



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

GLİKOZ İÇEREN BESİYERLERİNDE ÇOĞALAN HT-29
KOLON KANSERİ HÜCRELERİNDE KIZILCIK (*CORNUS
MAS*), QUERCETİN VE KOMBİNASYONLARININ
SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Beyza ARMAĞAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatma ÇELİK

Temmuz, 2024



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

GLİKOZ İÇEREN BESİYERLERİNDE ÇOĞALAN HT-29
KOLON KANSERİ HÜCRELERİNDE KIZILCIK (*CORNUS*
***MAS*), QUERCETİN VE KOMBİNASYONLARININ**
SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Beyza ARMAĞAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatma ÇELİK

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Merve TOKPUNAR

Temmuz, 2024

BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Beyza ARMAĞAN

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans öğrenimimin her aşamasında deneyim ve bilgisiyle bana yol gösteren, akademik çalışmalarımın gerçekleşmesinde beni yönlendiren ve her zaman destek olan çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma ÇELİK'e,

Araştırmamda desteğini esirgemeyen ikinci danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Merve TOKPUNAR'a,

Araştırmamın başından sonuna kadar desteğini ve yardımını esirgemeyen, laboratuvar çalışmalarında çok yardımcı olan değerli çalışma arkadaşım ve meslektaşım Sayın Öğr. Gör. Murat IHLAMUR'a,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve emekleri ile bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Her zaman destekleri ve ilgileri ile yanımda olan sevgili dostlarıma ve çalışma arkadaşlarıma

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER**SAYFA NO**

İç Kapak	-
Onay Sayfası	-
Beyan.....	iii
Teşekkür.....	iv
İçindekiler	v
Simge/Sembol ve Kısaltmalar Listesi	vii
Tablo Listesi.....	viii
Resim Listesi.....	ix
Şekil Listesi.....	x
Türkçe Özet ve Anahtar Kelimeler	xi
İngilizce Özet ve Anahtar Kelimeler.....	xii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Kanser.....	4
2.1.1. Programlanmış Hücre Ölümü	5
2.1.2. Kanser Hücrelerinde Glikoz Kullanımı	6
2.2. Kolon Kanseri.....	7
2.2.1. Epidemiyolojisi	7
2.2.2. Risk Faktörleri.....	8
2.2.3. Tanı ve Tedavi.....	9
2.2.4. Tedavide Tıbbi Bitkilerin Yeri.....	11
2.2.5. Kızılcık (Cornus Mas).....	13
2.2.6. Quercetin	15
3. Gereç ve Yöntem.....	17
3.1. Gereç	17
3.1.1. Ekipman	17
3.1.2. Kimyasallar	18
3.1.3. Deneyleerde Kullanılan Tampon, Besiyerleri ve Kimyasalların Hazırlanışı	19
3.1.4. Kültür Besiyerleri.....	19
3.1.5. Hücre Hatları	20

3.2. Yöntem.....	21
3.2.1. Kızılcık Bitki Ekstraktının Elde Edilmesi.....	21
3.2.2. Kriyobanktan HT-29 İnsan Kolon Kanseri ve J774 Makrofaj Hücrelerinin Çıkarılması ve Kültürünün Yapılması	21
3.2.3. Canlılık Analizlerinin Yapılması	23
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	23
4. Bulgular	24
5. Tartışma.....	34
6. Sonuç ve Öneriler.....	39
I. Kaynakça	41
II. İntihal Raporu.....	50



SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

EDTA	Etilendiamintetraasetik Asit
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FBS	Fetal Sığır Serum/ Fetal Bovine Serum
GI	Gastrointestinal
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi/ High Performance Liquid Chromatography
KRK	Kolorektal Kanser
LD	Letal Doz
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi/ Phosphate-Buffered Saline
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
ROS	Reaktif Oksijen Türleri/ Reactive Oxygene Species
5-FU	5 Fluorourasil
%	Yüzde

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 2.1.	Bitkilerin <i>in vitro</i> modellerde kolon kanseri üzerindeki sitotoksik etkileri.	13



RESİM LİSTESİ

Resim No	Resim Adı	Sayfa No
Resim 3.1.	MTT Solüsyonu.....	19
Resim 3.2.	J774 Makrofaj hücreleri (10x)	20
Resim 3.3.	HT-29 Kolon Kanseri hücreleri (10x)	20
Resim 3.4.	Kızılcık Ekstraktı.....	21
Resim 3.5.	MTT Analizi.....	23



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 4.1.	<i>Cornus mas</i> ekstraktının ve quercetin J774 makrofaj hücre hattındaki canlılık analizi.....	25
Şekil 4.2.	<i>Cornus mas</i> ekstraktı ve quercetin kombinasyonunun J774 makrofaj hücre hattındaki canlılık analizi.....	26
Şekil 4.3.	<i>Cornus mas</i> ekstraktının ve quercetin HT-29 kolon kanseri hücre hatlarındaki sitotoksik etkisi.....	27
Şekil 4.4.	<i>Cornus mas</i> ekstraktının ve quercetin kombinasyonunun HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi.....	28
Şekil 4.5.	Glikoz konsantrasyonlarının J774 makrofaj ve HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi.....	29
Şekil 4.6.	<i>Cornus mas</i> ekstraktının ve quercetin %3 glikoz konsantrasyonunda J774 makrofaj hücre hattındaki sitotoksik etkisi.....	30
Şekil 4.7.	<i>Cornus mas</i> ekstraktının ve quercetin kombinasyonunun %3 glikoz konsantrasyonunda J774 makrofaj hücre hattındaki sitotoksik etkisi..	31
Şekil 4.8.	<i>Cornus mas</i> ekstraktının ve quercetin %3 glikoz konsantrasyonunda HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi.....	32
Şekil 4.9.	<i>Cornus mas</i> ekstraktının ve quercetin kombinasyonunun %3 glikoz konsantrasyonunda HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi.....	33

TÜRKÇE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

Armağan, B. (2024). Glikoz İçeren Besiyerlerinde Çoğalan HT-29 Kolon Kanseri Hücrelerinde Kızılcık (*Cornus Mas*), Quercetin ve Kombinasyonlarının Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Kanser hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Birçok kanser çeşidi olmakla birlikte kolon kanseri en sık gözlenenlerden biridir. Kolon kanseri tedavisinde hormonoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler normal hücrelerin de ölümüne neden olmakla birlikte istenilen oranlarda etkili olmamakta ve fitoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada, glikoz içeren besiyerlerinde çoğalan HT-29 kolon kanseri hücrelerinde kızılcık (*Cornus mas*), quercetin ve kombinasyonlarının sitotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan bu çalışmada kızılcık bitkisinin ve quercetin HT-29 kolon kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerinin olduğu, J774 makrofaj hücreleri üzerinde ise kızılcık bitkisinin sitotoksik etkisinin olmadığı, quercetin düşük oranda olduğu belirlenmiştir. HT-29 hücre hattı üzerinde sitotoksikiteyi arttırmak amacıyla kombine edilerek hücrelerde denenmiş ve HT-29 hücreleri üzerinde yüksek oranda sitotoksik etkinlikleri olduğu, J774 hücreleri üzerinde ise kızılcık bitkisi ile kullanımı nedeniyle quercetin çok daha düşük sitotoksik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada glikozun kolon kanseri üzerindeki etkinlikleri de incelenmiştir. HT-29 kolon kanseri hücreleri ve J774 makrofaj hücreleri glikoz varlığında canlılık oranlarını arttırmışlardır. Kanser hücreleri, yüksek oran glikoz varlığında daha hızlı bölünme göstermektedir. Yapılan çalışmada kızılcık ekstraktı ve quercetin HT-29 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinliğinin, yüksek oran glikoz varlığında daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında kızılcık, quercetin ve bunların kombinasyonlarının HT-29 hücreleri üzerinde etkili olduğu fakat glikoz varlığında sitotoksik etkinliğinin düştüğü belirlenmiştir. Bu nedenle kanser hastalarının glikoz alımları kontrol edilmelidir. Tedavi aşamasındaki beslenme şartları ve durumları hastanın iyileşme süreçlerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Fitoterapi, Hücre, İlaç, Kanser

İNGİLİZCE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

Armağan, B. (2024). Investigation of the Cytotoxic Effects of Cranberry (*Cornus Mas*), Quercetin and Their Combinations on HT-29 Colon Cancer Cells Proliferating in Medium Containing Glucose. Master's Thesis, Biruni University Graduate Education Institute, Istanbul.

Cancer occurs as a result of uncontrolled proliferation of cells. Although there are many types of cancer, colon cancer is one of the most common. Methods such as hormonotherapy, chemotherapy and surgical treatment are used in the treatment of colon cancer. Although these methods cause the death of normal cells, they are not effective at the desired rates and new treatment approaches such as phytotherapy are being developed. This study aimed to examine the cytotoxic effects of cranberry (*Cornus mas*), quercetin and their combinations on HT-29 colon cancer cells growing in glucose-containing media. In this study, it was determined that cranberry plant and quercetin had cytotoxic effects on HT-29 colon cancer cells, but cranberry plant had no cytotoxic effect on J774 macrophage cells and quercetin was at low levels. It was tested in combination with cells to increase cytotoxicity on the HT-29 cell line, and it was determined that quercetin had a high cytotoxic activity on HT-29 cells, while quercetin showed much lower cytotoxic activity on J774 cells due to its use with cranberry plant. In this study, the effects of glucose on colon cancer were also examined. HT-29 colon cancer cells and J774 macrophage cells increased their viability in the presence of glucose. Cancer cells divide faster in the presence of high amounts of glucose. In the study, it was determined that the cytotoxic activity of cranberry extract and quercetin on HT-29 cells was lower in the presence of high levels of glucose. In the light of this information, it was determined that cranberry, quercetin and their combinations were effective on HT-29 cells, but their cytotoxic activity decreased in the presence of glucose. Therefore, glucose intake of cancer patients should be controlled. Nutritional conditions and conditions during the treatment phase are thought to be effective in the patient's recovery process.

