yeşil: Yerel olarak bulunduğu bölge, Mor: Bitkinin tanıtıldığı bölge) (Anonim, 2023c)

Amaryllidaceae alkoloitleri *Sternbergia* türlerinde bulunmaktadır. Bu alkaloidlerden biri ise likorindir. Likorin birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bazı DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Gabrielsen vd., 1992). Bunun yanında likorinin aktin iskeletinin yapısının değişiminde rol oynadığı bilinmektedir ve bu özelliğinden kaynaklı olarak antitümör aktiviteye de sahiptir. Likorinin ayrıca hücrelerin proliferasyon ve göç yeteneğini büyük oranda bozduğu bilinmektedir. Yapılan başka bir çalışma sonucunda ise likorinin kanserde normal hücrelere göre sitostatik bir bileşik olarak en az 15 kat daha aktif olduğu ortaya konulmuştur (Lamoral-Theys vd.,2009).

Likorinin sahip olduğu bir diğer biyolojik özelliği analjezik aktivitesidir. Analjezikler ağrının tedavisinde kullanılan ilaç grubudur (Faydali, 2010). En sık kullanılan analjezik ilaçlardan biri olan aspirinin ve likorinin karşılaştırıldığı bir çalışmada çalışılan tüm dozlarda likorinin analjezik etkinliğinin aspirinden yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tanker vd.,1996).

Paraziter hastalıklar, dünya çapında önemli hastalıklara ve ölümlere neden olur (Kappagoda vd.,2011). Likorin aynı zamanda farklı hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu hastalıklardan biri de sıtma. Sıtma, *Plasmodium* cinsi protistlerin neden olduğu, insanlarda ve diğer hayvanlarda sivrisinek yoluyla bulaşan bulaşıcı bir hastalıktır (Snow vd., 2005). En iyi sıtma önleyici aktivitelerden birinin esterlenmiş likorin türevleri ile elde edildiği tespit edilmiştir (Cedron vd., 2010). *Trichomonas vaginalis*, insan ürogenital sistemini enfekte eden ve kadınlarda vajinite ve erkeklerde en yaygın viral olmayan cinsel yolla bulaşan hastalık olan üretrite

neden olan kamçılı bir protozodur (WHO, 2001). Likorinin *T. vaginalis*'teki sitotoksitesi değerlendirildiğinde antiparazitik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Giordani, 2011). Asetilkolinesteraz enzimi, asetilkolinin (ACh) hidrolizi ile sinir uyarılarının iletilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. ACh'nin bazal ön beyin kolin salgılayarak insan beyninin çalışmasında büyük rol oynadığı kanıtlanmıştır. ACh eksikliği, Alzheimer hastalığı (AD) gibi çeşitli nörodejeneratif bozukluklara yol açmaktadır (Auld vd., 2002). Yapılan çalışmalarda Amaryllidaceae alkaloidleri olan likorin ve galantaminin AChE inhibe edici olup antikolinergik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (He vd., 2015).

Sternbergia türlerinde bulunan likorin alkaloidi haricinde diğer alkaloitlerin de biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Enflamasyon, yaralanma, iskemi ve ayrıca fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanların neden olduğu zararlı ve anormal uyarılara karşı vücudun bir konakçı savunma tepkisidir (Chen ve diğerleri, 2018). Yapılan çalışmalarda *Sternbergia* türlerinin, antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Ağca vd.,2021).

İnsülin üretiminde ve etkisinde veya her ikisinde birden eksiklik ile karakterize edilen kronik bir hastalık olan diyabet insan vücudundaki çoğu metabolik süreçteki bozukluklarla birlikte uzun süreli hiperglisemiye yol açar (Bastaki, 2005). Yapılan çalışma sonucunda *Strenerbergia* türlerinin bitki ekstraktlarının *in vitro* antidiyabetik aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Ağca vd., 2021).

Nair ve Van Staden (2013) tarafından yapılan bir çalışmada ise Amaryllidaceae alkaloitlerinin antikonvülsan ve antidepresan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Merkezi sinir sistemi aktivasyonu için kullanımı, yaşa bağlı demans, epilepsi ve depresyon gibi durumları kapsamaktadır (Nair ve Van Staden,2013). Depresyon konusunda yapılan bir çalışma sonucunda alkaloitlerin serotonin taşıyıcı (SERT), noradrenalin taşıyıcı (NAT) ve ayrıca dopamin taşıyıcıyı (DAT) faktörleri inhibe edebildiğini göstermiştir (Pedersen vd., 2008).

Bunlara ek olarak *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi* gibi bakteri suşlarında Amaryllidaceae alkaloidlerinin antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Arrigoni vd., 1975).

S. lutea diğer *Sternbergia* türleri gibi içerdiği Amaryllidaceae alkaloidler nedeniyle farklı farmakolojik etkilere sahiptir (Berkov vd., 2009). Daha önce *S. lutea*'nın

toprakaltı kısımlarıyla hazırlanan etanolik ekstrakt ile yapılmış olan Brine Shrimp testiyle sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Kaya, 2011). Yapılan çalışmalarda antioksidan, antimikrobiyal, antidiyabetik, anti-inflamatuar aktiviteler bildirilmiştir (Ünver vd., 2005; Aydın vd., 2015; Ağca vd., 2021).

1.2 Kanser

Kanser günümüzde en çok karşılaşılan hastalıklardan biridir ve önemli bir halk sağlığı sorunudur (Yabroff ve vd.,2021). Kanser tanımının ilk olarak M.Ö. 3000’li yıllarda Mısır’da bir ders kitabının bir bölümü olan Edwin Smith Papirüsü’nde kullanıldığı bilinmektedir. Fosilleşmiş kemik tümörleri, eski Mısır’daki insan mumyaları ve eski el yazmaları ise bilinen en eski kanıtlardandır (Deniz, 2022). Kanser kelimesi ise Hipokrat (M.Ö. 460-370) tarafından tümörü yengeçe (kvdinos) benzetmesi üzerine verilen bir isimdir (Mukherjee S., 2010).

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve yayılması ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. Yayılma kontrol edilemezse ölüme sonuçlanabilmektedir (Street, 2019). Yaş, alkol kullanımı, genetik yatkınlık, kansere neden olan kanserojenler, kronik enflamasyon, diyet, hormonlar, immün süpresyon, enfeksiyöz ajanlar, obezite, radyasyon, güneş ışığı ve tütün en yaygın kanser risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinden bazıları önlenilse de bazıları kaçınılmazdır (Ports, 2019). Kanser oluşumunda iç ve dış olmak üzere birçok etken (Çizelge 1.2.1.) bulunmaktadır.

Çizelge 1.2.1. Kansere Neden Olan İç ve Dış Etmenler (Bayık, 1989).

İç Etmenler	Dış Etmenler
Yaş	Coğrafik ve bölgesel etkenler
Cinsiyet	Toplumsal etkenler
Kalıtım	Beslenme bozukluğu
İrk	Travma ve ısı
Hormonal sistem	Radyoaktivite
Bağışıklık	Kimyasal maddeler

Kanser dünya çapında ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (Oğuzöncül vd., 2019). Dünya sağlık örgütünün 2020 verilerine göre yaklaşık on dokuz milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş ve yaklaşık on milyon kişi kanser sebebiyle hayatını kaybetmiştir. 2015 yılındaki verilere göre en çok görülen kanser türü akciğer kanseri iken, 2020 itibariyle en çok saptanan kanser türü meme kanseridir. Ölüm oranı en yüksek olan kanser türü de akciğer kanseridir (Çizelge 1.2.2.) (Anonim, 2023d).

Çizelge 1.2.2. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yeni kanser vaka ve ölüm sayılarının oransal değerleri (Anonim, 2023)

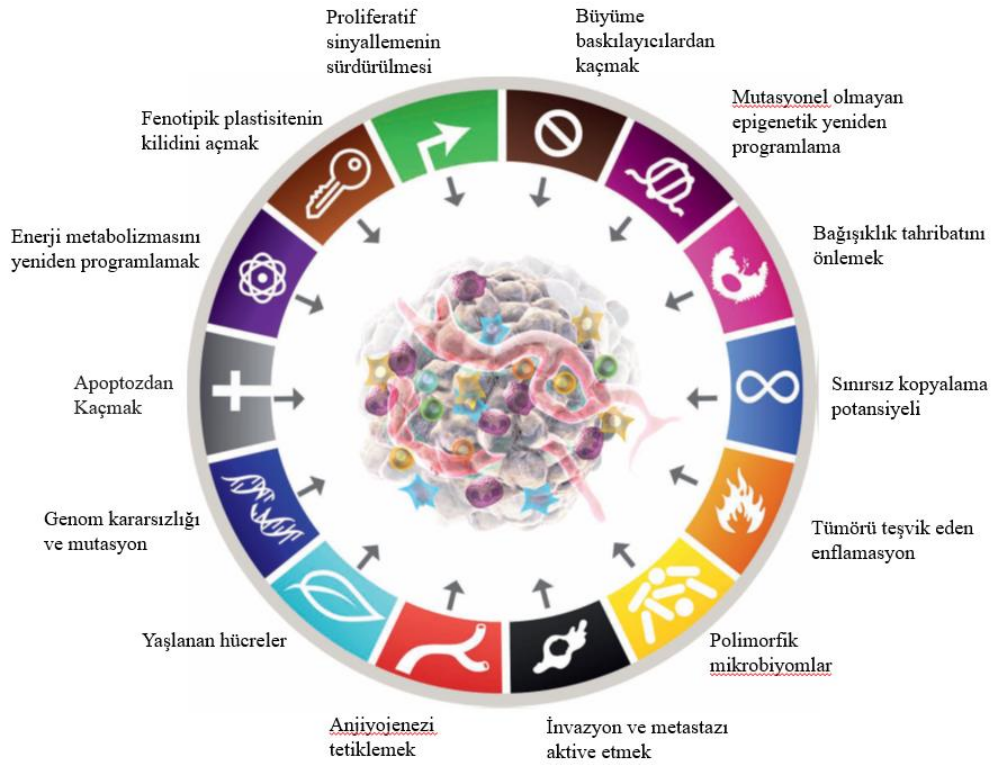
Kanser Türleri	Yeni Vaka Sayısı (%)	Ölüm Sayısı (%)
Meme	11.7	6.9
Akciğer	11.4	18
Kolorektum	10	9.4
Prostat	7.3	3.8
Mide	5.6	7.7
Karaciğer	4.7	8.3
Serviks Uteri	3.1	-
Yutak	3.1	5.5
Pankreas	-	4.7
Diğer Kanseler	42.9	35.7

Türkiye’de 2009-2018 arasında yapılan bir çalışma sonucunda kansere bağlı ölümlerin kadınlara göre erkeklerde daha çok olduğu ve her iki cinsiyet için de ölümlerin her geçen yıl daha da arttığı belirlenmiştir. Her iki cinsiyette de en sık

görülen kanser türleri akciğer, bronş, gırtlak ve trakea kanseridir. Meme kanseri, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenlerinden biridir (Şahin, 2020).

1.2.1 Kanserın ayırt edici özellikleri

Kanserın ayırt edici özellikleri tedavi geliştirme açısından büyük bir önem arz etmektedir. Hanahan ve Weinberg hüresel fenotip düzeyinde tüm kanser hücrelerini birleştiren belirleyici özellikleri sıralamışlardır (Şekil 1.2.1.1.).



Şekil.1.2.1.1. Kanserın ayırt edici özellikleri (Hanahan, 2022).

1.2.1.1. Büyüme baskılayıcılardan kaçmak

Normal bir doku içinde çoklu antiproliferatif sinyaller, hüresel sessizliği ve doku homeostazını sürdürmek için çalışır. Bu sinyaller hem çözünür büyüme inhibitörlerini hem de hücre dışı matris ve yakındaki hücrelerin yüzeylerine

gömülmüş hareketsizleştirilmiş inhibitörleri içerir. Bu büyümeyi önleyici sinyaller, pozitif etki gösteren muadilleri gibi, hücre içi sinyal devrelerine bağlı transmembran hücre yüzey reseptörleri tarafından alınır (Corn ve El-Deiry, 2002). Büyüme karşıtı sinyaller, iki farklı mekanizma ile çoğalmayı engelleyebilir. Hücreler, aktif proliferatif döngüden, hücre dışı sinyaller izin verdiğinde gelecekteki bazı durumlarda yeniden ortaya çıkabilecekleri sakin (G0) duruma zorlanabilir (Marian ve Roberts,2010). Alternatif olarak, hücreler, genellikle spesifik farklılaşmayla ilişkili özelliklerin kazanılmasıyla bağlantılı olarak postmitotik durumlara girmeye teşvik edilerek proliferatif potansiyellerinden kalıcı olarak vazgeçmeye teşvik edilebilirler (Hanahan ve Weinberg, 2000).

1.2.1.2 Apoptozdan kaçmak

Tümör hücresi popülasyonlarının sayı olarak genişleme yeteneği, yalnızca hücre çoğalma hızı ile değil, aynı zamanda hücre yıpranma hızı ile de belirlenir. Programlanmış hücre ölümü apoptozu, bu yıpranmanın önemli bir kaynağını temsil eder. Esas olarak fare modelleri ve kültürlenmiş hücrelerdeki çalışmaların yanı sıra insan karsinogenezindeki biyopsi aşamalarının tanımlayıcı analizlerinden, apoptoza karşı edinilmiş direncin çoğu ve belki de tüm kanser türlerinin ayırt edici bir özelliği olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (Wyllie vd., 1980).