Key Words: Cancer, Cell, Drug, Nutrition, Phytothera

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrolsüz şekilde çoğalarak oluşan kanser hücreleri, laboratuvar testleri veya radyolojik testlerle tespit edilebilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanması, kronik stres, yaşlılık, hastalıklar, daha önce kemoterapi alımı, analjezik, antibiyotik, kortikosteroid gibi ilaçların kullanılması kanser riskini artırmaktadır. Kanser tedavisi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi konvansiyonel yaklaşımlar ile yapılmaktadır (Roy & Saikia, 2016). Kolon kanseri, tüm kanser vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır, bu nedenle hem insidans hem de mortalite açısından ilk üç kanser arasında yer almaktadır (Jia, Han, Yang, & Yang, 2022). Bu kanser türü dünya çapında her yıl yeni kanser vakalarının ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Huerta, Goulet, & Livingston, 2006). Diğer organlara metastaz, kolon kanserine bağlı ölümlerin başlıca nedenidir (Jia, Han, Yang, & Yang, 2022). Kolon kanserinin en yaygın metastaz bölgesi karaciğerdir. Kolon kanseri taraması için çeşitli non-invaziv yöntemler bulunması ile birlikte kolonoskopi, altın standart olarak belirlenmiştir. Irk ve etnik köken fark etmeksizin 45 yaşındaki bireylere kolonoskopi yaptırmaları önerilmektedir (Ahmed, 2020).

Sağlıksız beslenme, sigara ve alkol kullanımı ile genetik faktörler kolon kanserinin risk faktörleri arasında yer almaktadır. Kolon kanseri esas olarak cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri kullanılarak tedavi edilir ancak çoğu kemoterapi ilacının biyoyararlanımı düşüktür. Bu ilaçlar direnç gelişimine ve advers reaksiyon oluşturmaya eğilimlidir. Bu nedenle ilaç kombinasyon tedavisi tümör tedavisinde yaygın kullanılan bir tedavi stratejisi haline gelmiştir. İlaçların kombine kullanımı, anormal hücrelerde çoklu sinyal yollarını düzenleyerek, ilaçlara direnç gelişimini azaltır ve daha az advers reaksiyon oluşturarak önemli terapötik etkiler oluşturabilmektedir. Kolon kanseri tedavisindeki başarısızlığın en yaygın nedeninin kemoterapi ilaçlarına direnç gelişimi olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda çalışma, geleneksel Çin tıbbı ile kemoterapi ilaçlarının kombinasyonunun, tümör hücre apoptozunu indüklediğini, hücre döngüsünü düzenlediğini, çoklu ilaç direncini engellediğini ve daha etkili tedavi stratejisi oluşturabileceğini göstermiştir (Ning et al., 2023).

Fitoöstrojenler, östrojenlerle yapısal benzerliğe sahip olduklarından östrojen reseptörlerine bağlanarak zayıf östrojenik aktivite göstermektedir ve antioksidan, anti-inflamatuar, anti-trombotik, anti-alerjik ve anti-tümöral ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Normal protein aktivitesini modüle eder ve epigenetiği düzenler. Böylelikle fitoöstrojenler, farklı tümör türlerinde hücre çoğalmasını sınırlama potansiyeline sahip olabilmektedir (Torrens-Mas & Roca, 2020). Östrojen reseptörlerinden alfa ve beta reseptörlerin organlardaki dağılımı farklıdır ve östrojen bu reseptörlerden birini tercih ederek bağlanmaktadır. Son araştırmalar fitoöstrojenlerin, prokarsinojenik ve antikarsinojenik etkileri arasındaki önemli farkın belirlenmesinde bu durumun etkili olabileceğini savunmaktadır. Kolonda östrojen reseptörü beta ekspresyonunun azalmasının, bireyde kolorektal kanser (KRK) gelişme riskini arttırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle, östrojen reseptörü β ekspresyonunun KRK için güvenilir bir prognostik ve tanısal belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Reseptörlerin östrojen tarafından düzenlenen ekspresyonuna dayanan tedavi yöntemleri, doku seçici östrojen reseptör modülatörlerinin geliştirilmesi ve fitoöstrojenden zengin diyetlerin, gelecekte kolon kanserinin önlenmesinde ve tedavisinde çok önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir (Sreepriya, Sumalatha, & Soumyakrishnan, 2022). Fitoöstrojenler izoflavonlar, lignanlar ve kumestanlar olarak sınıflandırılmaktadır (Alasalvar et al, 2023). Çilek ve kıvılcık dışındaki meyvelerde daha düşük lignan içeriği bulunmaktadır (Tanwar, Dhiman, Kumar, & Jaitak, 2021).

Resveratrolün barsertib gibi bazı hedefe yönelik ilaçlarla kombine edilmesinin, normal lenfositleri etkilemeden lösemik hücrelerde ROS (Reaktif Oksijen Türleri) üretimini ve apoptozu sinerjistik olarak arttırdığı belirlenmiştir. Resveratrol, kolon kanseri hücrelerinde sisplatin veya oksaliplatin ile tedavide kombine kullanımında tek başına kullanımına kıyasla hücrelerde anti-tümör aktivitesini arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Quercetin ise akciğer kanseri hücrelerinin sisplatine yanıtını iyileştirmiştir (Torrens-Mas & Roca, 2020). Yüz doksan bitkinin dahil edildiği 172 deneysel çalışma ve 71 klinik vaka baz alınarak yapılan literatür taraması sonucunda üzüm, soya fasulyesi, yeşil çay, sarımsak, zeytin ve narın kolon kanseri hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını potansiyel olarak engelleyici etki gösterdiğini belirlemiştir (Aiello et al, 2019).

Diyet, çevresel tetikleyiciler, hareketsiz yaşam tarzı ve genetik yatkınlık gibi birçok risk faktörünün, bireyi kolon kanseri gelişimine yatkın hale getirdiği bilinmektedir (Sreepriya, Sumalatha, & Soumyakrishnan, 2022). Karbonhidrat alımının, tüketilen miktara ve türe bağlı olarak kanser riskini modüle ettiği varsayılmaktadır. Karbonhidratlar hücre, fizyolojik ve ekolojik olarak çeşitli etkilere sahiptir. Mikrobiyal ve epigenetik modülasyonların yanı sıra karbonhidrat tüketiminden kaynaklanan ve potansiyel olarak kanser riskini ve ilerlemesini etkileyebilecek endokrin ve sistemik değişiklikler de ortaya çıkabilmektedir. Basit karbonhidratlar, insülin-IGF-1 eksenini aktive ederek ve aerobik glikolizi kullanarak kanser riskini artırabilmektedir. Basit karbonhidrat tüketimi, glisemik indeks ve glisemik yükün kanser riskini arttırdığı varsayılmaktadır. Otuz dokuz Avrupa ülkesinden toplanan gözlemsel veriler üzerine yapılan bir ekolojik analizde, rafine edilmiş basit karbonhidrat tüketimi ile erkeklerde ve kadınlarda KKK prevalansı arasında sırasıyla zayıf ve orta derecede ilişki olduğu belirlenmiştir (Taha, Arthur, & Maino Vieytes, 2019). Hiperglisemi ve kanser riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, hipergliseminin kanser riskini artırdığı belirlenmiştir. Çalışmalar kanser hücrelerinde artan glikoz alımının kötü prognoz ve kanser metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Ghanavat et al., 2021). Günlük kalori alımının belirli bir kısmını oluşturan ve çeşitli hastalıklarla bağlantılı olduğu savunulan fruktoz ile ilgili yapılan çalışmalar ile meme kanserinin ilerlemesi ve metastaz riskinin artmasıyla arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Fruktozun pankreasta nükleik asit sentezi için kullanılabilmesi ve kanser hücreleri tarafından hücre proliferasyonunu teşvik ettiği belirlenmiştir (Włodarczyk et al., 2021).

Mevcut kolon kanseri tedavilerinin sınırlı etkinliği ve ciddi yan etkileri bulunduğu için etkinliği yüksek yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (Zheng et al., 2023). Bitkisel bileşiklerin saflaştırılması ve etkinliklerinin uygun çalışmalarıyla kolon kanseri tedavisinde alternatif ve etkili yolların ortaya çıkmasını sağlayabilir (Aiello et al., 2019). Bu çalışmada kıvılcık, quercetin gibi bitki/besin takviyelerinin kolon kanseri hücrelerinde denenmesi hedeflenmektedir. Yapılacak çalışmada, Birleşmiş Milletlerin Sürdürülebilir Kalkınma Gündemi 2030'da belirtilen ilkelerle uyumlu hareket edilmesi hedeflenmektedir. Özellikle Hedef 3 (Sağlık ve Kaliteli Yaşam), kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların yükünün azaltılması da dahil olmak üzere, herkes için her yaşta sağlıklı yaşam sağlamayı ve refahı artırmayı amaçlamaktadır (Bonfiglio et al., 2023).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucu oluşmaktadır. Kanserin kesin tespit edilebilmesi için genelde biyopsi alınmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İlerleyen aşamalarda kanserler “kitle”, “tümör”, “nodül”, “yumru” veya “lezyon” olarak isimlendirilebilmektedir. Kan ve kemik iliği kanserleri (lösemi ve lenfomalar) bu kuralın dışında tutulmuştur; bu türler çoğunlukla "kitle" oluşturmayan ancak laboratuvar testlerinde ortaya çıkan kanserlerdir.

Cerrahi tedavi, kanserde başarı ile sonuçlanan ilk tedavi yöntemi olmuştur. Cerrahi tedavinin başarılı olabilmesi için uzak metastaz bulunmaması gerekmektedir. Kemoterapi, sitotoksik ajanların oral veya intravenöz olarak uygulanmasıdır. Fakat bu tedavi yaklaşımı normal hücrelerde de sitotoksikiteye neden olmaktadır. Kemoterapide amaç, kanser hücrelerinin çoğalmasının ve metastaz yapmasının engellenmesidir. Radyasyon tedavisi ise kanserde uygulanan lokal bir tedavi yöntemidir (Roy & Saikia, 2016). İmmünoterapi, 1891’den bu yana kanseri önlemek ve tedavi etmek adına kullanılmakta ve kemoterapi, cerrahi, radyasyon ve hedefe yönelik tedavilerle birlikte kanser tedavisinin temel basamakları arasında yer almaktadır (Abbott & Ustoyev, 2019). İnsan bağışıklık sistemi, vücudu eksojen ve endojen kökenli hastalıklardan korumaktadır. Timus, dalak, bademcikler, lenf düğümleri, lenf damarları ve kemik iliği de dahil olmak üzere lenf sisteminin beyaz kan hücreleri, organları ve dokularından oluşan bağışıklık sistemi çok sayıda tehdit unsurunu tespit ederek homeostazın devamı için ortadan kaldırmaktadır. İmmünoterapinin kanser tedavisinin temel basamaklarından olmaya başlama sebebini anlamak için kanser hücrelerinin ve bağışıklık sistemi etkileşiminin anlaşılması gerekir. İmmünoterapiler, sitotoksik özellikleriyle kanseri öldüren kemoterapiden farklı olarak, tümör hücrelerini öldürmek için genel olarak konakçının bağışıklık sistemini kullanmaktadır (Abbott & Ustoyev, 2019). Kanserde mevcut multimodal tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi, ışın tedavisi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavileri birleştirir (Pandruvada et al., 2023).

Kanser biyolojik olarak karmaşık bir hastalıktır ve gelecek yıllarda kalp hastalığını geride bırakarak dünya çapında insan ölümlerinin önde gelen nedeni haline gelmesi beklenmektedir. Kanserın biyolojik karmaşıklığı ve heterojenliği, çeşitli genetik ve çevresel risk faktörlerinin katkısı, insan tümörleri/ kanserleri için uygun modellerin bulunmaması ve yalnızca kanser hücrelerini öldüren/ inhibe eden terapötik bileşiklerin tanımlanmasındaki engeller zorluklara yol açmaktadır. Bu engellerin aşılmasına yardımcı olmak ve kanser hastalarının refahını artırmak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Liu, 2017).

2.1.1. Programlanmış Hücre Ölümü

Programlanmış hücre ölümü, ökaryotik organizmaların gelişimi ve bütünlüğü açısından merkezi olan hücre intiharının korunmuş evrimsel sürecidir. Bu programın düzensizliği, gelişimsel bozukluklar, bağışıklık yetersizliği, otoimmün hastalıklar, nörodejenerasyon ve kanser dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Programlanmış hücre ölümü yolakları Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda hiperaktiftir. Bu bozukluklarda hücre intihar programları patojeniktir; bu da onları hedeflemenin nörodejenerasyonu yavaşlatabileceğini veya semptomları hafifletebileceğini düşündürmektedir (Gibellini & Moro, 2021). Çalışmalar sonucunda, apoptoz, piroptoz, nekroptoz ve ferroptoz gibi programlanmış hücre ölümünün çeşitli türleri belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada aşırı hücre içi bakırın, proteotoksik strese yol açtığını ve kuproptoz olarak adlandırılan yeni bir hücre ölümü biçimine yol açtığını ortaya çıkarmıştır (Wang et al., 2022).

2.1.2. Kanser Hücrelerinde Glikoz Kullanımı

Kanser, hücrel kontrol mekanizmasındaki kalıtsal bozuklukları içeren bir hastalıktır. Kanser hücreleri, düzensiz hücrel çoğalmayı ve hayatta kalmayı sürdürmek için metabolizmasını değiştirir ancak bu durum onları sürekli besin ve enerji tedarikine bağımlı hale getirmektedir. Kanser hücrelerinin metabolik aktivitelerinde artan glikoz alımı ve yağ asitleri sentezi dahil olmak üzere karakteristik değişiklikler yaşadıkları gösterilmiştir; böylelikle metabolik değişimlerin tümör hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını desteklediğini düşündürmektedir (Fadaka et al., 2017).

Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelerin metabolizmasından farklıdır. Kanser hücreleri ATP kaynağı olarak glikoliz sürecini tercih etmektedir. Glikoliz işlemi bir glikoz molekülü başına yalnızca iki molekül ATP üretirken, bir glikoz molekülünün tam oksidatif parçalanması sonucunda 36 molekül ATP oluşmaktadır. Bu nedenle kanser hücreleri normal hücrelere göre daha fazla glikoz molekülüne ihtiyaç duymaktadır (Pliszka & Szablewski, 2021). Yapılan bir çalışmada yüksek kan şekeri düzeylerinin kolon kanseri riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Vulcan, Manjer, & Ohlsson, 2017) Hiperglisemi tablosunun genellikle kolorektal, meme, pankreas ve prostat kanseri gibi çeşitli kanserlerde kemoterapötik ajanlara verilen yanıtı etkilediği belirlenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada meme kanseri hücrelerinin, yüksek glikoz koşullarında insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinin regülasyonu nedeniyle doksorubisin direnci kazandığını bildirmiştir. Hiperglisemi ve diabetes mellitus (DM), kanserlerin terapötik sonuçlarını iyileştirmek için dikkate alınması gereken kritik faktörlerdir (Supabphol, Seubwai, Wongkham, & Saengboonmee, 2021).

2.2. Kolon Kanseri

Kolon kanseri, gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı ve ölüm oranları yüksek olan ciddi bir kanser türüdür. Her kanser türünde olduğu gibi erken teşhis en önemli aşamadır. Kolon kanserinin öncüsü zamanla kanserli hücrelere dönüşen poliplerdir. Kolonoskopi bu poliplerin tespiti ve kolon kanseri taraması için en yaygın kabul gören standarttır (Pacal, Karaboga, Basturk, Akay, & Nalbantoglu, 2020).

2.2.1. Epidemiyolojisi

KRK epidemiyolojisi dünyanın farklı bölgelerinin yanı sıra farklı yaş, cinsiyet ve ırk grupları arasında da önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu varyasyonda, risk faktörlerine maruz kalma, demografik faktörlerin yanı sıra genetik yatkınlık, genetik mutasyonlar ile bunların prognoz ve tedavi yanıtı üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır (Baidoun et al., 2021). Kolon kanseri Avrupa'nın batılılaşmış kültürlerinde sık görülen bir hastalıktır. Epitel kökenli çoğu neoplazma gibi kolon kanseri de yaşla birlikte katlanarak artmaktadır (Rawla, Sunkara, & Barsouk, 2019). Kolon kanseri, görülme sıklığı bakımından dünya genelinde erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık görülen malignite çeşidi olmaktadır. Aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en ölümcül üçüncü kanserdir; morbidite oranının 2035 yılına kadar on kat artacağı tahmin edilmektedir. Sosyoekonomik, beslenme ve yaşam tarzı gibi faktörlerdeki coğrafi farklılıklara rağmen, morbiditenin küresel olarak artma ihtimali bulunmaktadır (Katsaounou et al., 2022).

Batı kültürlerinin rafine edilmiş, protein açısından zengin, yüksek yağlı beslenme tarzı, bu ülkelerdeki hastalık oranının yüksek görülme sıklığının olası bir nedeni olarak dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmada kolon kanseri mortalitesi ile hayvansal protein alımı arasında yüksek bir korelasyon bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada, batı diyetindeki düşük diyet lif içeriğinin yüksek oranda gözlenen kolon kanserinden sorumlu olabileceğini öne sürülmektedir (Rawla, Sunkara, & Barsouk, 2019). Diyet lifinin insan sağlığına etkileri bilinmektedir. Diyet lifi, yavaş kolon geçişini arttırırken hızlı kolon geçişini düzenlemektedir.

Lif ile ilgili ileriye dönük kohort çalışmaları, yüksek düzeyde lif tüketiminin özellikle tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermektedir.

Yapılan başka çalışmalar, diyet lifinin bağırsak geçiş süresi, dışkı ağırlığı, safra asidi metabolizması, intralüminal basınç ve kolon mikroflorası tarafından fermentasyon üzerindeki etkilerine bağlı olarak gastrointestinal hastalıklara karşı koruyucu olduğunu da göstermektedir. Kırmızı et ve alkol tüketimi, hareketsiz yaşam tarzları, düşük lifli diyetler, sigara içme ve obezite gibi tipik Avrupa ve Kuzey Amerika yaşam tarzı seçimleri, birçok ülkede sürekli olarak yüksek KRK oranlarına yol açmaktadır. Asya toplumlarında da son yıllarda 'Batı yaşam modellerini' benimsenmesi ile KRK vakalarını arttığı gözlenmektedir. Yalnızca gelişmiş toplumların vatandaşları değil, aynı zamanda düşük ve orta düzeyde olan ülkelere gelen göçmenler de yüksek risk altındadır. Kanserojen faktörler ile iklim değişikliğine bağlı maruziyetlerdeki artış birleştiğinde, KRK riskinin daha da artması beklenmektedir (Katsaounou et al., 2022).

2.2.2. Risk Faktörleri

Dünya çapında en sık görülen üçüncü kanser olan kolorektal kanser, 50 yaş altındaki bireylerde artmakla beraber bağırsak mikrobiyotasını etkileyen belirli beslenme faktörleri ve yeme alışkanlıklarıyla ilişkilidir. Bu nedenle kolorektal kanser için mikrobiyom bazlı önleme, teşhis ve tedavi yaklaşımları olması gerektiği düşünülmektedir (Garrett, 2019). Gastrointestinal (GI) sistem yoğun olarak mikroorganizma içermektedir. Bağırsak ekosistemi, konağı patojen kolonizasyonundan korumaktadır. Gastrointestinal sistemdeki kommensal bakteriler, bağırsaktaki bezlerden salgılanan antimikrobiyal peptitler tarafından kontrol altında tutulurken, luminal antijenler, immün hücre uyarımı ve mukus üretimi yoluyla bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasına yardımcı olmaktadır.