1.2.1.3. Anjiyogenezi tetiklemek

Normal dokular gibi tümörler de besin ve oksijen şeklinde beslenmenin yanı sıra metabolik atıkları ve karbon dioksiti tahliye etme becerisine ihtiyaç duyar. Anjiyogenez süreci tarafından üretilen tümörle ilişkili yeni damar sistemi bu ihtiyaçları karşılar. Embriyogenez sırasında damar sisteminin gelişimi, mevcut damarlardan yeni damarların filizlenmesine (anjiyogenez) ek olarak yeni endotel hücrelerinin doğuşunu ve bunların tüpler halinde toplanmasını (vaskülogenez) içerir. Bu morfogenez takiben normal damar sistemi büyük ölçüde hareketsiz hale gelir. Buna karşılık tümör oluşumunda normalde hareketsiz olan damar sisteminin,

genişleyen neoplastik büyümelerin sürdürülmesine yardımcı olan yeni damarların sürekli olarak filizlenmesine neden olur (Bouck vd., 1996; Hanahan ve Halkçı, 1996; Halkçı, 1997).

1.2.1.4 İnvazyonu ve metastazı aktive etme

Tümör hücrelerinin uzak yerleşimlere metastazları, insan kanser ölümlerinin % 90'ının nedenidir (Sporn, 1996). Tümör oluşumu ve metastazı sırasında ek hücrel değişikliklerin olanak sağladığı son derece karmaşık süreçlerdir. İnvazyon ve metastaz yeteneği, kanser hücrelerinin bazı morfolojik değişimler geçirerek diğer hücreler ve hücrelerarası matris ile bağlantılarının değişmesini gerektirmektedir. (Özkara vd., 2020). İstila ve metastaz yapma yeteneği, kanser hücrelerinin birincil tümör kütesinden kaçmasına ve vücutta en azından başlangıçta besinlerin ve alanın sınırlayıcı olmadığı yeni alanlara yerleşmesine olanak tanır. Yeni oluşan metastazlar, kanser hücrelerinin ve konakçı dokudan alınan normal destekleyici hücrelerin karışımı olarak ortaya çıkar (Hanahan ve Weinberg, 2000).

1.2.1.5 Sınırsız kopyalama potansiyeli

Kazanılan üç yetenek, büyüme sinyali özerkliği, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık ve apoptoza karşı direnç bir hücrenin büyüme programının çevresindeki sinyallerden ayrılmasına yol açar. Prensipten olarak, ortaya çıkan kuralsız çoğalma programı, makroskobik tümörleri oluşturan geniş hücre popülasyonlarının oluşmasını sağlamak için yeterli olmalıdır (Doğan ve Güç, 2004). Hücreden hücreye sinyalleşmedeki bu edinilmiş bozulmanın tek başına geniş tümör büyümesini garanti etmediğini göstermektedir. Çoğu ve belki de tüm memeli hücresi türleri, çoğalmalarını sınırlayan içsel, hücre özerk bir program taşır. Bir hücre klonunun makroskobik, yaşamı tehdit eden bir tümör oluşturacak boyuta ulaşması için onun da bozulması gerekir (Hayflick, 1997).

1.2.1.6 Genom kararsızlığı ve mutasyon

Bazı mutant genotipler, hücrelerin alt klonları üzerinde seçici avantaj sağlayarak, yerel bir doku ortamında aşırı büyümelerini ve kesin hâkimiyetlerini sağlar. Çok adımlı tümör ilerlemesi, bir mutant genotipin tesadüfen tetiklenmesiyle bir dizi olayın meydana gelmesinden ibarettir. Bunlar tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalar yoluyla da elde edilebilir. Genomdaki bozuklukları denetlemek için bir sistem mevcuttur. Bu sistem sayesinde mutasyon oranları düşer bunu DNA'daki bozuklukları algılayarak ve çözerek sağlar. Bu sistemde meydana bozukluklar sayesinde kanser hücreleri mutajenik ajanlara duyarlı hale gelir ve mutasyon oranlarının artmasına sebep olur. Bunların yanı sıra mutasyon birikmesine sebep olacak bazı durumlar da vardır. Bu durumlar sonucunda genom bütünlüğü ve genetik olarak hasar gören hücreleri yaşlanmaya ve apoptoza zorlar (Baylin, 2007; Berdasco vd.,2010; Bozgeyik, 2020).

1.2.1.7. Tümörü teşvik eden enflamasyon

Bazı tümörlerin hem doğal hem de adaptif hücreler tarafından bağışıklık sistemine sızdığı ve bunun sonucunda neoplastik olmayan dokularda ortaya çıkan enflamasyon durumları olduğu bilinmektedir (Dvorak, 1986). Enflamasyon, proliferatif sinyalleme sürdüren büyüme faktörlerine, istilayı ve metastazı kolaylaştıran hücre dışı matris değiştirici enzimlere ve hücre ölümünü sınırlayan hayatta kalma faktörlerine katkıda bulunmaktadır (DeNardo vd., 2010; Grivennikov vd., 2010). Daha da önemlisi, enflamasyon bazı durumlarda tümörün ilerlemesinin en erken aşamalarında belirgindir ve yeni başlayan tümörlerin tam gelişmiş kanserlere dönüşmesini açıkça teşvik etme kapasitesine sahiptir (Qian ve Pollard, 2010; de Visser vd., 2006).

1.2.1.8. Bağışıklık tahribatını önlemek

Tümör oluşumundaki sorunlardan biri bağışıklık sisteminin yeni başlayan neoplazilerin, geç evre tümörlerin ve mikro metastazların oluşumuna ve ilerlemesine direnmede veya yok etmede oynadığı roldür. Ortaya çıkan tümörler, bir şekilde

bağışıklık sisteminin çeşitli kolları tarafından tespit edilmekten kaçınmayı başarırlar veya bağışıklık sistemi tarafından öldürülmeden yok olmaktan kurtulabilirler. (Vajdic ve Van Leeuwen, 2009). Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde bazı kanser türlerinde artış gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda bağışıklık sisteminin tümör oluşumunu ve ilerlemesini büyük oranda etkilediği tespit edilmiştir (Bozgeyik, 2020).

1.2.1.9. Enerji metabolizmasını yeniden programlamak

Tümör oluşumunun özünü temsil eden kronik ve genellikle kontrolsüz hücre çoğalması, yalnızca hücre çoğalmasının düzensiz kontrolünü değil, aynı zamanda hücre büyümesini ve bölünmesini hızlandırmak için enerji metabolizmasının ilgili ayarlamalarını da içerir. Aerobik koşullar altında, normal hücrelerin glikozu işlediği bilinmektedir, ancak Warburg kanser hücresi enerji metabolizmasının anormal bir özelliğini ilk kez gözlemlenmiştir. Oksijenin varlığında bile kanser hücreleri, enerji metabolizmalarını büyük ölçüde glikolize sınırlayarak glikoz metabolizmalarını ve dolayısıyla enerji üretimlerini yeniden programlayabilirler ve bu da "aerobik glikoliz" olarak adlandırılan bir duruma yol açmaktadır (Warburg, 1956).

1.2.1.10. Proliferatif sinyalleme sürdürülmesi

Normal hücreler, durgun bir durumdan aktif bir proliferatif duruma geçebilmeleri için mitojenik faktörlere ihtiyaç duyarlar. Bu sinyaller hücreye, farklı sinyal molekül sınıflarını bağlayan transmembran reseptörleri tarafından iletilir. Onkogenlerin çoğu, bir şekilde normal büyüme sinyalini taklit ederek hareket eder (Doğan ve Güç,2002; McCormick,1999). Sonuç olarak tümör hücreleri kendi büyüme sinyallerinin çoğunu üretmekte ve böylece normal doku mikro çevrelerinden gelen uyarılara olan bağımlılıklarını azaltmaktadır. Eksojen olarak türetilen sinyallere bağımlılıktan bu kurtuluş, normalde bir doku içindeki çeşitli hücre tiplerinin uygun davranışını sağlamak için çalışan kritik derecede önemli bir homeostatik mekanizmayı bozmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2000).

1.2.1.11. Fenotip plastisitenin kilidini açmak

Organogenez sırasında, homeostatik işlevleri üstlenmek için hücrelerin gelişimine, belirlenmesine ve dokular halinde düzenlenmesine terminal farklılaşma eşlik eder. Bu sayede ata hücreler bazen geri dönülmez bir şekilde bu süreçlerin sona ermesi üzerine büyümeyi durdurur. Bu nedenle, hücresel farklılaşmanın nihai sonucu çoğu durumda antiproliferatiftir, tümör için gerekli olan ve devam eden proliferasyona açık bir engel oluşturur. Bu durumdan kaçmak kanser patogenezinin kritik bir bileşeni olduğunu göstermektedir (Yuan vd., 2019).

1.2.1.12. Mutasyonel olmayan epigenetik yeniden programlama

DNA dizisinden bağımsız olarak hücrede gen ifadesini değiştiren epigenetik düzenlemeler, toksik maddeler, beslenme ve stres gibi çevresel faktörlerin etkisiyle fenotipte kalıcı değişikliklere neden olabilmektedir. Hücrede gen ifadesinin değişimine sebep olan bazı çevresel faktörler vardır. Bunlar beslenme, stres, toksik maddeler ve epigenetik düzenlemelerdir ve bu faktörlerin etkisiyle kalıcı değişiklikler meydana gelebilir (Kürekçi vd., 2017). Epigenetik değişikliklerin, tümör gelişimi sırasında ayırt edici yeteneklerin kazanılmasına katkıda bulunabileceğini, genom istikrarsızlıklarına sebep olabileceği ve gen mutasyonlarından bağımsız çok sayıda bozulmuş mekanizma tarafınan yönetilebileceğini göstermektedir (Hanahan ve Weinberg, 2011).

1.2.1.13. Polimorfik mikrobiyomlar

Kanser için, bir popülasyondaki bireyler arasındaki mikrobiyomlardaki polimorfik değişkenliğin kanser fenotipleri üzerinde derin bir etkiye sahip oldukları

düşünülmektedir (Dzutsev vd, 2017; Helmink vd., 2019). Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda deneysel manipülasyonda yapılan ilişkilendirme çalışmaları, kanser gelişimi, kötü şekilde ilerleme ve tedaviye yanıt üzerinde koruyucu veya zararlı etkilere sahip olabilen, ancak bunlarla sınırlı olmayan bakteriler olmak üzere belirli mikroorganizmaları ortaya koymaktadır (Hanahan, 2022).

1.2.1.14. Yaşlanan hücreler

Besin yoksunluğu ve DNA hasarı gibi mikro çevresel streslerin yanı sıra organellere ve hücresel altyapıya verilen hasar ve hücresel sinyal ağlarındaki dengesizlikler dahil olmak üzere çeşitli koşullar hücrelerde yaşlanmaya neden olabilir (Gorgoulis vd., 2019). Hücresel yaşlanma, gelişim, yara iyileşmesi, organ fonksiyonlarında yaşa bağlı düşüş ve kansere kadar uzanan fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. Yaşlanan hücreler, doku homeostazisini etkileyebilir, çevrelerindeki diğer hücrelere talimat verebilir, bağışıklık ağı tepkilerini uyarabilir ya da organ fonksiyonlarına müdahale edebilir. (Lee ve Schmitt, 2019). Yaşlanan hücreler çeşitli şekillerde tümör gelişimini ve kötü huylu ilerlemeyi teşvik etmektedir (Wang vd., 2020). Geleneksel kemoterapötik ajanlar ve diğer birçok antikanser ilacı da, bir dereceye kadar yaşlanmayı tetikleyerek etki gösterir (Georgilis vd.,2018).

1.2.2. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri dünya çapında kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerindedir (Jemal vd., 2005). Erkeklerde en çok görülen ve kadınlarda da en çok görülen üçüncü kanser türüdür. Bununla birlikte kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (Mao ve vd., 2016). Bu kanser türünün ölüm oranının bu kadar yüksek olmasının temel sebebi erken evrede tanısının zor olmasıdır (Wistuba ve Gazdar, 2006). Akciğer kanseri farklı tiplerde görülmektedir. Bunlardan bazıları küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur (Wd, 2004).

Sigara içmek, akciğer kanseri için bilinen önemli bir risk faktörüdür (Fishman ve vd., 1999). Bilinen bir diğer risk faktörü ise hava kirliliğidir. Fabrikaların ve otomobillerin neden olduğu kirli hava, yemek pişirme dumanları veya iç mekan dekorasyonundan kaynaklanan formaldehite uzun süre maruz kalmak gibi durumların akciğer kanseri riskini artırdığı gözlenmiştir (Raaschou-Nielsen ve vd., 2010). Genellikle binalarda bulunan ve topraktan ya da inşaat malzemelerinden gelen radon üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda akciğer kanseri oluşumunda sigaradan sonra en etkili neden olduğu tespit edilmiştir (Pawel ve Puskin, 2004). Akciğer kanserine yol açan başka bir madde ise asbesttir. Asbest, köklü bir mesleki kanserojendir ve çeşitli lifli, doğal olarak oluşan silikat minerallerini ifade eder; yüksek seviyelerde asbest maruziyeti akciğer kanserine neden olabilir. Asbest liflerinin solunması ağırlıklı olarak madenler, inşaat alanları, tersaneler, demiryolu ve tekstil endüstrileri dahil olmak üzere mesleki maruziyet sırasında ortaya çıkar. Şu an kullanımı yasak olsa da eski binaların yapımında kullanılan bir maddedir (McCormack ve vd., 2012).

Radyasyonun da akciğer kanseri üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Çalışmalar sonucunda yüksek dozda radyasyona maruz kalma ile akciğer kanseri arasında bir ilişki bulunmuştur (Hende, 1992).

1.2.2.1. A549 akciğer kanseri hücre hattı

A549 hücre hattı bazal epitelyal yapıdadır ve insan alveolarında yer alan küçük olmayan hücreli bir adenokarsinomdur. A549 hücre hattı 1972 yılında 58 yaşında Kafkasyalı erkek bir hastadan Giard tarafından alınmıştır. A549 hücre hattının görülme sıklığı oldukça yüksektir ve akciğer kanser vakalarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bunların yanı sıra yayılımı yavaştır (Giard ve vd., 1973). Bu çalışmada kullanılan hücre hatlarından biri A549 hücre hattıdır.

1.2.3. Meme kanseri

Meme kanseri, kansere bağlı ölümlerin ilk sırasındadır. Kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (Mao ve vd., 2016). Yerleşik risk faktörlerinin çoğu östrojen hormonu

ile bağlantılıdır. Çocuk doğurma hastalığının riski azalır. Emzirmenin muhtemelen koruyucu bir etkisi olabilmektedir. Menopoz için kullanılan oral kontraseptifler ve hormonal tedavi, meme kanseri riskinde küçük bir artışa neden olabilmekte ve kullanım kesildiğinde bu risk azalabilmektedir. Alkol hastalık riskini artırırken, fiziksel aktivitelerin koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bazı genlerdeki mutasyonlar meme kanseri riskini büyük ölçüde artırır, ancak bunlar vakaların küçük bir kısmını oluşturur (Key vd., 2001).

Yaşa bağlı meme kanseri insidansı, üreme yıllarında yaşla birlikte hızla artar ve daha sonra ortalama menopoz yaşı olan yaklaşık 50 yaşından sonra daha yavaş bir oranda artış gösterir. Avrupa ve Kuzey Amerika'daki kadınlar arasında kümülatif meme kanseri insidansı 55 yaşında yaklaşık % 2.7, 65 yaşında yaklaşık % 5 ve 75 yaşında yaklaşık % 7.7'dir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).

Meme kanseri için bulunan bazı risk faktörleri vardır. Bunlardan biri menarş ve menstrüasyon döngüsüdür. Menstrüasyon başlangıcı ne kadar geç olursa meme kanserine yakalanma riski de o kadar azalır. Menstrüasyon döngüsü uzunluğu ve düzenliliği gibi diğer menstrüasyon faktörleri, meme kanseri riskiyle tutarlı bir şekilde ilişkili değildir (Key vd., 2001).

Bunun yanı sıra meme kanseri öyküsü olan kadınlar, özellikle tanı anındaki ilk yaş 40'ın altındaysa, hastalığın tekrar gelişme riski daha yüksektir. İlk tanı yaşı 40'ın üzerinde olan kadınlarda nüks riski 1.5 kat, 40 yaşın altında meme kanseri tanısı alan kadınlarda ise 4.5 kat artış göstermektedir (Schueler vd., 2008; Winters vd., 2017).

Bir diğer risk faktörü de sigara kullanımınıdır. Mevcut bilgilere dayanarak, menopozdan önce sigara içmenin meme kanseri riskini artırdığını gösteren kanıtlar vardır. Sigaraya ilk hamileliklerinden önce başlayan kadınlarda (% 21'e kadar daha yüksek risk) ve ağır, uzun süreli sigara içenlerde (yani yılda 40 paketten fazla) daha fazla risk görülmüştür (Winters vd., 2017). Sigara gibi alkol tüketimiyle alakalı da yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda alkol tüketimi artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar doza bağımlı bir ilişki bulurken, diğerleri uzun süreler boyunca kümülatif ortalama alkol tüketimi ile bir ilişki bulmuştur (Smith-Warner vd., 1998).

Düzenli fiziksel aktivite yapan kadınlarda ve bol meyve sebze tüketenlerde meme kanseri riski azalmaktadır. Haftada en az 7 saat yürüyen kadınların, aktif olmayan kadınlara kıyasla % 10-25 oranında daha düşük meme kanseri riski vardır ve bu postmenopozal kadınlarda daha da yüksek bir koruyucu etkiye sahiptir (Buki vd., 2007).

Radyasyona maruz kalan birkaç popülasyonun kapsamlı takibi, memenin radyasyonun etkilerine en duyarlı dokular arasında olduğunu göstermiştir. İyonize radyasyonun meme kanseri riski üzerindeki etkisi, 40 yaşından önce radyasyona maruz kalan kadınlar için kanıtlanmıştır (Boice vd., 1996).

Meme kanseri vakalarının çoğunda kalıtsal genetik faktörlerden ziyade çevresel ve yaşam tarzı faktörleri sorumludur. Hastalığı olan çoğu kadının aile öyküsü yoktur ve etkilenen akrabaları olan kadınların çoğunda hiçbir zaman meme kanseri gelişmeyebilir (Lichtenstein vd.,2000).

1.2.3.1. MCF-7 meme kanseri hücre hattı

MCF-7 meme kanseri hücre hattı 1970 yılında 69 yaşında Kafkasyalı bir kadın hastadan elde edilmiştir. MCF-7 meme kanseri invaziv duktal bir karsinom türüdür (Neve vd., 2006). MCF-7 östrojen ve progesteron gibi hormon reseptörlerine sahiptir. Metastaz etkinliği düşüktür ve zayıf bir agresif özelliğe sahiptir. Laboratuvar ortamında çalışmaya elverişli yapısı nedeniyle antikanser çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır (Nieves-Neira ve Pommier, 1999).

1.2.4. Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler

Kanser her yaş grubu ve cinsiyet için risk faktörüdür. Kanserin bu kadar hızla artması halk sağlığı açısından büyük bir tehlike yaratmaktadır. Bundan dolayı kanseri tedavi etme amacıyla çok sayıda bilimsel araştırma yapılmakta ve farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Kanseri tedavisinde kullanılan birçok yöntem mevcuttur ve bunlar ayrı ayrı kullanılabileceği gibi birlikte de kullanılabilir. Kanserin bireye özgü bir hastalık olması nedeniyle tedavide kullanılacak yöntemler de farklılık

göstermektedir. Bununla birlikte her tedavi yönteminin avantajlı ve dezavantajlı yönleri vardır. Tedavi yöntemlerinin başında kemoterapi, cerrahi yöntemler ve radyoterapi gelmektedir. Bunların haricinde hormon terapisi ve biyolojik yöntemler de kullanılmaktadır (Baykara, 2016).

1.2.4.1. Kemoterapi

Kemoterapötik ajanlar aracılığıyla kanser hücrelerini öldürmeye dayalı tedavi yöntemi kemoterapi olarak adlandırılır. En etkili olduğu kanser türleri lösemi ve lenfomadır (Mian vd, 2016). Kemoterapi esnasında kullanılan bazı ilaçlar topoizomeraz inhibitörleri, antitümör antibiyotikler, mitotik inhibitörler, anti-metabolitler, alkilleyici ajanlar ve kortikosteroidlerdir.

Topoizomeraz DNA'nın düzgün şekilde transkripte olması için gereken bir enzimdir. Topoizomeraz inhibitörleri sayesinde özel moleküller inhibe olur ve DNA transkripsiyona uğrayamaz. Bunun sonucunda DNA çift zincirinde kırık meydana gelmez ve apoptoza uğramaktadır (Olsen vd., 2014).

Antitümör antibiyotikleri DNA sentezini inhibe eder ve anaerobik ortamları indirgeyici süreç için uygundur (Patil vd., 2016) Ayrıca RNA ve protein sentezini de inhibe eder (Snodgrass vd., 2010). Topoizomerazlar ayrıca meme, mesane, mide, pankreas, kolorektal ve anal karsinomlar dahil olmak üzere, özellikle katı tümörleri tedavi etme potansiyeline sahiptir (Bradner, 2001).

Hücrede şeklin oluşması ve hücre bölünmesinden sorumlu proteinler mikrotübül olarak adlandırılır. Mitotik inhibitörleri mikrotübül oluşumunu engeller ve sonucunda kromozomlar zıt kutuplara çekilemez. Zıt kutuplara çekilememe durumu hücrede hasara sebep olacaktır. Bundan dolayı mikrotübül oluşumunu engellemek kanser tedavi için uygun bir yöntemdir. Bu yöntem özellikle akciğer, meme ve prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Wen vd., 2016).

Metabolitler insan vücudunda enzim uyarılması ya da baskılanması ve sinyal iletiminden görevli bileşenlerdir. Hücre bölünmesinde sentez fazında apoptoza

tetikleyebilir ya da normal işleyişe etki edebilir. Anti-metabolitler ise bu bileşenin inhibe olmasını sağlar. Baş-boyun, adrenal, meme ve gastrik kanseri başta olmak üzere kanser tedavisinde kullanılmaktadır (Baykara, 2016).

İçerdikleri alkil grubundan ismini alan alkilleyici ajanlar DNA ile kovalent bağ kurar ve kurulan bu bağ DNA'ya hasar vererek apoptozu tetikler (Corrie, 2008). Meme, akciğer ve ovaryum kanserleri üzerinde etkili bir yöntem olduğu tespit edilmiştir (Temel, 2015).

Enflamasyonu azaltmak, bağışıklık sistemini ve kanserli hücreleri baskılamak için kortikosteroid adında steroid benzeri ilaçlar kullanılmaktadır (Yang vd., 2016).

1.2.4.2. Radyoterapi

İyonizan ışınlar kullanılmasıyla kanser hücresinin ölümüne sebep olan radyoterapi sadece belirli bir bölge hedef alınarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Cerrahi yöntem öncesi tercih edilmesinin amacı tümörün küçültülmesidir. Birkaç çeşidi bulunan radyoterapi şekli uygulanacak bölgeye ve kanser hücresine göre çeşitlilik göstermektedir (Allen vd., 2017).

1.2.4.3. Cerrahi

Kanser tedavisinde cerrahi yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Öncelikle biyopsi işleminde dokudan parça alınmasında ve henüz yayılım göstermemiş kanser vakalarında sık sık tercih edilir. Tanı konması ve metastaz gibi durumlarda da kullanılan bir yöntemdir. Radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemlerle birlikte kullanılabilir gibi tek başına da kullanılabilir. Cerrahi işlem aynı zamanda doku ya da bölgenin onarılmasında da kullanılır. (Baykara, 2016).

1.2.4.4. Kök hücre tedavisi

Kök hücre, farklılaşma yeteneği ve yeni bir kök hücre üretme potansiyeli sahip olan bir hücre tipidir. Bazı genlerin ifade edilmesi için özel olarak kullanılabilir. Bu kullanımlar arasında hücre bazlı tedaviler, rejeneratif tıp, ilaç geliştirme ve hastalık modellenmesi vardır (Takahashi ve Yamanaka, 2013; Jung vd., 2012). Kanser

hastalarında kök hücre tedavisi radyoterapi ve kemoterapiyle birlikte uygulanabilir. Lösemi, böbrek, lenfoma ve miyelom gibi kanser türlerinde kullanılmaktadır (Takeuchi vd., 2015).

1.2.4.5. Kanser aşılıarı

Kanser aşılıarı üzerindeki çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Asıl amaçları zayıflatılmış moleküller ile kanser hücrelerinin hedeflenmesidir. Bu işlem B veya T hücrelerinin uyarılması ile yapılmaktadır (Ronald vd., 2016). Ayrıca nükleik asitler, proteinler, peptitler ve viral vektörlerin de kullanımını sağlanarak farklı aşılama yöntemleri geliştirilmektedir (Han vd., 2020). Kesin olarak kullanılan bir kanser aşısının henüz üretilmediği bilinmektedir, ancak 2010 yılında yapılan bir çalışma sonucunda metastatik prostat kanserine karşı *Sipuleucel-T* aşısı FDA tarafından onaylanmıştır ve ilk kanser aşısı olarak tanımlanmıştır (Wei vd., 2015).

1.2.4.6. Hormonal tedavi

Hormonlar, hücreler arasındaki iletişimi sağlayan kimyasal mesajcı moleküllerdir. Endokrin sinyaller aracılığıyla metabolizmadaki faaliyetleri kontrol ederler. Hormonlar kanser tedavisinde de kullanılabilir. Genelde eşey hormonlarının etki ettiği prostat, meme ve rahim gibi kanser türlerinde bu tedavi kullanılmaktadır. Kemoterapi ilaçlarından en büyük farkları doğal yollarla üretilen hormonun hücreye bağlanması sonucu kanseri engellemesidir (Çevik vd., 2012).

1.2.4.7. İmmünoterapi

İmmünoterapi hastanın kendi bağışıklık sistemini aktive ederek ya da baskılayarak hastalığın tedavi edilmesine dayanmaktadır. Kanser hastalığında da amaç immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini öldürmesidir. Kanser türüne göre etkisi değişmektedir. Bazı türlerde tek tedavi yöntemi yeterli olsa da bazı kanser türlerinde

destekleyici tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedavinin ilerleyen yıllarda kemoterapinin yerini alacağı öngörülmektedir (Özlük vd., 2017).

1.2.4.8. Kanser büyüme inhibitörleri

Hücrel büyüme için vücutta çeşitli moleküller mevcuttur. Bu moleküller sayesinde hücrenin büyümesi ya da ölmesi sağlanır. Kanser hücreleri kendi kendilerine büyüme özelliğine sahip hücrelerdir. Bu büyümeyi engellemek için kanser hücrelerinin baskılanması gerekmektedir. Hücre büyümesinden sorumlu serin-treonin kinazın baskılanması kontrolsüz büyümeyi engeller. Bu yöntem meme ve metastatik pankreas kanserinde kullanılmaktadır (Royce ve Osman, 2015; Capozzi vd., 2015). Fosfatidilinositol-3-kinaz grubu proteinlerin ise farklı kanser türlerinde etkin bir tedavi sağladığı bulunmuştur (Shah ve Mangaonkar, 2015). Proteazomlar, hasarlı proteinlerin yıkımından sorumlu komplekslerdir ve bunların baskılanması proteazom inhibitörleri ile sağlanmaktadır. Multipl miyelom gibi kanser türlerinde bu tedavi şekli kullanılmaktadır (Teicher ve Tomaszewski, 2015). Histon proteinler DNA'nın paketlenmesinden sorumlu moleküllerdir. Ayrıca bu moleküller asetilasyondan da sorumludur. Asetilasyonun kontrolü ile transkripsiyon da kontrol edilir. Transkripsiyonun başlama veya durması ile istenilen proteinlerin üretimi sağlanabilir. Histon deasetilaz inhibitörleri, deasetilenmeye engel olarak kontrolsüz bölünmeyi engeller. Cilt T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan bir yöntemdir (Iyer ve Foss, 2015).