Çeşitli bakteri türlerinin KRK gelişiminde rol oynadığı belirlenmiştir. Oral anaerob *Fusobacterium nucleatum*, kan dolaşımı yoluyla kolorektal adenomlara doğru ilerleyerek KRK'nın başlamasına ve ilerlemesine zemin hazırlayabilmektedir (Katsaounou et al., 2022). Probiyotiklerin kanser hastalarında ishal görülme sıklığını ve bağırsak hareketlerini önemli ölçüde azaltabildiği gözlenmiştir. Birçok bilimsel çalışmanın sonucu seçilmiş bazı probiyotiklerin tüketiminin, genellikle konakçıya bağımlı ve suşa özgü potansiyel fizyolojik mekanizmalar yoluyla antikarsinojenik aktivite uygulayarak kolon kanserinin önlenmesi ve tedavisi ile ilişkili olumsuz semptomların hafiflemesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Drago, 2019).

Yüksek miktarda kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, obezite, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ailede kolon kanseri öyküsü, yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı kolorektal kanser için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Elde edilen verilere dayanarak, Fusobacterium spp gibi Helicobacter pylori vb. diğer potansiyel bulaşıcı ajanların neden olduğu enfeksiyonların da kolorektal kanser riskini artırabileceği gözlemlenmiştir (Gupta, Bhatt, Johnston, & Prabhavalkar, 2019). Kolon kanserine karşı koruyucu etki sağlaması nedeniyle düşük miktarda kırmızı/ işlenmiş et tüketimi, düzenli olarak yeterli miktarda diyet lifi, vitamin, mineral alımı ve fiziksel aktivite rutini oluşturulması tavsiye edilmektedir.

2.2.3. Tanı ve Tedavi

Kolon kanseri, 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 1,1 milyon yeni kanser vakasından ve 550.000'den fazla ölümden sorumlu olmuştur. Ayrıca kolorektal kanserler dünya çapında kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir Roth & Eng, 2020). Kolon kanseri bağırsak mukozasından kaynaklanmasının yanı sıra hem lümene hem de bağırsak duvarına doğru büyüyerek komşu organlara yayılmaktadır. Semptomlar nispeten büyük tümörler veya ileri hastalık evreleri ile ilişkili ve kolon kanserine özgü olmayabilmektedir. Bağırsaktaki değişiklikler, genel veya lokal karın ağrısı ile birlikte ağırlık kaybı, halsizlik, anemi en sık görülen semptomlar arasındadır (Argilés et al., 2020). Kolonoskopi teknikleri, invaziv olmasına rağmen hem tanısal hem de tedavi edici olma avantajına sahiptir. Diğer testlerle karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle, 50-74 yaş arası ortalama riskli erkek ve kadınlarda tarama için 10 yılda bir tekrarlanarak tam kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Kolonoskopi reddedenler için 5-10 yılda bir yapılan esnek sigmoidoskopi bir alternatif olarak dışkıda gizli kan testi kombinasyonu ile önerilmektedir. Noninvaziv testlerin, kolonoskopi tarama programlarına katılmamış olan 50 yaş üstü ortalama riskli erkek ve kadınlara her yıl ve en geç üç yılda bir olacak şekilde yaptırılması tavsiye edilmektedir. Test sonuçları pozitif olarak değerlendirildiğinde doğrudan kolonoskopiye yönlendirilmektedir (Argilés et al., 2020).

Kolon kanseri, uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde ilerleyen süreçlerde kötü huylu tümörlere dönüşen bir adenokarsinomdur. Kolon kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü kanserdir. Kolon kanseri için kemoterapi, radyasyon ve cerrahi gibi

çeşitli tedavi stratejileri mevcuttur. Cerrahi müdahale, çoğu hastada yaygın olarak kullanılan ve sıklıkla cerrahi rezeksiyon olarak adlandırılan tedavi yöntemidir. Kanserin ileri aşamasında, daha da ilerlemesini kontrol etmek için cerrahi rezeksiyon kritik bir adım olmakla beraber ana dezavantajlarından biri, ameliyat sırasında kanserli bir tümörün çıkarılması sırasında sağlıklı kolonun da bir kısmının çıkarılabilmesidir. Ameliyatın diğer yan etkilerini arasında ağrı, kabızlık ve ishal gelişmesi yer almaktadır. Kolon kanserini tedavi etmek için başka bir yaklaşım, kanserli tümörlerin haftalarca veya aylarca süren radyasyon ile tedavisi olmaktadır ve yan etkilerinden bazıları yorgunluk, cilt reaksiyonları, mide-bağırsak rahatsızlıkları iken hastalarda kanlı dışkılarına ve kısırlık sorunlarına da neden olabilmektedir (Khan, Albalawi, & Pottoo, 2022).

Sentetik olarak tasarlanmış antikanser ilaçları, kanser hücrelerinin çoğalmasını ya da bölünmesini engelleyerek yok etmek için kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ile yapılan kemoterapi bulantı, ishal, ağız yaraları veya nöropati gibi yan etkilere de neden olmaktadır (Khan et al., 2022). Tıp alanındaki son gelişmelere rağmen kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde tümör nüksü görülmektedir. Kullanılan kemoterapötik ajanlara 5 fluorourasil (5-FU), oksaliptatin ve/veya lökovorin veya 5-FU, lökovorin ve irinotekan örnek gösterilebilir (Gupta et al., 2019). Kolon kanseri için geleneksel kemoterapi, 5-floro-urasil ile oksaliptatin ve irinotekan kombinasyonunu veya steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ve seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri ile hedefe yönelik tedaviyi içermektedir. Bu terapötik müdahalelerin ana sınırlamaları, sistemik toksisite, kazanılmış tümör direnci ve tedaviye hastalığın başlamasını, ilerlemesini ve metastazını kolaylaştıran ilaca dirençli kök hücrelerin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. Bu sınırlamalar, test edilebilir alternatif tedavilerin belirlenmesine yönelik ihtiyacı vurgulamaktadır. İlaça dirençli kök hücre modelleri, doğal fitokimyasallar ve bitkisel formülasyonlardan test edilebilir yeni alternatiflerin tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır (Telang, 2022).

Birçok gözlemsel çalışma kemoterapinin ameliyat öncesi daha iyi tolere edildiğini göstermektedir. Fakat bahsedilmekte olan bu neoadjuvan kemoterapinin riskleri de bulunmaktadır. Oksaliptatinden kaynaklanan periferik nöropati, kolorektal kanser için adjuvan kemoterapiden kaynaklanan önemli bir morbiditedir. Bir de ameliyat sonrası nüks riskini engellemek için başvurulmuş adjuvan kemoterapi olarak adlandırılan tedavi yöntemi bulunmaktadır. Ameliyattan sonra, genellikle planlanmış

bir öykü ve tümör belirteçleri, görüntüleme ve endoskopik muayeneler ile laboratuvarlar bulgular dahil olmak üzere erken nüksü tespit etmek için bir gözlem planı hazırlanmaktadır. Tipik olarak, hastalığın tekrarlama riskini azaltmak için oksaliplatinli veya oksaliplatinsiz (evreye ve yüksek risk özelliklerinin varlığına bağlı olarak) bir floropirimidin tedavisi planlanmaktadır. Adjuvan kemoterapiyle bile kolorektal kanserin beş yıl içinde tekrarlama riski %25'in üzerinde olabilmektedir (Roth & Eng, 2020) .

Geleneksel kemoterapinin dışında immünoterapi veya diğer hedefe yönelik ajanlarla yeni yaklaşımların geliştirilmesinin hayatta kalma şansını artırabildiği düşünülmektedir (Roth & Eng, 2020). Ayrıca kanser immünoterapisinin kolon kanseri tedavisinde umut verici bir aday olduğu bilinmektedir. İmmünoterapinin ileri ve metastatik kanser hastalarında sağ kalımı artırdığı, ancak immünoterapi ile kolon kanseri hastalarının hayatta kalma oranının yalnızca %12 olduğu tespit edilmiştir (Khan et al., 2022). İmmünoterapi, melanom, böbrek, mesane ve akciğer kanseri veya Hodgkin hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisini ve sonucunu önemli ölçüde değiştirdi belirlenirken metastatik kolorektal kanser (KRK) kontrol noktası inhibisyonuna nadiren yanıt verdiği gözlemlenmiştir. İmmünoterapi ile kemoterapi ajanlarını kombine halde kullanan çalışmalar olumlu sonuçlar elde etmiştir (Stein & Folprecht, 2018). Kolon kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötik madde floropirimidine monoklonal antikor olarak bevacizumab eklendiğinde sağ kalımda artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (Baraniskin et al., 2019).

2.2.4. Tedavide Tıbbi Bitkilerin Yeri

Kanserin standart tedavisi genellikle sitotoksik ilaçlar, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahiye dayanmaktadır. Ancak son yıllarda geleneksel tedavilerin kullanımı dikkat çekmektedir (Aiello et al., 2019). Kolon kanseri tedavisindeki birçok ilerleme ve optimizasyona rağmen tümörün tekrarlama ve metastaz yapması yeni tedavilerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Jahanafrooz et al., 2020). Kolon kanseri tedavisindeki en önemli sorunlar ilaç direnci ve yan etkileridir. Kanser hücrelerinin geleneksel tedaviye duyarlılığını artırmak ve böylece genel etkilerini iyileştirmek için doğal maddeleri kemoterapötik ilaçlarla birleştiren kolon kanserine yönelik yeni tedavi yaklaşımları geliştirmelidir (Islam et al., 2022).

Yüz doksan bitki üzerinde yapılan deneysel çalışma sonucu üzüm, soya fasulyesi, yeşil çay, sarımsak, zeytin ve narın kolon kanserine karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiştir. Bu bitkilerin çeşitli antikanser mekanizmaları arasında süperoksit dismutazın indüksiyonu, DNA oksidasyonunun azaltılması, S fazında hücre döngüsünün durdurulması ile apoptozun indüklenmesinin yer aldığı belirlenmiştir (Aiello et al., 2019).