1.2.4.9. Gen tedavisi

Genel olarak gen tedavisi hastalığı tedavi etme amacıyla uygulanan yöntemlerden biridir ve genetik materyalin vektör aracılığıyla aktarımı ile gerçekleştirilir. Bu yöntem kanser hastalığında da kullanılabilir. Birçok kanser türünde kullanılacak bir yöntem olmasından dolayı gelecek yıllarda adı daha sık duyulan bir yöntem haline gelecektir (Rashnonejad vd., 2014).

1.2.4.10 Diğer Yöntemler

Yukarıdaki tedavi yöntemleri haricinde kişiye ve kanser türüne özel farklı yöntemler de kullanılabilir. Bu tedavi yöntemleri arasında lazer ve LED ışık kullanılan fotodinamik tedavi de vardır. Bu tedavi yönteminde ışığa hassas ajanlar uyarılır ve hücreler için toksik olan ışık kullanılmış olur.

Bir diğer tedavi de radyofrekans ablasyondur. Bu yöntemdeki asıl amaç kanser hücrelerini yüksek sıcaklığa (50-100° C) maruz bırakarak hücrenin protein ve lipid çift yapısının bozulmasını sağlamaktır.

Hiperbarik oksijen tedavisinde ise kanserli hücreye toksik olacak kadar yüksek oranda oksijen gönderilir ve kanser hücrelerinin ölmesini amaçlayan bir yöntem kullanılmaktadır (Bayraka, 2016).

1.2.4.11 Doğal Ürünlerin Kullanımı

Bu tedaviler haricinde bitkilerin de kanser tedavisinde uzun bir kullanım geçmişi vardır. Şu anda kullanılan anti-kanser ajanlarının % 60'ından fazlasının bir şekilde bitkiler, deniz organizmaları ve mikroorganizmalar dahil doğal kaynaklardan türetilmiş olması önemlidir. Bitkiler, birçok kanser türünün tedavisi için oldukça etkili geleneksel ilaçların ana kaynağı olmuştur ve bitkiden izole edilen gerçek bileşikler sıklıkla ilaç olarak hizmet etmese de, potansiyel yeni ajanların geliştirilmesine öncülük etmektedirler. Ajanları belirli tümörlere yönelik taşıyıcı moleküllere bağlama yeteneği, yüksek derecede sitotoksik doğal ürünlerin tümörlere etkili bir şekilde hedeflenmesi ve bunların normal sağlıklı dokular üzerindeki toksik yan etkilerinden kaçınılması konusunda ümit vericidir (Giddings ve Newman, 2022; Cragg ve Newman, 2005).

Bu tez çalışmasında, *S. lutea* (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel bitkisinden elde edilen bitki ekstraktının, hem sitotoksikite ve yara iyileştirme hem de antikanser potansiyellerinin, NIH/ 3T3 murin fibroblast, A549 akciğer kanseri ve MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde *S. lutea*'nın bu kanser türleri üzerindeki antiproliferatif etkinliğinin ve yara iyileştirme potansiyelinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bitki ekstraktının sitotoksikitesinin, yara iyileştirme potansiyelinin ve antikanser özelliklerinin araştırılması sonucu elde edilecek veriler doğrultusunda, hayvan deneyleri ve klinik

çalışmaların da yer aldığı, faydalı ürün geliştirme veya patent almaya yönelik daha kapsamlı diğer çalışmaların çatisını oluşturmaya yönelik adımlar atılmış olacaktır.

2. MATERİYAL ve METOT

2.1. Çalışmada Kullanılan Bitkinin Temini

S. lutea (L.) Ker-Gawl. Ex Sprengel bitkisi, Muğla Büyükşehir Belediyesi Tarımsal Hizmetler Daire Başkanlığı bünyesinde bulunan Yerel Tohum Merkezi tarafından temin edilmiştir (Protokol Numarası, 10452259-622.03-E.930/15708). Toplanan bitkinin rizom kısımları ışıksız, kuru bir ortamda oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

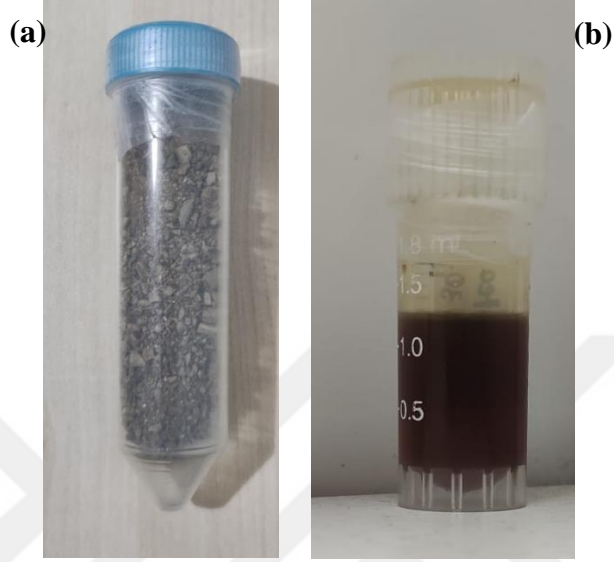
2.2. Çalışmada Kullanılan Hücre Hatları

Çalışmada kullanılan hücre hatları ticari olarak Amerikan Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, Maryland, USA)'ndan temin edilmiştir. Çalışmada NIH/ 3T3 murin fibroblast (ATCC® CRL-1658™) hücresi, A549 akciğer kanseri (ATCC® CRM-CCL-185™) hücresi ve MCF-7 meme kanseri (ATCC® HTB-22™) hücre hatları kullanılmıştır.

2.3. Bitki Ekstraktlarının Elde Edilmesi

Kurutulmuş *S. lutea* örnekleri sıvı nitrojen kullanılarak mekanik olarak öğütülmüştür (Şekil 2.3.1). 10 gram toz bitki materyali bir falkona aktarılmış ve 40 ml etanol (% 96, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ilave edilmiştir. Daha sonra 25°C'deki ultrasonik su banyosunda % 100 vibrasyonda 30 dakika tutularak ekstrakte edilmiştir. Ekstraksiyon işleminden sonra elde edilen karışım 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant alınmıştır. Pelete yeniden 40 ml etanol eklenerek aynı prosedür tekrarlanmıştır. Her iki işlemde elde edilen süpernatantlar filtre kağıdı (Whatman No:1) kullanılarak süzölmüş ve partiköller uzaklaştırılmıştır.

Süpernatanttaki etanol uzaklaştırılmış ve elde edilen ekstrakt +4°C'de saklanmıştır. 0.2 g *S. lutea* ekstraktının üzerine 1 ml DMSO (Dimetil Sülfoksit) (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) eklenerek 200 mg/mL'lik ana stok hazırlanmıştır (Şekil 2.3.1).



Şekil 2.3.1. *S. lutea* kurutulmuş hali (a) ve *S. lutea* ekstraktı (b) ana stoğu

2.4. Hücre Hattının Pasajlanması

Çalışmada kullanılan hücre hatları % 10 fetal sığır serumu (FBS) ve % 1 penisilin/streptomisin (PS) içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) besiyeri ile 25'lik flasklarda kültüre edilmiştir. Hücreler yeterli yoğunluğa ulaşıncaya kadar 37°C' de ve % 5 CO₂ içeren ortamda inkübasyona bırakılmıştır. Yaklaşık % 90 yoğunluğa ulaşan hücreler Tripsin-EDTA ile kaldırılmış, ardından T75 flasklara aktarılıp inkübe edilmiştir.

2.5. *S. lutea* Ekstraktının Sitotoksik Aktivitesinin Belirlenmesi

S. lutea ekstraktının 3T3 hücre hattı üzerindeki etkisi MTT yöntemi ile belirlenmiştir. MTT yöntemi tetrazolyum tuzlarının renk değişimi baz alınarak kullanılan bir yöntemdir (Mossman,1983). Yaklaşık % 90 yoğunluğa ulaşan hücreler tripsin/EDTA

uygulanarak flasktan alınmış, üzerine 1:5 oranında DMEM eklenerek 1200 rpm'de 4 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında süpernatant uzaklaştırılmış ve pelet 1 ml DMEM içerisinde çözdürülmüştür. Ardından thoma lamında tripan mavisi ile boyama yapılarak inverted mikroskopta hücre sayımı yapılmıştır. Hücre süspansiyonu 200 µL'de 10⁴ hücre olacak şekilde DMEM ile seyreltilmiş ve her bir kuyucuğa 200 µL aktarılmıştır. 24 saat 37° C'de %5 CO₂'li inkübatörde inkübe edilmiştir. 24 saat sonunda besiyeri uzaklaştırılmış ve aşağıda belirtilen konsantrasyonlarda etken madde uygulaması yapılmıştır. Kontrol grubu olarak aynı konsantrasyonlarda DMSO kullanılmıştır.

NIH/3T3 murin fibroblast hücre hattı için 250; 125; 62.5; 31.25; 15.6 ve 7.8 µg/ml konsantrasyonlarda ekstrakt kullanılmıştır.

Etken madde eklenen plakalar 24 saat 37°C' de ve %5 CO₂ içeren ortamda inkübe edilmiştir. 24 saat sonucunda kuyucuklardaki DMEM ve etken madde süspansiyonu uzaklaştırılmış ve distile fosfat tamponlu salin (D-PBS) ile yıkama yapılmıştır. 3 saat boyunca inkübasyona bırakılmıştır. 3 saat sonrasında kuyucuklardaki süspansiyon uzaklaştırılmıştır ve formazan kristallerinin çözünmesi için her bir kuyucuğa 100 µL DMSO eklemiştir. 30 dakika boyunca oda sıcaklığında 100 rpm'de çalkalamalı inkübatörde bekletilmiştir. Ardından mikropilaka okuyucu (Thermo Scientific Multiskan FC, Vantaa, Finlandiya) ile 540 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümler yapılmıştır. Canlı hücre yüzdesi aşağıdaki formül ile belirlenmiştir:

$$(\%) \text{ Canlılık} = [100 \times (\text{Örnek}_{abs}) / (\text{Kontrol}_{abs})]$$

Örnek_{abs}: Test materyali uygulanan kuyulardaki absorban

Kontrol_{abs}: Kontrol kuyucuğunun absorbanı

S. lutea ekstraktının hücre kültürleri üzerindeki IC₅₀ değerleri istatistiksel olarak hesaplanmıştır.

2.6. Yara İyileştirme - Çizik Testi

Hücre migrasyonunu gözlemlemek için yapılan yara iyileştirme potansiyelini gözlemlemek için kullanılır. *S. lutea* ekstraktının NIH/3T3 Murin Fibroblast

hücreleri üzerindeki yara iyileştirme aktivitesini belirlemek için çizik testi (Scratch testi) kullanılmıştır. 3T3 fibroblast hücre solüsyonundan her bir petride 10^4 hücre olacak şekilde 2000 μL aktarılmıştır. 24 saat 37°C 'de % 5 CO_2 'li inkübatörde inkübasyona bırakılmıştır. Hücreler petri yüzeyini yaklaşık % 90 oranında kapladığında petrilerin içindeki besiyeri atılmış ve düz bir çizgi halinde 10 μL 'lik pipet ucuyla yara çizgisi oluşturulmuştur. Ardından DPBS ile yüzey yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. IC_{50} değeri baz alınarak 2.5 $\mu\text{g}/\text{petri}$, 1.25 $\mu\text{g}/\text{petri}$ ve 0.625 $\mu\text{g}/\text{petri}$ olarak üç farklı subsitotoksik konsantrasyonda etken madde uygulaması yapılmıştır. Kontrol grubu olarak aynı oranda DMSO kullanılmıştır.

Ardından 0., 4., 24. ve 48. saatlerinde faz kontrast mikroskobu ile yara bölgesi gözlenmiş ve mikroskop görüntüleri kaydedilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırılarak yara iyileştirme aktivitesi belirlenmiştir.

2.7. Antiproliferatif Aktivitenin Belirlenmesi

S. lutea ekstraktının 3T3 hücre hattı üzerindeki etkisi MTT yöntemi ile belirlenmiştir. MTT yöntemi tetrazolyum tuzlarının renk değişimi baz alınarak kullanılan bir yöntemdir (Mossman,1983). Yaklaşık % 90 yoğunluğa ulaşan hücreler tripsin/EDTA uygulanarak flakstan alınmış, üzerine 1:5 oranında DMEM eklenerek 1200 rpm'de 4 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında süpernatant uzaklaştırılmış ve pelet 1 ml DMEM içerisinde çözdürülmüştür. Ardından thoma lamında tripan mavisi ile boyama yapılarak inverted mikroskopta hücre sayımı yapılmıştır. Hücre süspansiyonu 200 μL 'de 10^4 hücre olacak şekilde DMEM ile seyreltilmiş ve her bir kuyucuğa 200 μL aktarılmıştır. 24 saat 37°C 'de %5 CO_2 'li inkübatörde inkübe edilmiştir. 24 saat sonunda besiyeri uzaklaştırılmış ve aşağıda belirtilen konsantrasyonlarda etken madde uygulaması yapılmıştır. Kontrol grubu olarak aynı konsantrasyonlarda DMSO kullanılmıştır.

A549 akciğer kanseri hücre hattı için 1000; 500; 250; 125 ve 62.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$; MCF-7 meme kanseri hücre hattı için 3000; 2500; 2000; 1500; 1000 ve 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lık konsantrasyonlar kullanılmıştır.

Etken madde eklenen plakalar 24 saat 37°C ' de ve %5 CO_2 içeren ortamda inkübe edilmiştir. 24 saat sonucunda kuyucuklardaki DMEM ve etken madde süspansiyonu

uzaklaştırılmış ve distile fosfat tamponlu salin (D-PBS) ile yıkama yapılmıştır. 3 saat boyunca inkübasyona bırakılmıştır. 3 saat sonrasında kuyucuklardaki süspansiyon uzaklaştırılmıştır ve formazan kristallerinin çözünmesi için her bir kuyucuğa 100 µL DMSO eklemiştir. 30 dakika boyunca oda sıcaklığında 100 rpm’de çalkalamalı inkübatörde bekletilmiştir. Ardından mikropılaka okuyucu (Thermo Scientific Multiskan FC, Vantaa, Finlandiya) ile 540 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümler yapılmıştır. Canlı hücre yüzdesi aşağıdaki formül ile belirlenmiştir:

$$(\%) \text{ Canlılık} = [100 \times (\text{Örnek}_{abs}) / (\text{Kontrol}_{abs})]$$

Örnek_{abs}: Test materyali uygulanan kuyulardaki absorbans

Kontrol_{abs}: Kontrol kuyucuğunun absorbansı

% İnhibisyon= 100- % Canlılık

S. lutea ekstraktının hücre kültürleri üzerindeki IC₅₀ değerleri istatistiksel olarak hesaplanmıştır.

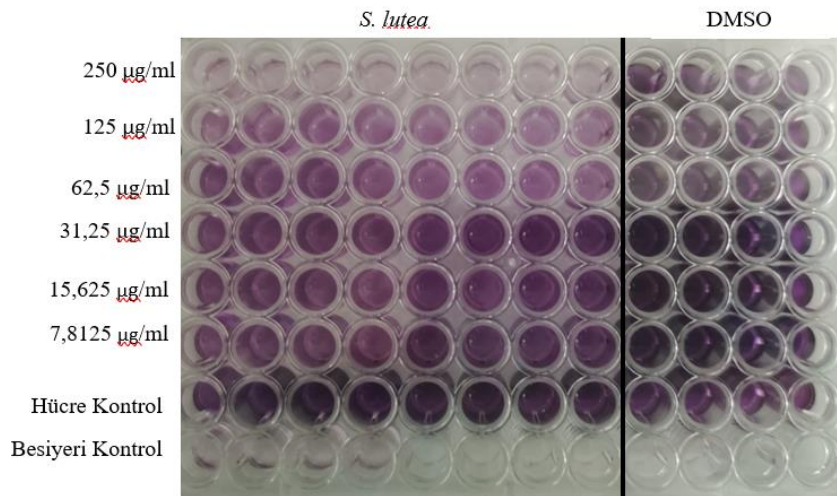
3. BULGULAR

Tez çalışmasında *S. lutea* bitkisinin etanolik ekstraktının NIH/3T3 murin fibroblast hücresi üzerindeki sitotoksik etkinliği MTT testi ile belirlenmiştir. Ekstraktın A549 akciğer kanseri ve MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktivitesinin belirlenmesinde de MTT testi kullanılmıştır. Ardından çizik testi (Scratch testi) ile, NIH/3T3 murin fibroblast hücre hattı kullanılarak ekstraktın yara iyileştirme aktivitesi araştırılmıştır.

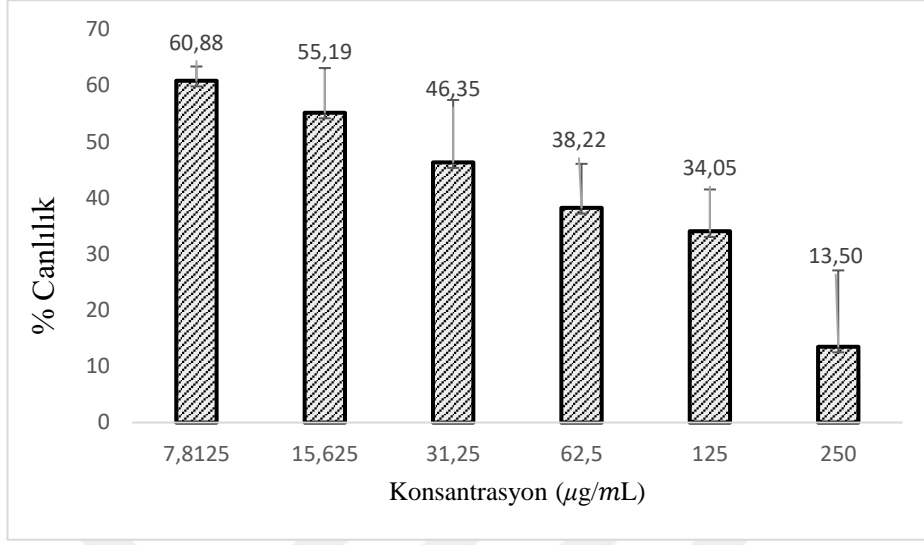
3.1 *S. lutea* Ekstraktının NIH/3T3 Murin Fibroblast Üzerindeki Sitotoksik Etkinliği

S. lutea ekstraktının 3T3 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi MTT testi ile belirlenmiştir. *S. lutea* ekstraktının 250; 125; 62.5; 31.25; 15.625 ve 7.8125 µg/ml konsantrasyonları 3T3 hücreleri ile 24 saat muamele edilmiş, MTT testi ile hücre canlılığı ölçülmüştür. *S. lutea* için kontrol grubu olarak ana stok çözeltisinin hazırlandığı ve aynı konsantrasyonları ihtiva eden DMSO kullanılmıştır.

S. lutea ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü (Şekil 3.1.1.)’de, yüzde canlılık değerleri (Şekil 3.1.2.)’de verilmiştir.



Şekil 3.1.1 *S. lutea* ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü

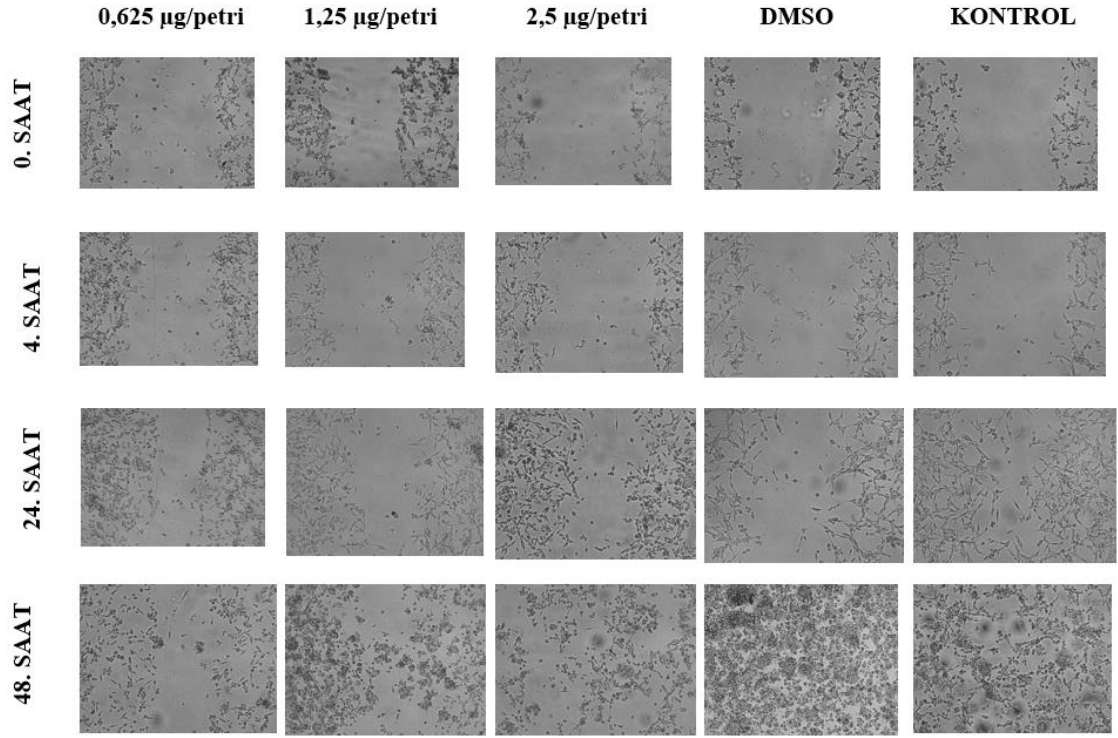


Şekil 3.1.2 *S. lutea* ile muamele edilmiş 3T3 fibroblast hücrelerindeki yüzde canlılık değerleri

S. lutea ekstraktının 3T3 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri 24.79 µg/ml olarak hesaplanmıştır. *S. lutea* ekstraktı ile muamele edilmiş hücrelerde konsantrasyon arttıkça canlılığın düştüğü gözlenmiştir.

3.2 *S. lutea* Ekstraktının Yara İyileştirme Aktivitesi

S. lutea ekstraktının 3T3 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin değerlendirilmesinin ardından IC₅₀ değeri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar doğrultusunda subsitotoksik dozlar belirlenerek *in vitro* yara iyileştirme testi yapılmıştır. Yara iyileştirme testinde *S. lutea* ekstraktının 3T3 hücreleri üzerinde subsitotoksik 3 farklı konsantrasyonu kullanılmış, 0., 4., 24. ve 48. saatlerde mikroskopta yara bölgesi görüntüleri alınmıştır (Şekil 3.2.1)



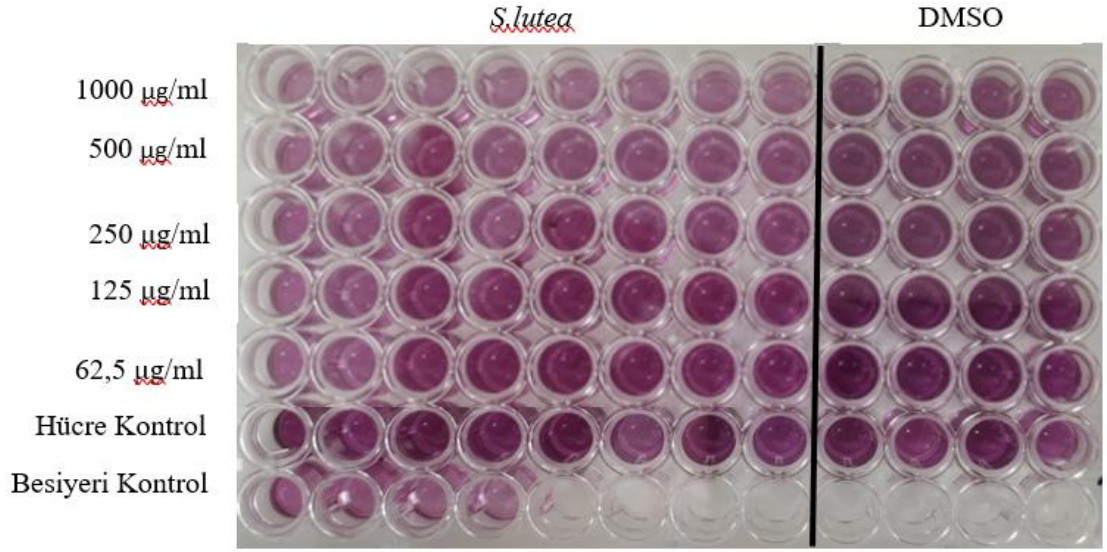
Şekil 3.2.1. *S. lutea* ekstraktının *in vitro* yara üzerindeki etkisi

Yapılan mikroskopik görüntülemelerde doz artışına bağlı olarak hücre göçünün engellendiği ve *S. lutea* ekstraktının test konsantrasyonlarının yara iyileştirmeyi teşvik etmediği tespit edilmiştir.

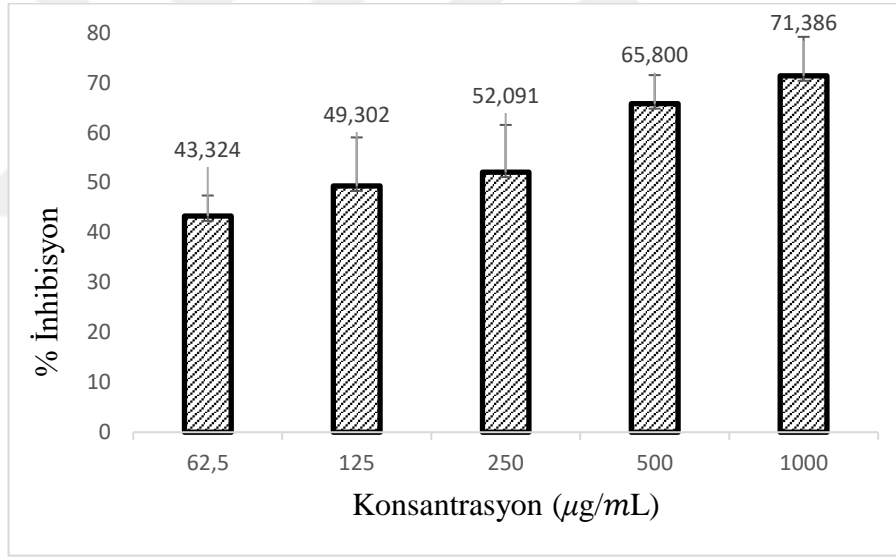
3.3 *S. lutea* Ekstraktının A549 Akciğer Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi

S. lutea ekstraktının A549 hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktivitesi MTT testi ile belirlenmiştir. A549 hücreleri *S. lutea* ekstraktının 1000; 500; 250; 125 ve 62.5 µg/ml konsantrasyonları ile 24 saat muamele edilmiş, MTT testi ile hücre canlılığı ölçülmüştür. *S. lutea* için kontrol grubu olarak aynı konsantrasyonlarda DMSO kullanılmıştır.