Bitkiler aleminde 300'den fazla bitkide bulunan fitoöstrojenler geniş bir grup bileşiktir. Bu bileşikler östrojenlerle yapısal benzerliğe sahip olduklarından östrojen reseptörlerine bağlanarak zayıf östrojenik aktivite göstermektedir ve antioksidan, anti-inflamatuar, anti-trombotik, anti-alerjik ve anti-tümöral ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Fitoöstrojenlerin yararlı etkilerine menopoz semptomlarının iyileştirilmesi ve çeşitli hastalıkların önlenmesi örnek gösterilebilir. Asya bölgesinde yaşayan insanlarda fitoöstrojenik bir besin olan soya ve soyalı ürünlerin tüketimi, bazı tümör türlerinin görülme sıklığında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte bu bileşiklerin kanser tedavileri için zararlı etkilerinin olup olmadığı konusunda belirsizlikler bulunmaktadır (Torrens-Mas & Roca, 2020).

Fitoöstrojenler izoflavonlar, lignanlar ve kumestanlar olarak sınıflandırılmaktadır (Alasalvar, ve diğerleri, 2023). İnsan sağlığına yararlı etkileri olan lignanlar, kök, korteks, rizom, gövde, meyve, yaprak ve tohumlar dahil olmak üzere bitkilerin farklı kısımlarında bulunmaktadır. Çilek ve kıvılcık dışındaki meyvelerde daha düşük lignan içeriği bulunmaktadır (Kumar, Dhiman, Kumar, & Jaitak, 2021). Dondurularak kurutulmuş kıvılcık takviyesinin, farelerde proinflamatuar sitokin seviyesini azaltarak koliti hafiflettiği ve Bifidobacterium/Lactobacillus gibi faydalı bakterilerin sayısını artırırken Suterella ve Bilophila gibi zararlı bakterilerin sayısını azalttığı belirlenmiştir (Alasalvar, ve diğerleri, 2023). Fitoöstrojenler, güçlü antioksidan etki gösterir. Normal protein aktivitesini modüle eder ve epigenetiği düzenler. Böylelikle fitoöstrojenler, farklı tümör türlerinde hücre çoğalmasını sınırlama potansiyeline sahip olabilmektedir. Fitoöstrojen ve alkilleyici ajanların kombine kullanımlarının etkileri, kanser türüne bağlı değişiklik göstermektedir. Genistein ve daidzeinin sisplatin ile kombinasyon halinde kullanımının, medulloblastoma, meme ve kolon kanseri hücrelerinde antagonize edici bir etki gösterdiğini bildirmektedir (Torrens-Mas & Roca, 2020).

Tablo 2.1. Bitkilerin *in vitro* modellerde kolon kanseri üzerindeki sitotoksik etkileri

Bitkinin Adı	İçerdiği Bileşen	Hücresel Etki
Panax ginseng	Ginsenosid, polisakkarit	Hücre çoğalmasında inhibisyon
Vitis vinifera	Hidroksisinnamik asitler, proantosiyanidinler, stilbenoidler, kateşin, epikateşin, kersetin, gallik asit	Antiproliferatif aktivite ve hücre ölümünün doğrudan başlatılması
Rosmarinus officinalisL.	Polifenoller	5-FU benzeri antiproliferatif etki
Mentha spicata	Asetik asit 3-metiltiyo propil ester, metil tiyo propiyonik asit etil ester	Antimutajenik aktivite
Melissa officinalis	Fenolik asitler (rosmarinik asit, kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, klorojenik asit), flavonoidler, terpenler	Kolon karsinomu hücrelerinin çoğalmasının engellenmesi, ROS oluşumu yoluyla indüklenen apoptoz
Zingiber officinale	Linoleik asit metil ester, a-zingiberen ve zingiberon	Kolorektal karsinoma karşı antiproliferatif aktivite

(Aiello et al., 2019)

Bitkilerde bulunan çok sayıda kimyasal bileşik, Tablo 2.1’de belirtildiği gibi KKK da dahil olmak üzere çeşitli kanserlere karşı anti-tümör ve anti-apoptotik özellikler göstermiştir (Islam et al., 2022). Camptotheca acuminata ağacından izole edilen kamptotesin’in DNA replikasyonunu engelleyip ve kanser hücrelerinin öldürülmesine yol açtığı belirlenmiştir. Kamptotesin yarı sentetik türevleri olan topotekan ve trinotekan ise 1990 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kolon, akciğer ve yumurtalık kanserlerinin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Bahmani, Shirzad, Shahinfard, Sheivandi, & Rafieian-kopaei, 2017).

2.2.5. Kızılcık (*Cornus mas*)

Geçmişten günümüze bitkiler, insanlar tarafından tıbbi özellikleri nedeniyle değerlendirilmektedir. *Cornus mas* L. (Kızılcık) antioksidan aktivitesi yüksek olan bitkilerden biridir. Kızılcık, geleneksel tıpta ishal, iltihabi bağırsak hastalığı, kolera, ateş, sıtma, böbrek taşları, idrar yolu enfeksiyonları gibi durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar, kızılcık meyvesinin aterosklerozun, kan şekerinin, lipit profillerinin önlenmesinde ve karaciğerdeki yağ birikiminin azaltılmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Kızılcık, karaciğer, böbrek ve kalp damar sistemini korumanın yanı sıra antimikrobiyal, antiparaziter, antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser etkilere de sahiptir. Kızılcık tohumlarının, meyvelerinin, yapraklarının ve saplarının bilinen önemli farmasötik özellikleri, yeni ilaçların üretiminde diğer bilinmeyen etkilerin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır (Hosseinpour-Jaghdani, Shomali, Gholipour-Shahraki, Rahimi-Madiseh, & Rafieian-Kopaei, 2017).

Kızılcık olarak bilinen *Cornus mas*, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da yetişen bir bitkidir. Yeşil yaprakları ve kırmızımsı oval meyveleri, antioksidan ve antiinflamatuvar gibi birçok yararlı etkinlik gösteren bileşiğe sahiptir. Bu özellikler, kızılcık meyvelerindeki antosiyaninler ve iridoidlerin yanı sıra yapraklardaki flavonoidler ve fenolik asitler içeren zengin polifenolik bileşimden kaynaklanmaktadır. Kızılcık ile ilgili yapılan analizlerde organik moleküller, karbonhidratlar, yağ asitleri, vitaminler ve mineraller gibi çok sayıda biyoaktif bileşen bulunmuştur. Kızılcık bitkisindeki organik moleküller beş gruba ayrılır: antosiyaninler, iridoidler, fenolik asitler, flavonoidler ve tanenler.

Kızılcık meyvesinin ve ekstresinin önemli antiaterojenik, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu bulunmuştur (Szczepaniak, Kobus-Cisowska, Kusek, & Przeor, 2019). Kızılcık meyvesi ekstraktında HPLC yöntemiyle tespit edilen bileşikler arasında mirisetin-3-arabinoz, quersetin-3-galaktoz, pelargonidin-3-galaktopiranosid ve gallik asit varlığı saptanmıştır. Kızılcık meyvesinin antioksidan aktivitesine flavonoid ve fenolik asitlerin katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Ana flavonoid bileşen olarak belirlenen quercetin yapısal analiz sonucunda meyvesinde 17-25mg/100g bulunduğu belirlenmiştir (Sochor et al., 2014). *In vivo* çalışmalar, kızılcık meyvesinin *in vitro* çalışmalarla sergilenen antioksidan, antimikrobiyal, hipolipidemik ve renal koruyucu etkilerini doğrulamıştır.

Kızılcık meyvesinin akut toksisitesi hem hayvan hem de insan modellerinde incelenerek letal doz (LD50) değerinin <5200 mg/kg olduğu değerlendirilmiştir. İnsan çalışmalarında 6 hafta boyunca 100 g/gün dozda taze kıızılcık meyvesi tüketimi herhangi bir toksisite göstermediğinden günde 100 g kıızılcık meyvesi tüketimi insanlar için güvenli olarak değerlendirilmektedir.

Kızılcık meyvelerinin (0, 5, 20, 100, 250, 500, 1000 µg/mL) farklı dozlardaki %80 etanol ekstraktı MCF-7 (meme adenokarsinomu), SKOV3 (yumurtalık kanseri) ve PC-3 (prostat adenokarsinomu) hücrelerini ölçerek tüm dozların yumurtalık, meme, prostat ve akciğer kanseri hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermiştir (Bayram & Arda Ozturkcan, 2020). İki farklı *Cornus mas* ekstraktı kullanılarak yapılan çalışmada, farklı melanom hücre hatlarına karşı sitotoksik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Lewandowski et al., 2022). Yapılan başka bir çalışmada *Cornus mas* L. meyvelerinin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde hem 24 hem de 48 saatlik maruziyette apoptozu desteklediği belirlenmiştir (Uslu et al., 2023).

Yapılan bir *in vivo* çalışmada deney gruplarına 9 gün boyunca 100 ve 200 mg/kg *C. mas* L ekstraktı intraperitoneal olarak verilerek akciğer, beyin, böbrek, karaciğer ve testislerdeki tümör proliferasyonunu tahmin etmek için indirgenmiş glutatyon (GSH), lipid peroksidasyonu, glutatyon S-transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) dahil olmak üzere antioksidan parametreler kaydedilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla akciğer, beyin, böbrek, karaciğer ve testis dokularının antioksidan parametrelerini önemli düzeyde modüle ederek anti-tümöral etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Yılmaz, Göçmen, Karataş, & Tokpınar, 2020).