S. lutea ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü (Şekil 3.2.1.)’de, inhibisyon yüzdeleri (Şekil 3.2.2.)’de verilmiştir.



Şekil 3.3.1 A549 hücre hattına *S. lutea* ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünüşü



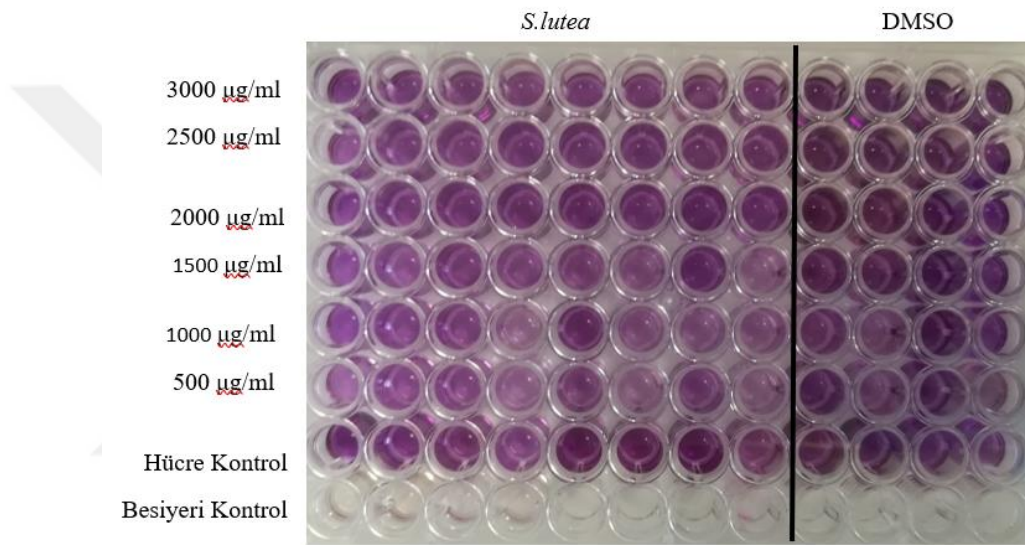
Şekil 3.3.2. *S. lutea* ekstraktının A549 akciğer kanseri hücreleri üzerindeki yüzde inhibisyon değerleri.

S. lutea ekstraktının A549 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri 181.55 µg/ml olarak hesaplanmıştır. *S. lutea* ekstraktı ile muamele edilmiş hücrelerde konsantrasyon arttıkça inhibisyonun arttığı gözlenmiştir.

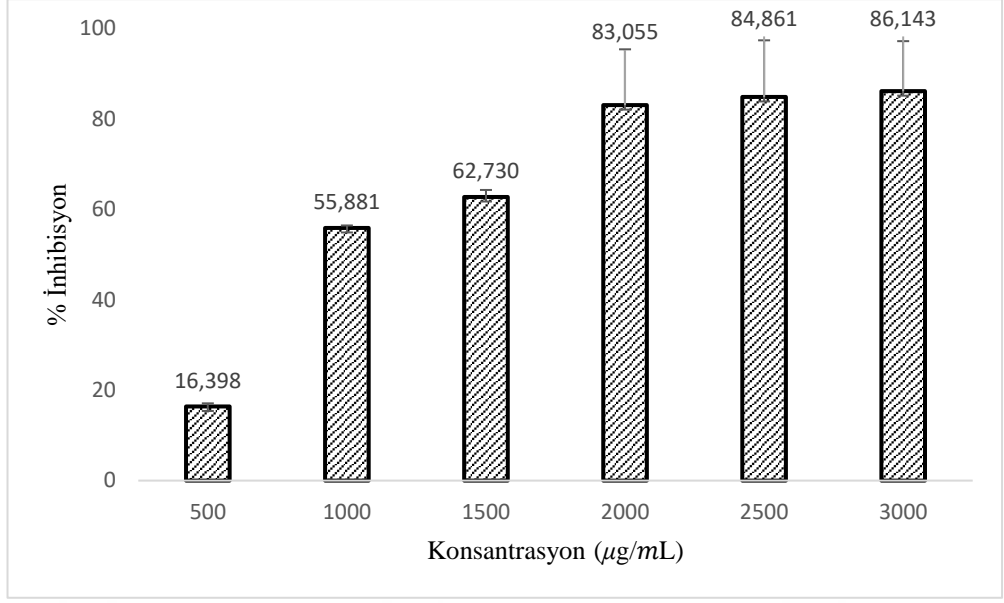
3.4. *S. lutea* Ekstraktının MCF-7 Meme Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi

S. lutea ekstraktının MCF-7 hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktivitesi MTT testi ile belirlenmiştir. MCF-7 hücreleri *S. lutea* ekstraktının 3000; 2500; 2000; 1500; 1000 ve 500 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonları ile 24 saat muamele edilmiş, MTT testi ile hücre canlılığı ölçülmüştür. *S. lutea* için kontrol grubu olarak aynı konsantrasyonlarda DMSO kullanılmıştır.

S. lutea ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü (Şekil 3.3.1.)’de, inhibisyon yüzdeleri (Şekil 3.3.2.)’de verilmiştir.



Şekil 3.4.1. MCF-7 hücre hattına *S. lutea* uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü



Şekil 3.4.2. *S. lutea* ekstraktının MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki yüzde inhibisyon değerleri.

S. lutea ekstraktının IC_{50} değeri $570.63 \mu\text{g/ml}$ olarak hesaplanmıştır. *S. lutea* ekstraktı ile muamele edilmiş hücrelerde konsantrasyon arttıkça inhibisyonun arttığı gözlenmiştir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında Muğla ili için hem kültürel hem de ticari bir öneme sahip *S. lutea* bitkisinin rizomlarından elde edilen etanolik ekstraktın yara iyileştirme ve anti-proliferatif etkilerinin *in vitro* ortamda araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 3T3 hücreleri üzerinde *S. lutea*'nın etanolik ekstraktının sitotoksik dozu MTT testi ile belirlenmiş ve IC₅₀ değeri istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Yara iyileştirme potansiyelinin ortaya konulması için hesaplanan IC₅₀ değerinin sub-sitotoksik dozları kullanılmıştır. *S. lutea*'nın etanolik ekstraktının A549 ve MCF-7 hücre hatlarında antiproliferatif aktivitesi MTT testi ile belirlenmiştir.

Şu anda kullanılan anti-kanser ajanlarının büyük bir kısmı bitkiler, deniz organizmaları ve mikroorganizmalar dahil doğal kaynaklardan sağlanmaktadır. Bitkiler, birçok kanser türünün tedavisi için oldukça önemlidir ve geleneksel ilaçların ana kaynağını oluşturmaktadırlar. Bitkilerden izolen edilen bileşikler tıbbi alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bitkiler ve bileşikleri üzerinde yapılan çalışmalar potansiyel yeni ajanların keşfedilmesi ve geliştirilmesine öncülük etmektedir (Giddings ve Newman, 2022).

Yapılan bazı çalışmalarda, hastalıkların tedavisindeki güçlü rolleriyle bilinen *Sternbergia* türlerinde alkaloitlerin varlığını rapor edilmiştir. Likorin, tazettin ve galantamin bu alkaloitlerden bazılarıdır (Citoglu vd., 2008). Özellikle likorin ile yapılan biyolojik aktivite çalışmaları oldukça önemlidir. Sahip olduğu aktiviteler arasında antiviral, antienflamatuvar, antitümör ve antibakteriyel aktiviteler vardır (Arrigoni vd., 1975; Gabrielsen vd., 1992; Lamoral-Theys vd.,2009; Ağca vd.,2021).

Bu çalışmada *S. lutea* bitkisinin rizom kısımlarından elde edilen etanolik ekstraktın NIH/3T3 fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır. *S. lutea*'nın doza bağlı olarak artan sitotoksik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Kaya ve ark. (2010), *S. lutea* soğanlarından elde edilen su, etil asetat, etanol ve n-hekzan ekstraktlarının toksisitelerini Brine Shrimp Letalite testi ile araştırmıştır. Su, etil asetat ve n-hekzanın IC₅₀ değerleri 1000 µg/ml 'nin üzerinde olup, etanolün IC₅₀ değeri 126.84 µg/ml olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada *S. lutea* rizomlarının etanol ekstraktının 3T3 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri 24.79 µg/ml olarak hesaplanmıştır. İki çalışma arasındaki IC₅₀ değerleri arasındaki farkın, iki farklı yöntemin

kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. *In vitro* sitotoksosite testleri, uygulama kolaylığı ve düşük maliyet gibi avantajları nedeniyle yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Aslantürk, 2018). Bu yöntemlerden biri de MTT testidir. MTT testi ile sitotoksosite, hücre canlılığı ve çoğalması tespit edilebilmektedir (Mossman, 1983). Biyolojik aktivite çalışmalarında öncelikli olarak bitkilerin sitotoksitesinin araştırılması, yapılacak çalışmalar için ön verilerin elde edilmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmada *S. lutea* rizom kısımlarının etanolik ekstraktının 3T3 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri belirlenmiş ve yara iyileştirme testi için subsitotoksik dozlar kullanılmıştır. Yara iyileştirmesi potansiyelinin incelenmesi için çizik testi kullanılmıştır. Yeterli yoğunluğa ulaşan hücelere yara açılmış ve *S. lutea* ekstraktı uygulanmıştır. 0, 4, 24 ve 48. saatlerde yara çizgisinin görüntüleri alınmıştır (Şekil 3.2.1.). Doza ve zamana bağlı olarak hücrelerin öldüğü tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak *S. lutea*'nın rizom kısımlarının herhangi bir yara iyileştirme potansiyeli bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Kanser, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, vücudun belirli bir bölgesindeki hücrelerde DNA'nın hasar alması sonucu hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve çoğalmasıyla oluşan bir hastalıktır (Street, 2019). Özellikle akciğer ve meme kanseri en sık karşılaşılan kanser türleridir. Kanser hastalığı için tedavi yöntemi geliştirmek ya da yeni tedavi yaklaşımları kazanmak büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda da *S. lutea* ekstraktının A549 akciğer ve MCF-7 meme kanseri hücre hatları üzerinde 24 saatlik ekstrakt uygulamada antiproliferatif etkisi olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.3.2 ve Şekil 3.4.2). Çeşitli çalışmalar, kanser hücrelerinin önlenmesinde ve tedavisinde sekonder bitki metabolitlerinin güçlü aktivitesinin olduğunu göstermiştir. Samarji (2021) tarafından yapılan çalışmada başka bir *Sternbergia* türü olan *S. clusiana* soğanlarının etanolik ekstraktının MCF-7 hücre hattı üzerinde anti-proliferatif etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Elias (2022) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise *S. clusiana* soğanlarının etanolik ekstraktının MCF-7 üzerinde antiproliferatif ve pro-apoptotik aktivite gösterdiği ortaya koyulmuştur. *S. clusiana*'nın, daha önce malign hücrelerin düzenlenmesinde

etkili olduğu gösterilen likorin (Nair ve van Staden, 2014) gibi Amaryllidaceae alkaloidleri açısından zengin olması nedeniyle antikanser potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (Roy vd., 2018). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada apoptozun Amaryllidaceae alkaloidleri tarafından başlatılan kanser hücreyi ölümüne yol açan önemli bir yol olabileceğini ortaya çıkarılmıştır (Nair vd, 2018). Yapılan deneyler sonucunda *S. lutea*'nın antiproliferatif etkisi olduğu tespit edilmiştir. Diğer antikanser çalışmalarını göz önünde bulunduracak olursak içerdiği içerdiği alkaloidinin etkisinin büyük olduğu düşünülmekte ve araştırılması planlanmaktadır.

Bu tez çalışmasında ticari, kültürel ve tıbbi öneme sahip *S. lutea* bitkisinin rizomlarından elde edilen etanolik ekstraktın yara iyileştirme ve antiproliferatif etkileri A549 akciğer kanseri ve MCF-7 meme kanseri hücrelerinde ilk defa ortaya konmuştur. Bu alışma mevcut kanser çalışmalarında doğal ürünlerin kullanılmasında öncü veriler elde edilmesi bakımından önemli katkılar sağlayabilecek potansiyelindedir.

KAYNAKÇA

African journal of botany, 136, 105-109. Capozzi, M., Caterina, I., De Divitiis, C., von Arx, C., Maiolino, P., Tatangelo, F., ... & Tafuto, S. (2015). Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. *International Journal of Surgery*, 21, S89-S94.

Ağca, A. C., Ekici, A. N. Y., Sarıaltın, S. Y., Çoban, T., İşcan, G. S., & Yılmaz, B. S. (2021). Antioxidant, anti-inflammatory and antidiabetic activity of two *Sternbergia* taxons from Turkey. *South African journal of botany*, 136, 105-109.

Ajayi, C. O., Funso-Babarimisa, F., & Elujoba, A. A. (2014). Laxative activities of *Cassia sieberiana* and *Senna obtusifolia*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(4), 44-47.

Allen, C., Her, S., & Jaffray, D. A. (2017). Radiotherapy for cancer: present and future. *Advanced drug delivery reviews*, 109, 1-2.

Anonim, 2023a .

<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:330296-2> (Erişim Tarihi: 17.07.2023, 14.11)

Anonim,2023b.

[https://www.gbif.org/occurrence/map?has_coordinate=true&has_geospatial_issue=false&taxon_key=2740369&year=1834,2023&geometry=POLYGON\(\(24.42164%2033.68472,45.04252%2033.68472,45.04252%2041.94296,24.42164%2041.94296,24.42164%2033.68472\)\)&occurrence_status=present](https://www.gbif.org/occurrence/map?has_coordinate=true&has_geospatial_issue=false&taxon_key=2740369&year=1834,2023&geometry=POLYGON((24.42164%2033.68472,45.04252%2033.68472,45.04252%2041.94296,24.42164%2041.94296,24.42164%2033.68472))&occurrence_status=present) (Erişim Tarihi: 16.07.2023, 23.49)

Anonim, 2023c.