2.2.6. Quercetin

Adını quercetum'dan (meşe ormanı) alan quercetin, 1857'den beri kullanılmaktadır. Doğada elma, çilek, brassica sebzeleri, domates, kapari, üzüm, soğan, taze soğan, çay gibi bitkiler ile birlikte birçok çiçek, kabuk ve yaprakta bulunmaktadır. Bununla birlikte, Ginkgo biloba, Hypericum perforatum ve mürver gibi bitkilerde de bulunmaktadır. Moleküler yapısında, fenolik hidroksil grubunun ve çift bağların varlığı, quercetin'e güçlü bir antioksidan aktivite kazandırmaktadır. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri, kanserin önlenmesi ve tedavisi ile yakından ilişkilendirilmektedir (Yang, Wang, Long, & Li, 2020).

Polifenoller, esas olarak fenolik halkalardan oluşan fitokimyasalların bilinen grubudur. Quercetin'de de yaygın olarak bulunan polifenollerin antioksidan özelliklere sahip olduğu ve oksidatif strese karşı koruma sağladığı belirlenmiştir. Quercetin, anti-proliferatif, anti-karsinojenik, anti-oksidatif, anti-inflamatuar, anti-diyabetik ve anti-viral özelliklere sahiptir. Molekül yapısı lipofiliktir ve Kan-Beyin Bariyerini kolaylıkla geçebilir ve dolayısıyla nörodejeneratif hastalıklardan koruyabilmektedir (Deepika & Maurya, 2022).

Birçok çalışma, virüs enfeksiyonunun ilk aşamalarını inhibe etme, viral replikasyon için önemli proteazlarla etkileşime girebilme ve enfeksiyonun neden olduğu inflamasyonu azaltabilme yeteneği nedeniyle quercetin'in bir antiviral olarak potansiyel kullanımını bilinmektedir (Di Petrillo, Orrù, Fais, & Fantini, 2022). Quercetin takviyesinin, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltıp mRNA ekspresyonunu azaltarak, bağışıklık tepkisini modüle ederek ve sepsis ile ilişkili organ fonksiyon bozukluklarını hafifleterek sepsis üzerinde yararlı etkiler gösterebileceği belirlenmiştir (Karimi et al., 2021).

Çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* deney ile, quercetin'in metastazı engellemede, apoptozu teşvik etmede, hücre döngüsünü ve tümör anjiyogenezini düzenlemede etkin bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Quercetin, çeşitli küçük moleküllü ilaçlarla birleştirildiğinde, antikanser ajanların dozajını azaltabilir ve sinyal moleküllerini düzenleyerek ve hücre döngüsünü bloke ederek genel etkinliği ve güvenliği artırabilmektedir (Wang et al., 2022). Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, quercetin'in diğer ajanlarla kombine edilmesinin, tek kullanıma kıyasla genel terapötik etkiyi önemli ölçüde artırabildiğini göstermiştir (Zou et al., 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Ekipman

- Hava akımlı kabinler (Thermo Scientific Hera safe, Faster BH-EN 2006)
- Ters mikroskop (Olympus CKX41)
- Santrifüj (Eppendorf, Thermo Micromax RF)
- Karbondioksitli inkübatör (New Brunswick scientific CO-150 37°C)
- Manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3000)
- Hassas terazi (Precisa Gravimetrics AG)
- Vortex (LMS (laboratuvarı medical supplies) VTX-3000L)
- Su banyosu (GFL (gessellschaft für labortechnik) mbH, Kerman)
- Pipet uçları (1-10, 20-200, 100-1000 µl'lik tek kullanımlık, AxyGen)
- -197 °C azot tankı ve azot taşıma tankları (DMC air liquid systems)
- Otoklav (Kerman, HIRAYAMA)
- ELISA cihazı (Thermo)
- Saf su ve ultra saf su sistemleri (GFL2104)
- Mikropipetler (10, 100 ve 1000 µl'lik, Thermo, Pippetman)
- Enjektörler 1, 5, 10 ve 50 cc'lik (Ayset)
- Dondurucular (Beko (+4, -20°C), Arçelik (+4, -20°C), GFL(-40°C))
- Santrifüj tüpleri 15 ve 50 mL (Eppendorf, IsoLAB)
- ELISA 96 kuyulu plakları (Nest)
- Hücre kültürü plakları (Nest)
- Kriyotüpler (TPP)
- Hücre kültür flaskları 25 ve 75 cm² (TPP, Corning)
- Serolojik pipet tabancası (Thermo)
- Serolojik pipetler 1, 5, 10 ml (Blau Brand Germany)
- Otoklavlanabilir cam şişeler 50-1000ml'lik (ISOLAB, SCHOTT)
- Thoma lamı hücre sayımı için (Menzelsuperior)
- Şırınga filtreleri 0,22 µm ve 0,45 µm'lik (MILLIPORE, TPP, Sartorius)
- pH-metre (HANNA instruments)
- ELISA çoklu plak yıkama cihazı (Thermo)

3.1.2. Kimyasallar

- Hidroklorik asit, HCl (Riedel-de Haën)
- Tripan mavisi (Biological Industry)
- Amonyum sülfat, (NH₄)₂SO₄ (merck)
- Sodyum klorür, NaCl (Sigma)
- Sodyum bikarbonat, NaHCO₃ (Merck)
- Potasyum hidroksit, KOH (Merck)
- Dipotasyum fosfat, K₂HPO₄ (Sigma)
- Monopotasyum fosfat, KH₂PO₄ (Sigma)
- Sodyum di hidrojen fosfat mono hidrat, NaH₂PO₄.H₂O (Merck)
- Disodyum hidrojen fosfat, Na₂HPO₄ (Merck)
- KCl (Sigma)
- EDTA (AppliChem)
- Sükroz (MERCK)
- Metanol (Merck)
- RPMI-1640 (Fenol redli ve fenol redsiz) besiyerleri (GIBCO Invitrogen)
- DMEM (Fenol redli ve fenol redsiz) besiyerleri (GIBCO Invitrogen)
- FBS-fetal bovine serum (GIBCO Invitrogen)
- Tris (Sigma)
- DMSO (AppliChem)
- Gentamisin (GIBCO)
- Tripsin (Biosera)
- Penisilin/Streptomisin (Sigma)
- L-Glutamine (Gibco)

3.1.3. Deneylerde Kullanılan Tampon, Besiyerleri ve Kimyasalların Hazırlanışı

Tripsin Solüsyonu

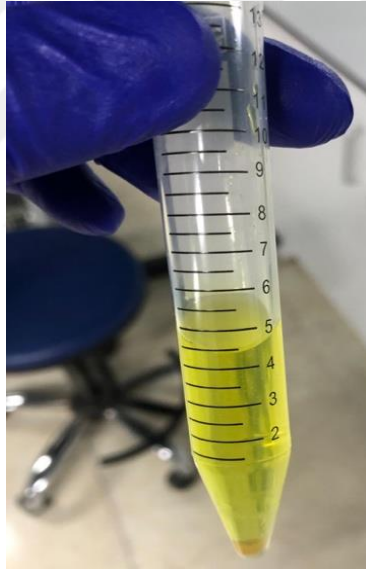
2.5 gr tripsin ve 0.2 gr EDTA (Etilendiamintetraasetik Asit) tartılmıştır. Bir litre PBS (Fosfat Tampon Çözeltisi/ Phosphate-Buffered Saline) eklenerek 0.25% tripsin solüsyonu hazırlanarak manyetik karıştırıcıda çözdürülmüştür.

MTT Solüsyonu

MTT tuzu (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazolium bromid) 10 mg/ml PBS içerisinde hazırlanarak 0.22 µl'lik filtreden geçirilmiştir.

Dondurma Solüsyonu

Dondurma solüsyonu %90 FBS (Fetal Sığır Serum/ Fetal Bovine Serum) ve %10 DMSO (Dimetil Sülfoksit) olacak şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 3.1. MTT Solüsyonu

Hücre Kültürü PBS Tamponu

8 gr NaCl, 0.2 gr KCl, 1.44 gr Na₂HPO₄ ve 0.24 gr KH₂PO₄ bir litrelik cam şişeye koyularak üzerine bir litre distile su eklenmiştir. Ardından 121°C de 20 dakika otoklavlanmıştır.

3.1.4. Kültür Besiyeleri

RPMI-1640 Besiyeri

RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 besiyerine 50 µg/ml penisilin/streptomisin oranlarında hazırlanarak +4°C’de kullanıma hazır ve steril bir şekilde muhafaza edilmiştir.

Yüksek Glikozlu Dulbecco’nun Modifiye Eagle Medyumu

DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) Yüksek Glikoz besiyerine 50 µg/ml penisilin/streptomisin oranlarında hazırlanarak +4°C’de kullanıma hazır ve steril bir şekilde muhafaza edilmiştir.

Dondurma besiyeri

%80 FBS, %10 RPMI-1640 ve %10 DMSO olacak şekilde hazırlanmıştır.

3.1.5. Hücre Hatları

J774 Fare Makrofaj Hücre Hattı

J774 fare makrofaj hücresi monolayer bir hücre hattıdır. Sitotoksosite çalışmalarında pasajlama sırasında tripsin kullanılmaktadır.



Şekil 3.2. J774 Makrofaj hücreleri (10x)



Şekil 3.3. HT-29 Kolon Kanseri hücreleri (10x)

HT-29 İnsan Kolon Kanseri Hücre Hattı

HT-29, epitelyal morfolojiye sahip bir insan kolorektal adenokarsinom hücre dizisidir. Ayrıca canlılık analizi çalışmalarında da kullanılmaktadır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kızılçık Bitki Ekstraktının Elde Edilmesi

Kızılçık bitkisi alınarak havanda ezilerek ufak hale getirilmiştir. 8 gr kızılçık üzerine 50 ml metanol eklenerek altı gün karanlık ortamda oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Elde edilen özüt whatman kağıdı ile süzülüş ve özütte bulunan metanol çeker ocak ve ısıtıcı kullanılarak buharlaştırılmıştır (Zhang, Lin, & Ye, 2018).