<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:60471738-2> (Erişim Tarihi 17.07.2023, 14.13)

Anonim, 2023d. (2020). <https://gco.iarc.fr/today> (Erişim Tarihi 29.08.2023, 21:28)

- Arrigoni, O., Liso, R. A., & Calabrese, G. (1975). Lycorine as an inhibitor of ascorbic acid biosynthesis. *Nature*, 256(5517), 513-514.
- Auld, D. S., Kornecook, T. J., Bastianetto, S., & Quirion, R. (2002). Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to β -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Progress in neurobiology*, 68(3), 209-245.
- Aydın, C., Ermiş, A., & Mammadov, R. (2015). Phenolic Contents and Antioxidant Properties of *Sternbergia lutea* (L.) Ker-Gawl. Ex Sprengel Ethanol Extract. *International Journal of Secondary Metabolite*, 2(1), 18-26.
- Bastaki A (2005) Diabetes mellitus and its treatment. *Int J Diabetes Metabolism* 13: 111-134.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Baytop, T. (2015). Türkçe Bitki Adları Sözlüğü (4. Baskı), Türk Dil Kurumu Yayınları, Ankara.
- Berdasco, M., & Esteller, M. (2010). Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Developmental cell*, 19(5), 698-711.
- Berdasco, M., & Esteller, M. (2010). Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Developmental cell*, 19(5), 698-711.
- Berkov, S., Bastida, J., Tsvetkova, R., Viladomat, F., & Codina, C. (2009). Alkaloids from *Sternbergia colchiciflora*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 64(5-6), 311-316.
- Boice JD, Land CE, Preston DL. Ionizing radiation. In: Shottenfeld D, Fraumeni, JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996: 319–54.
- Bozgeyik, E. (2020). Kanserın Ayırt Edici Özelliklerinde Kodlanmayan RNA'ların Rolü: Güncel Bir Bakış. *Selcuk University Medical Journal*, 36(4).

- Bradner, W. T. (2001). Mitomycin C: a clinical update. *Cancer treatment reviews*, 27(1), 35-50.
- Buki, L. P., Jamison, J., Anderson, C. J., & Cuadra, A. M. (2007). Differences in predictors of cervical and breast cancer screening by screening need in uninsured Latina women. *Cancer*, 110(7), 1578-1585.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*, 350(9084), 1047-1059.
- Corn, P. G., & El-Deiry, W. S. (2002). Derangement of growth and differentiation control in oncogenesis. *Bioessays*, 24(1), 83-90.
- Corrie, P. G. (2008). Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 36(1), 24-28.
- Cragg, G. M., & Newman, D. J. (2005). Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79.
- Çevik, Ö., AYDIN, U., & Gürsoy, R. N. (2012). Kanser tedavisinde lenfatik hedeflendirme. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 67-90.
- De Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature reviews cancer*, 6(1), 24-37.
- DeNardo, D. G., Andreu, P., & Coussens, L. M. (2010). Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro-versus anti-tumor immunity. *Cancer and Metastasis Reviews*, 29, 309-316.

- Deniz, E. B. (2022). Kanser Epidemiyolojisi. *Turkey Health Literacy Journal*, 3(2), 102-111.
- Doğan, A. L., & Güç, D. (2004). Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Acta Medica*, 35(1), 34-42.
- Duman, H., Koyuncu, M., & Ünal, F. (2002). The Genus *Sternbergia* (Amaryllidaceae) in Turkey. *The Karaca Arboretum*, 6(3).
- Dvorak, H. F. (1986). Tumors: wounds that do not heal. *New England Journal of Medicine*, 315(26), 1650-1659.
- Dzutsev, A., Badger, J. H., Perez-Chanona, E., Roy, S., Salcedo, R., Smith, C. K., & Trinchieri, G. (2017). Microbes and cancer. *Annual review of immunology*, 35, 199-228.
- El Samarji, M. (2021). *The Antioxidant and Pro-apoptotic effects of Sternbergia clusiana Bulb Ethanolic Extract on Breast Cancer Cells in vitro* (Doctoral dissertation, Lebanese American University).
- Elias, N. (2022). *Sternbergia Clusiana Bulb Ethanolic Extracts Induce Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells* (Doctoral dissertation, Lebanese American University).
- Faydali, S. (2010). Cerrahi Hastalarında Analjeziklerin Kaliteli Kullanımı. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Nursing Journal*, 17(2).
- Fishman, J. A., Allison, H., Knowles, S. B., Fishburn, B. A., Woollery, T. A., Marx, W. T., ... & Eriksen, M. P. (1999). State laws on tobacco control—United States, 1998. *MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT: CDC Surveillance Summaries*, 21-62.
- Fitter, A. H. (1980). *Flora Europaea*, Vol. 5, edited by TG Tutin et al. Cambridge UP, £ 37.50. *Oryx*, 15(4), 413-413.
- Gabrielsen, B., Monath, T. P., Huggins, J. W., Kefauver, D. F., Pettit, G. R., Groszek, G., ... & Phelan, M. J. (1992). Antiviral (RNA) activity of selected

Amaryllidaceae isoquinoline constituents and synthesis of related substances. *Journal of natural products*, 55(11), 1569-1581.

Gage, E., & Wilkin, P. (2008). A Morphometric Study of Species Delimitation in *Sternbergia lutea* (Alliaceae, Amaryllidoideae) and its allies *S. sicula* and *S. greuteriana*. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 158(3), 460-469. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2008.00903.x>

Georgilis, A., Klotz, S., Hanley, C. J., Herranz, N., Weirich, B., Morancho, B., ... & Gil, J. (2018). PTBP1-mediated alternative splicing regulates the inflammatory secretome and the pro-tumorigenic effects of senescent cells. *Cancer cell*, 34(1), 85-102.

Giard, D. J., Aaronson, S. A., Todaro, G. J., Arnstein, P., Kersey, J. H., Dosik, H., & Pvd, W. P. (1973). In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 51(5), 1417-1423.f

Giddings, L. A., & Newman, D. J. (2022). Extremophilic fungi from marine environments: underexplored sources of antitumor, anti-infective and other biologically active agents. *Marine Drugs*, 20(1), 62.

Giordani, R. B., de Brum Vieira, P., Weizenmann, M., Rosemberg, D. B., Souza, A. P., Bonorino, C., ... & Tasca, T. (2011). Lycorine induces cell death in the amitochondriate parasite, *Trichomonas vaginalis*, via an alternative non-apoptotic death pathway. *Phytochemistry*, 72(7), 645-650.

Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., ... & Demaria, M. (2019). Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*, 179(4), 813-827.

Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.

Gurbuz, B., Arslan, N., Khawar, K. M., Ipek, A., Sarihan, E. O., Ozcan, S., ... & Mirici, S. (2009). Adaptation of endemic mediterranean *Sternbergia candida*

- Mathew Et T. Baytop in the continental climate of central anatolia. *Scientia horticulturae*, 123(1), 99-103.
- Güner, A, Aslan, S, Ekim, T, Vural, M., & Babaç, M. T. (2012). *Türkiye Bitkileri Listesi-Damarlı Bitkiler*. Nezahat Gökyiğit Vakfı Yayınları, İstanbul.
- Han, K. C., Park, D., Ju, S., Lee, Y. E., Heo, S. H., Kim, Y. A., ... & Jang, M. (2020). Streamlined selection of cancer antigens for vaccine development through integrative multi-omics and high-content cell imaging. *Scientific reports*, 10(1), 5885.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31-46.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Hayflick, L. (1997). Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry-New York-English Translation of Biokhimiya*, 62(11), 1180-1190.
- He, M., Qu, C., Gao, O., Hu, X., & Hong, X. (2015). Biological and pharmacological activities of Amaryllidaceae alkaloids. *Rsc advances*, 5(21), 16562-16574.
- Helmink, B. A., Khan, M. W., Hermann, A., Gopalakrishnan, V., & Wargo, J. A. (2019). The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nature medicine*, 25(3), 377-388.
- Hendee, W. R. (1992). Estimation of radiation risks: BEIR V and its significance for medicine. *Jama*, 268(5), 620-624.
- Iyer, S. P., & Foss, F. F. (2015). Romidepsin for the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *The oncologist*, 20(9), 1084-1091.

- J.C. Cedron, D. Gutierrez, N. Flores, A.G. Ravelo, A. Estevez-Braun, *Bioorg. Med. Chem.* 2010, **18**, 4694-4701.
- Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R. C., Ghafoor, A., ... & Thun, M. J. (2005). Cancer statistics, 2005.
- Jeong, C. H., & Joo, S. H. (2016). Downregulation of reactive oxygen species in apoptosis. *Journal of cancer prevention*, 21(1), 13.
- Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2007). The epigenomics of cancer. *Cell*, 128(4), 683-692.
- Jung, Y. W., Hysolli, E., Kim, K. Y., Tanaka, Y., & Park, I. H. (2012). Human induced pluripotent stem cells and neurodegenerative disease: prospects for novel therapies. *Current opinion in neurology*, 25(2), 125.
- Kahraman, Ö. (2014). Topraksız Tarım Yöntemiyle *Sternbergia lutea* Soğanlarını Büyütme. *ÇOMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2(2), 35-39.
- Kamari, G., & Artelari, R. (1990). Karyosystematic study of the genus *Sternbergia* (Amaryllidaceae) in Greece. I. South Aegean islands. *Willdenowia*, 367-388.
- Kappagoda, S., Singh, U., & Blackburn, B. G. (2011, June). Antiparasitic therapy. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 6, pp. 561-583). Elsevier.
- Kaya, G. I. (2011). *Sternbergia* Waldst. & Kit. türlerinin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. In *Marmara Pharmaceutical Journal* (Vol. 15, Issue 2, pp. 52–57). <https://doi.org/10.12991/201115429>
- Kaya, G. İ., SARIKAYA, B., Çiçek, D., & Somer, N. Ü. (2010). In vitro Cytotoxic Activity of *Sternbergia sicula*, *S. lutea* and *Pancreaticum maritimum* Extracts. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 41-48.
- Key, T. J., Verkasalo, P. K., & Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*, 2(3), 133-140.

- Koçyiğit, M., & Tuna, M. (2016). Taxonomic remarks on the genus *Sternbergia* L.(Amaryllidaceae) in Turkey based on leaf anatomy, karyosystematic analysis and nuclear DNA content. *Phytotaxa*, 265(3), 238-250.
- Koyuncu M. Türkiye’den İhraç Edilen Geofitlerin Korunması ve Üretimi Konusunda Gelişmeler In: XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 1997, p. 57-62.
- Kürekçi, G. K., Bunsuz, M., Önal, G., & Dinçer, P. (2017). Kazanılmış Epigenetik Değişikliklerin Kalıtımı Ve Hastalıklara Yatkınlıktaki Rolü/Inheritance Of Acquired Epigenetic Modifications And Its Role In Disease Susceptibility. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 80(1), 45-54.
- Lamoral-Theys, D., Andolfi, A., Van Goietsenoven, G., Cimmino, A., Le Calvé, B., Wauthoz, N., ... & Evidente, A. (2009). Lycorine, the main phenanthridine Amaryllidaceae alkaloid, exhibits significant antitumor activity in cancer cells that display resistance to proapoptotic stimuli: an investigation of structure–activity relationship and mechanistic insight. *Journal of medicinal chemistry*, 52(20), 6244-6256.
- Lee, S., & Schmitt, C. A. (2019). The dynamic nature of senescence in cancer. *Nature cell biology*, 21(1), 94-101.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
- Lobay, D. (2015). Rauwolfia in the treatment of hypertension. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 14(3), 40.
- Lorenzo, P., Benedetto, C. di, Aquaro, G., & Caparelli, K. F. (2008). The genus *Sternbergia* Waldst. & Kit. (Amaryllidaceae) in Italy. Contribution to the cytotaxonomical and morpho-anatomical knowledge. *Caryologia*, 61(1). <https://doi.org/10.1080/00087114.2008.10589616>

- Machuca, D., Chiarella, P., Montagna, D., Dran, G., Meiss, R. P., & Ruggiero, R. A. (2015). Meta-tyrosine: a powerful anti-metastatic factor with undetectable toxic-side effects. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 75(1), 1-5.
- Mao, Y., Yang, D., He, J., & Krasna, M. J. (2016). Epidemiology of Lung Cancer. In *Surgical Oncology Clinics of North America* (Vol. 25, Issue 3, pp. 439–445). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.001>
- Marian, M., & Roberts, S. (2010). *Clinical nutrition for oncology patients*. Jones & Bartlett Publishers.
- Mathew B. 1983. A review of the genus *Sternbergia*. *ThePlantsman* 5: 1–16.
- Mathew B. *Sternbergia* In: *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Editor: Peter Hadland Davis, Edinburgh University Press, Edinburgh, 1984 vol. 8, pp. 360-364.
- McCormack, V., Peto, J., Byrnes, G., Straif, K., & Boffetta, P. (2012). Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *British Journal of Cancer*, 106(3), 575-584.
- McCormick, F. (1999). Signalling networks that cause cancer. *Trends in Genetics*, 15(12), M53-M56.
- Mian, M., Tinelli, M., De March, E., Turri, G., Meneghini, V., Pescosta, N., ... & Zambello, R. (2016). Bortezomib, thalidomide and lenalidomide: Have they really changed the outcome of multiple myeloma?. *Anticancer research*, 36(3), 1059-1065.
- Moon, S. H., Pandurangan, M., Kim, D. H., Venkatesh, J., Patel, R. V., & Mistry, B. M. (2018). A rich source of potential bioactive compounds with anticancer activities by *Catharanthus roseus* cambium meristematic stem cell cultures. *Journal of ethnopharmacology*, 217, 107-117.