Şekil 3.4. Kızılçık Ekstraktı

3.2.2. Kriyobanktan HT-29 İnsan Kolon Kanseri ve J774 Makrofaj Hücrelerinin Çıkarılması ve Kültürünün Yapılması

Laboratuvarımızdaki kriyobankta bulunan HT-29 ve J774 hücreleri kriyobanktan çıkarılarak 37 °C'de su içerisinde çözündürülmüştür. HT-29 hücreleri için 15 ml'lik falkona üç ml %10 FBS'li DMEM-Yüksek Glikoz besiyeri, J774 makrofaj hücreleri için ise 15 ml'lik falkona üç ml %10 FBS'li RPMI-1640 besiyeri koyulmuştur. Erimesi tamamlanan kriyotüpteki besiyeri yavaş bir şekilde falkona alınmıştır. Beş dakika 1000 rpm'de +4 °C soğutmalı santrifüj cihazında santrifüj yapılmıştır ve üstte kalan süpernatant kısmı atılmıştır. 15'lik falkona HT-29 için bir ml %10 FBS'li DMEM-Yüksek Glikoz besiyeri, J774 makrofaj hücreleri için ise bir ml %10 FBS'li RPMI-1640 besiyeri eklenerek hücrelere pipetaj yapılmıştır. 5 ml %10 FBS'li DMEM-Yüksek Glikoz besiyeri ve 5 ml %10 FBS'li RPMI besiyeri 25 cm²'lik ayrı flasklara eklenmiş daha sonra hücreler 25 cm²'lik flaska ekilmiştir.

Hücreler %5 CO₂'li 37°C'deki etüvde inkübasyona bırakılarak %80-90 konfluente gelince pasajlanmıştır (Lam, Herant, Dembo, & Heinrich, 2009; Martínez-Maqueda, Miralles, & Recio, 2015). HT-29 kolon kanseri hücreleri enzimatik yöntem ile J774 makrofaj hücreleri ise fiziksel yöntemler ile pasajları yapılmıştır. HT-29 kolon kanseri hücreleri flask içinde %80-90 konfluente ulaşınca flaskın içindeki besiyeri dökülmüştür. Flaskın besiyerinden arındırılması için beş ml PBS eklenip hafifçe çalkalandıktan sonra PBS dökülmüştür. Ardından flaska iki ml tripsin-edta eklenerek 3-5 dk %5 CO₂ içeren 37°C'deki inkübatöre hücrelerin kalkması için bırakılmıştır. 3-5 dk sonra hafifçe flask kenarına vurularak hücrelerin tamamen kalkması sağlanmış ardından %10 FBS'li DMEM-Yüksek Glikoz besiyerinden dört ml flaska eklenerek tripsin aktivitesi durdurulmuştur. Flask içindeki medium 15'lik falkona alınarak beş dk 1000 rpm'de +4 °C'deki soğutmalı santrifüj cihazında santrifüj edilmiştir. 75cm²'lik flaslara %10 FBS'li DMEM-Yüksek Glikoz besiyerinden 9 ml besiyeri eklenmiştir. Santrifüjden çıkarılan falkonun süpernatantı atılarak üzerine bir ml %10 FBS'li DMEM-Yüksek Glikoz besiyeri eklenerek hücreler pipet ile karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. 75 cm²'lik flaska hücrelerin ekimi yapılmıştır. J774 makrofaj hücreleri ise flaslara hafif sert vurularak hücreler kaldırılıp sonrasında santrifüj yapılarak 75cm²'lik flaslara alınmıştır (Lam et al., 2009; Martínez-Maqueda et al., 2015).

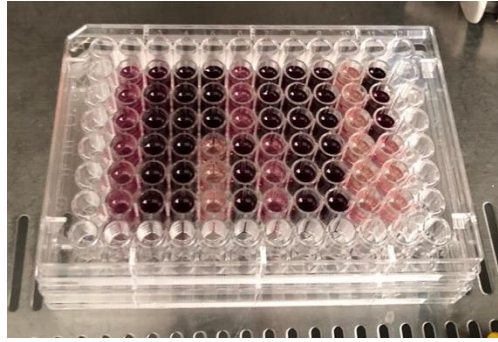
HT-29 İnsan Kolon Kanseri ve J774 Makrofaj Hücrelerinin Kriyoprezervasyonu

Flaska yerleşmiş HT-29 hücreleri tripsin eklenerek kaldırılmıştır. Kaldırılan hücreler beş dk 1000 rpm'de +4 °C'deki soğutmalı santrifüjde santrifüj edilerek süpernatant kısmı dökülmüştür. İvert mikroskop ile hücreler incelendikten sonra, thoma lamında hücre sayımları gerçekleştirilmiştir. %20 FBS içeren DMEM-Yüksek Glikoz besiyeri içerisine mililitre başına 1x10⁵ hücre düşecek şekilde hücreler ekilmiştir. %10 DMSO, %20 FBS içeren DMEM- Yüksek Glikoz besiyeri hücreler üzerine yavaşça damlatılarak besiyeri kriyotüpe alınmıştır. J774 makrofaj hücrelerinde ise RPMI-1640 besiyeri kullanılarak işlemler yapılmıştır. Kriyotüp +4 °C'de bir saat, -20 °C'de iki saat, -40 °C'de ise bir gün bekletilmiştir. Ardından kriyotüp sıvı azot tankına konulmuştur (Martínez-Maqueda et al., 2015).

3.2.3. Canlılık Analizlerinin Yapılması

Elde edilen Kızılcık ekstraktı hem tek başına hem de quercetin kombinasyonları ile farklı glikoz konsantrasyonlarında hücrelerin çoğaltılması ile denenerek MTT yöntemi ile sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Canlılık analizi, 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür kullanılarak belirlenmiştir. 96 kuyulu plakalara kuyu başı 1×10^5 hücre/ml konsantrasyonunda hücre eklenerek MTT analizleri yapılmıştır. Hücreler %5 CO²'li 37°C olan etüvde 48 saat boyunca tutulmuştur. İnkübasyon süresi sonunda kuyulara 10 µl MTT (10 mg/ml) solüsyonu ilave edilmiştir. %5 CO²'li 37°C olan etüvde üç saat inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra kuyulara 100 µl dimetilsülfoksit (DMSO) eklenmiştir. 96'lık plaka oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 30 dakika tutulmuştur. 570 nm dalga boyunda hücrelerin canlılık analizleri belirlenmiştir (van Meerloo, Kaspers, & Cloos, 2011). Bu işlem deney grupları için üç defa tekrarlanıp alınan değerlerin ortalaması alınmıştır. Deneyde kullanılan grupların canlılık analizi hücre canlılığı formülü kullanılarak belirlenip veri grafikleri oluşturulmuştur.

$$\text{Hücre Canlılığı (\%)} = \left(\frac{\text{Örnek absorbanı}}{\text{Kontrol absorbanı}} \right) * 100$$



Şekil 3.5. MTT Analizi

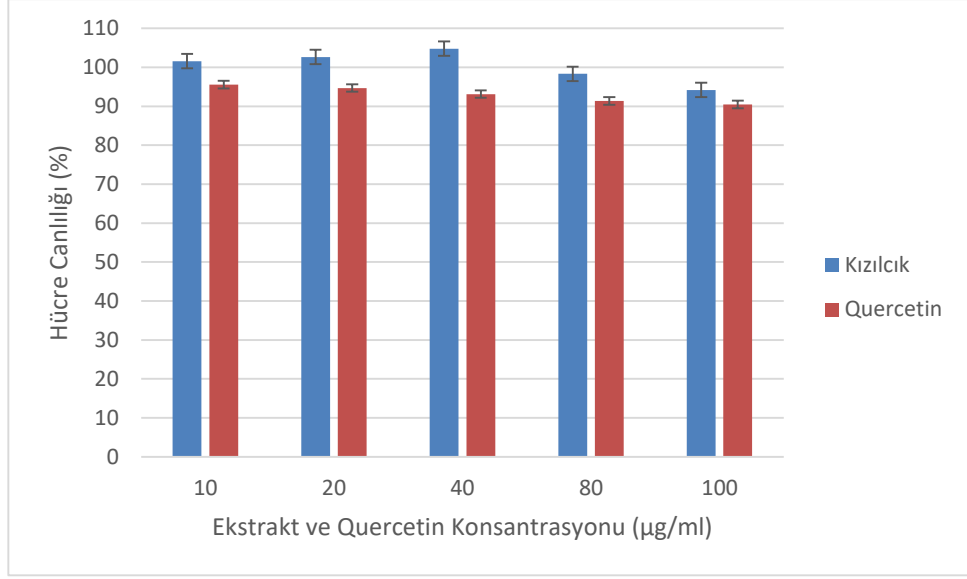
3.2.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi Tek Yönlü ANOVA testi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm SD$) olarak verilmiş ve istatistiksel önemlilik $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