- Morales, R., & Castillo, J. (2004). El género *Sternbergia* (Amaryllidaceae) en la Península Ibérica. *Anales Del Jardín Botánico de Madrid*, 61(2). <https://doi.org/10.3989/ajbm.2004.v61.i2.39>
- Mukherjee, S. (2010). *The emperor of all maladies: a biography of cancer*. Simon and Schuster.
- Nair, J. J., & van Staden, J. (2013). Pharmacological and toxicological insights to the South African Amaryllidaceae. *Food and chemical toxicology*, 62, 262-275.
- Nair, J. J., & van Staden, J. (2014). Cytotoxicity studies of lycorine alkaloids of the Amaryllidaceae. *Natural product communications*, 9(8), 1934578X1400900834.
- Nair, J. J., & van Staden, J. (2018). Phenanthridone alkaloids of the amaryllidaceae as activators of the apoptosis-related proteolytic enzymes, caspases. *Natural Product Communications*, 13(10), 1934578X1801301035.
- Nanni, V., Di Marco, G., Sacchetti, G., Canini, A., & Gismondi, A. (2020). Oregano phytocomplex induces programmed cell death in melanoma lines via mitochondria and DNA damage. *Foods*, 9(10), 1486.
- Nazari, F. (2019). Propagation of endemic and endangered *Sternbergia lutea* with a high ornamental value by bulb chipping and plant growth regulators. *Acta Scientiarum Polonorum. Hortorum Cultus*, 18(2).
- Nazir, R., Kumar, V., Gupta, S., Dwivedi, P., Pandey, D. K., & Dey, A. (2021). Biotechnological strategies for the sustainable production of diosgenin from *Dioscorea* spp. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105, 569-585.
- Neve, R. M., Chin, K., Fridlyand, J., Yeh, J., Baehner, F. L., Fevr, T., ... & Gray, J. W. (2006). A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes. *Cancer cell*, 10(6), 515-527.
- Nicoli, F., Negro, C., Vergine, M., Aprile, A., Nutricati, E., Sabella, E., ... & De Bellis, L. (2019). Evaluation of phytochemical and antioxidant properties of 15 Italian *Olea europaea* L. cultivar leaves. *Molecules*, 24(10), 1998.

- Nieves-Neira, W., & Pommier, Y. (1999). Apoptotic response to camptothecin and 7-hydroxystaurosporine (UCN-01) in the 8 human breast cancer cell lines of the NCI Anticancer Drug Screen: multifactorial relationships with topoisomerase I, protein kinase C, Bcl-2, p53, MDM-2 and caspase pathways. *International journal of cancer*, 82(3), 396-404.
- Oğuzöncül, A. F., Altun, B., & Kurt, O. (2019). Kadın Doğum Ve Dâhiliye Polikliniklerine Başvuran Hastaların Kansere İlişkin Bilgi Düzeyleri Ve Tutumları. *Estüdam Halk Sağlığı Dergisi*, 4(2), 154-165.
- Olsen, I. H., Knigge, U., Federspiel, B., Hansen, C. P., Skov, A., Kjær, A., & Langer, S. W. (2014). Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *Journal of Cancer*, 5(8), 628.
- Oran, S., & Fattash, I. (2005). In vitro propagation of an endangered medicinal bulbous plant *Sternbergia clusiana* Ker-Gawler (Amaryllidaceae). *The Journal of Horticultural Science and Biotechnology*, 80(4), 399–402. <https://doi.org/10.1080/14620316.2005.11511951>
- Özhatay, N. (2006). Important Plant Areas along the BTC Pipeline in Turkey, BTC Şirketi, İstanbul, Turkey, 304 s
- Özkara, G., Öztürk, O., & AYDOĞAN, H. Y. (2020). Kanser ve Metastaz: Hücre Adezyon Molekülleri ve Hücreler Arası Bağlantıların Önemi. *Experimed*, 10(1), 38-48.
- Özlük, A. A., Oytun, M. G., & Güneç, D. (2017). Kanser immünoterapisi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, 2(1), 21-23.
- Patil, Y., Amitay, Y., Ohana, P., Shmeeda, H., & Gabizon, A. (2016). Targeting of pegylated liposomal mitomycin-C prodrug to the folate receptor of cancer cells: Intracellular activation and enhanced cytotoxicity. *Journal of controlled release*, 225, 87-95.

- Pawel, D. J., & Puskin, J. S. (2004). The US Environmental Protection Agency's assessment of risks from indoor radon. *Health physics*, 87(1), 68-74.
- Pedersen, M. E., Szewczyk, B., Stachowicz, K., Wieronska, J., Andersen, J., Stafford, G. I., ... & Jäger, A. K. (2008). Effects of South African traditional medicine in animal models for depression. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3), 542-548.
- Ports, K. A., Holman, D. M., Guinn, A. S., Pampati, S., Dyer, K. E., Merrick, M. T., ... & Metzler, M. (2019). Adverse childhood experiences and the presence of cancer risk factors in adulthood: a scoping review of the literature from 2005 to 2015. *Journal of pediatric nursing*, 44, 81-96.
- Potenza, G., Vairo, F., Castronuovo, D., Fascetti, S., & Candido, V. (2021, November). Use of Native Geophytes of Ornamental Interest: The Case Study of *Sternbergia lutea* (L.) Ker. Gawl. Ex Spreng. In *Biology and Life Sciences Forum* (Vol. 11, No. 1, p. 34). MDPI.
- Qian, B. Z., & Pollard, J. W. (2010). Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*, 141(1), 39-51.
- R.W. Snow, C.A. Guerra, A.M. Noor, H.Y. Myint, S.I. Hay, *Nature*, 2005, 434, 214-217.
- Raaschou-Nielsen, O., Bak, H., Sørensen, M., Jensen, S. S., Ketznel, M., Hvidberg, M., ... & Loft, S. (2010). Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 19(5), 1284-1291.
- Rashnonejad, A., Durmaz, B., & Özkınay, F. (2014). Gen tedavisinin temel ilkeleri ve son gelişmeler. *Ege Tıp Dergisi*, 53(4), 231-240.
- Roland, K. B., Benard, V. B., Greek, A., Hawkins, N. A., & Lin, L. (2016). Changes in knowledge and beliefs about human papillomavirus and cervical cancer screening intervals in low-income women after an educational intervention. *Journal of primary care & community health*, 7(2), 88-95.

- Roy, M.; Liang, L.; Xiao, X.; Feng, P.; Ye, M.; Liu, J. Lycorine: A Prospective Natural Lead for Anticancer Drug Discovery. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 107, 615–624.
- Royce, M. E., & Osman, D. (2015). Everolimus in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast cancer: basic and clinical research*, 9, BCBCR-S29268.
- Sawaya, A. C. H. F., Costa, Y. D., & Mazzafera, P. (2015). Unraveling the Biosynthesis of Pilocarpine in *Pilocarpus microphyllus*. *Natural product communications*, 10(5), 1934578X1501000506.
- Schueler, K. M., Chu, P. W., & Smith-Bindman, R. (2008). Factors associated with mammography utilization: a systematic quantitative review of the literature. *Journal of women's health*, 17(9), 1477-1498.
- Shah, A., & Mangaonkar, A. (2015). Idelalisib: a novel PI3K δ inhibitor for chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(10), 1162-1170.
- Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Van Den Brandt, P. A., Folsom, A. R., Goldbohm, R. A., ... & Hunter, D. J. (1998). Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama*, 279(7), 535-540.
- Snodgrass, R. G., Collier, A. C., Coon, A. E., & Pritsos, C. A. (2010). Mitomycin C inhibits ribosomal RNA: a novel cytotoxic mechanism for bio-reductive drugs. *Journal of Biological Chemistry*, 285(25), 19068-19075.
- Street, W. (2019). *Cancer facts & figures 2018*. American Cancer Society. Atlanta, GA, USA.
- Şahin, H. H. K., Aslan, O., & Şahin, M. (2020). Evaluation of cancer-related deaths in Turkey between 2009-2018: An epidemiological study. *Journal of Surgery and Medicine*, 4(8), 674-677.
- Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2013). Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development*, 140(12), 2457-2461.

- Takeuchi, A., Eto, M., Tatsugami, K., Yamada, H., Yokomizo, A., Shiota, M., ... & Yoshikai, Y. (2015). Renal cancer treatment with recipient lymphocyte infusion enhanced the antitumor effect of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Immunology*, 32(2), 131-139.
- Tanker, M., Çitoglu, G., Gümünel, B., & Hener, B. (1996). Alkaloids of *Sternbergia clusiana* and their analgesic effects. *International journal of pharmacognosy*, 34(3), 194-197.
- Taylor, A., & Powell, M. E. B. (2004). Intensity-modulated radiotherapy—what is it?. *Cancer Imaging*, 4(2), 68.
- Teicher, B. A., & Tomaszewski, J. E. (2015). Proteasome inhibitors. *Biochemical pharmacology*, 96(1), 1-9.
- Temel, M. K. (2015). Sitotoksik kemoterapötiklerin yirminci yüzyıldaki gelişimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*, 30(1).
- Ünver, N., Kaya, G. I., & Ozturk, H. T. (2005). Antimicrobial Activity of *Sternbergia sicula* and *Sternbergia lutea*. *Fitoterapia*, 76(2), 226-229. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.11.007>
- Vajdic, C. M., & Van Leeuwen, M. T. (2009). Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *International journal of cancer*, 125(8), 1747-1754.
- Wang, B., Kohli, J., & Demaria, M. (2020). Senescent cells in cancer therapy: friends or foes?. *Trends in cancer*, 6(10), 838-857.
- Warburg, O. (1956). On respiratory impairment in cancer cells. *Science*, 124(3215), 269-270.
- Wd, T. (2004). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of Tumors. Epithelioid Haemangioendothelioma/Angiosarcoma, 97-98.

- Wei, X. X., Fong, L., & Small, E. J. (2015). Prostate cancer immunotherapy with sipuleucel-T: current standards and future directions. *Expert review of vaccines*, 14(12), 1529-1541.
- Wen, S., Fu, X., Li, G., He, L., Zhao, C., Hu, X., ... & Hu, X. (2016). Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy. *Anti-cancer drugs*, 27(5), 447-456.
- Winters, S., Martin, C., Murphy, D., & Shokar, N. K. (2017). Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. *Progress in molecular biology and translational science*, 151, 1-32.
- Wistuba, I. I., & Gazdar, A. F. (2006). Lung cancer preneoplasia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1, 331-348.
- World Health Organization. (2001). Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates.
- Wyllie, A.H., Kerr, J.F., and Currie, A.R. (1980). Cell death: the significance of apoptosis. *Int. Rev. Cytol.* 68, 251–306.
- Yabroff, K. R., Wu, X. C., Negoita, S., Stevens, J., Coyle, L., Zhao, J., Mumphrey, B. J., Jemal, A., Ward, K. C. Association of the COVID-19 Pandemic with Patterns of Statewide Cancer Services. *J Natl Cancer Inst.* June 28 2021.
- Yang, I. A., Shaw, J. G., Goddard, J. R., Clarke, M. S., & Reid, D. W. (2016). Use of inhaled corticosteroids in COPD: improving efficacy. *Expert review of respiratory medicine*, 10(3), 339-350.
- Youssef, S., Mahmood, A., & Vela, E. (2017). On the genus *Sternbergia* (Amaryllidaceae) in Iraq. *Anales Del Jardin Botanico de Madrid*, 74(1). <https://doi.org/10.3989/ajbm.2451>

Yuan, S., Norgard, R. J., & Stanger, B. Z. (2019). Cellular plasticity in cancer. *Cancer discovery*, 9(7), 837-851. Bayık, A. (1989). Kanser Epidemiyolojisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 5(3), 58-71.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad :Z*****i Ş***n
Uyruk : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi: İ*****n 1*/0*/1**9
Medeni Hali :Bekar
Telefon :0 5*8 0*7 9* 4*
E-posta : z*****n@p****.m*.***.**

Eğitim

Alınan Derece	Aldığı Kurum/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lise	İskenderun Demir Çelik Anadolu Lisesi	2017
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2021
Yüksek Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2023

İş Tecrübesi

Yıl	Yer	Pozisyon/görev
2020	Gebze Teknik Üniversitesi	Stajyer

Yabancı Dil(ler)

Dil (İngilizce, vs)	Başlangıç	Orta	İleri
Yazma		X	
Konuşma		X	
Anlama		X	
Okuma		X	

Bilimsel Faaliyetler

Kaya E., Galatalı S., Özkaya D. E., Celik O., Yeniocak S., Kaya G., Şaman Z., 2022.
Investigation Of The Proline Effect On In Vitro Regeneration Of Medicinal Eucalyptus Camaldulensis Against Salt Stress. 5th. International African Conference on Current Studies of Science, Technology & Social Sciences

Yeniocak, S., Kaya, U., Dal, B., Şaman, Z., Galatalı, S., & Kaya, E., (2023).
Cryopreservation of *Sesamum orientale* L. local cultivar 'Gökova
Sesame' germplasm

Abdul Ghafoor, N., Galatalı, S., Yeniocak, S., Şaman Z., Kaya, E., Sarac,
N. Cytotoxicity, Wound Healing & Anti-cancer Potency of in vitro Cultured
Thymus cilicicus Boiss. & Bal. Ethanollic Extracts. International Conference
on Experimental Sciences and Biotechnology (ICESB) (2021).

Z., Şaman, S., Yeniocak, N., Saraç, E., Kaya Investigation of the cytotoxic of
Sternbergia lutea (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel Full Text Conference Paper, 4th
International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology,
14-16 Aralık 2022

İ., Demir, Z., Şaman, N., Saraç, E., Kaya, A., Uğur, The antiproliferative activity of
Turkish Pistachio (*Pistacia vera*) rosy hull on melanoma, Full Text Conference
Paper, 4th International Eurasian Conference on Science, Engineering and
Technology, 14-16 Aralık 2022