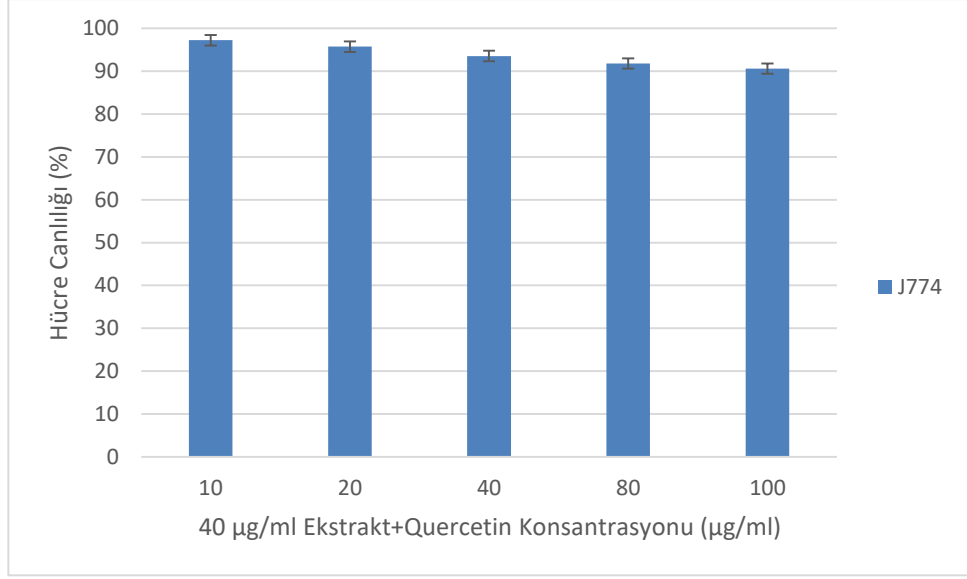
Fenolik asitler, flavonoidler, tanenler, kinonlar, antosiyaninler gibi birçok aktif bileşimin kanser yolaklarını baskıladığı ve kanserin önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (Cragg & Pezzuto, 2016). Yapılan bu çalışmada Kızılcık (*Cornus mas*) bitkisinden maserasyon yöntemi kullanılarak ekstrakt hazırlanmıştır. Hazırlanan ekstraktın kolon kanseri tedavisinde kullanılabilirliğinin belirlenmesi için J774 makrofaj hücre hatları üzerinde sitotoksik etkisi incelenmiştir. Ayrıca ekstraktın ve ekstrakt-quercetin kombinasyonunun HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerindeki öldürme etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada kolon kanseri tedavisinde uygulama potansiyeli en uygun olan ekstrakt-quercetin formülasyonu *in vivo* çalışmalarda kullanılmak üzere belirlenmiştir. En uygun ekstrakt-quercetin formülasyonunu belirlemek için öncelikle en uygun ekstrakt konsantrasyonları belirlenmiş. Belirlenen en uygun ekstrakt konsantrasyonu ile quercetin konsantrasyonları denenmiştir.

Şekillerde gösterilen hücrelerin canlılık yüzdeleri, pozitif kontrol grubunun değeri %100 olarak kabul edildiğinde, diğer gruplarda basit oran hesabı ile elde edilen % değeridir ve canlı hücre oranını belirtmektedir. MTT testi sonuçlarına göre hücre canlılığı 48. saatin sonundaki bütün gruplar arasında % hücre canlılığı üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır.



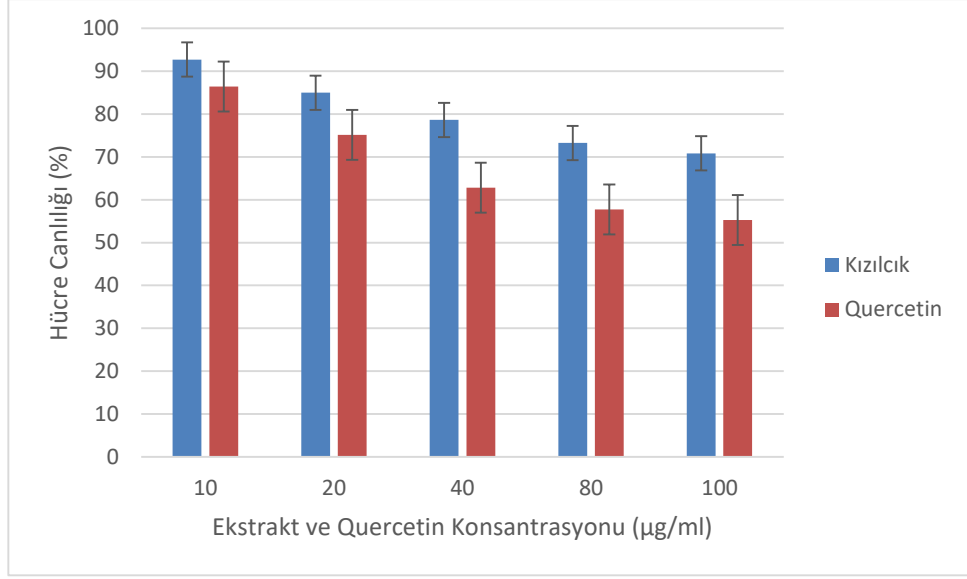
Şekil 4.1. *Cornus mas* ekstraktının ve quercetininin J774 makrofaj hücre hattındaki canlılık analizi

Kızılıcık ekstraktı ile muamele edilen J774 makrofaj hücre hattının sitotoksitelerine bağlı canlılık analizi şekil 6'da gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada kızılıcık ekstraktının en yüksek öldürme etkinliği 100 µg/ml ve 80 µg/ml konsantrasyonda olmaktadır. Fakat bu konsantrasyon J774 makrofaj hücrelerine uygulandığında diğer konsantrasyonlara göre sitotoksik etki gösterdiği için değerlendirilmemiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile tutarlıdır. Kızılıcık ekstraktının 100 µg/ml ve 80 µg/ml'den sonra en yüksek sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda göstermektedir. Kızılıcık ekstraktının 40 µg/ml konsantrasyonda J774 makrofaj hücrelerine muamelesinde %104,81 canlılık tespit edilmiştir. Quercetin'in ise 40 µg/ml konsantrasyonda J774 makrofaj hücrelerine muamelesinde %93,14 canlılık tespit edilmiştir.



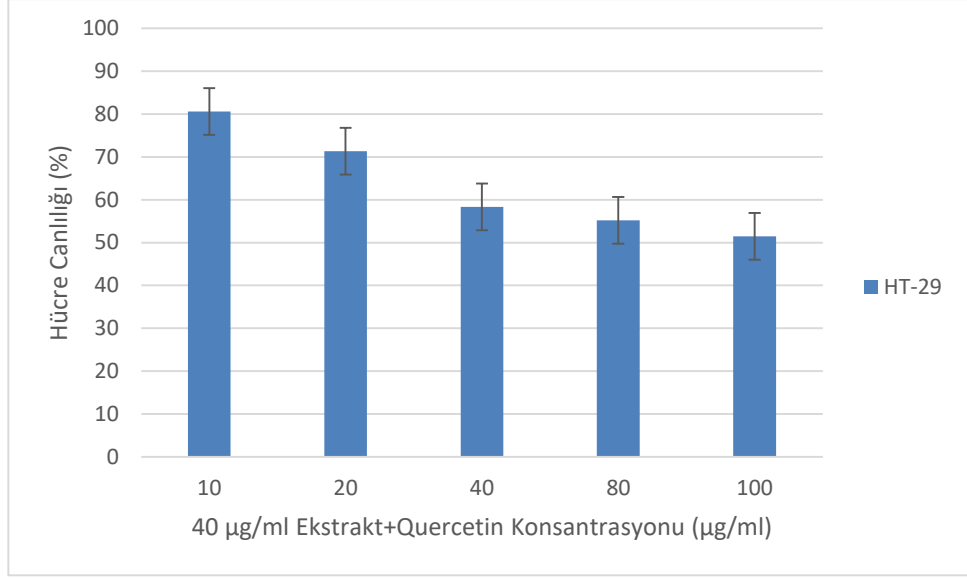
Şekil 4.2. *Cornus mas* ekstrektı ve quercetin kombinasyonunun J774 makrofaj hücre hattındaki canlılık analizi

Yapılan çalışmada kızılçık ekstrektının sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda en yüksek olduğu için quercetin ile kombinasyonlarında bu konsantrasyon ile uygulanmıştır. Kızılçık ekstrektının quercetin ile kombinasyonunun J774 makrofaj hücre kültürü sistemlerinde sitotoksik etkinliği Şekil 7’de gösterilmiştir. Çalışma sonunda 40 µg/ml ekstrekt-40 µg/ml quercetin J774 makrofaj hücrelerine muamelesinde %93,56 canlılık tespit edilmiştir.



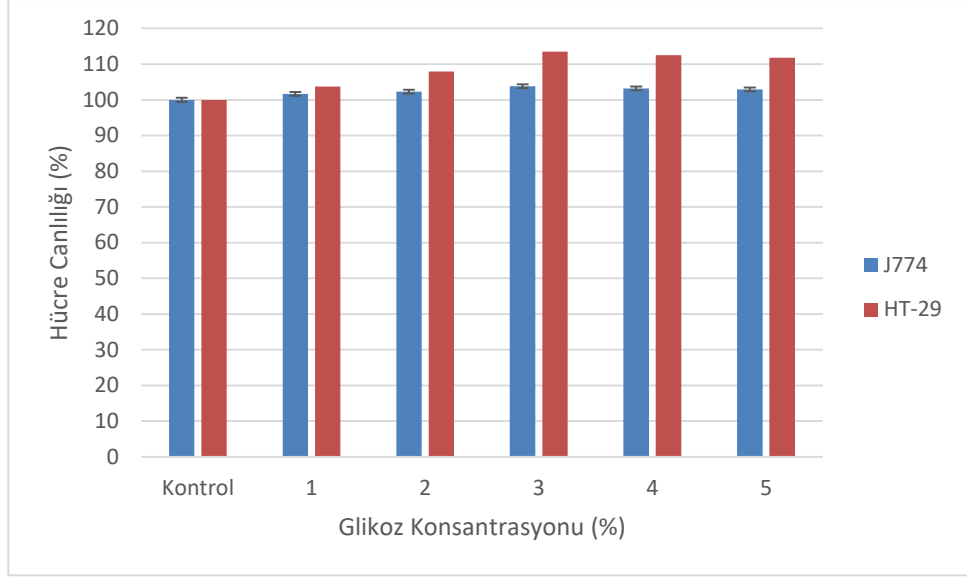
Şekil 4.3. *Cornus mas* ekstraktının ve quercetininin HT-29 kolon kanseri hücre hatlarındaki sitotoksik etkisi

Kızılcık ekstraktı ile muamele edilen HT-29 kolon kanseri hücre hattının sitotoksitelerine bağlı canlılık analizi Şekil 8'de gösterilmiştir. Yapılan çalışmada kıızılcık ekstraktının en yüksek öldürme etkinliği 100 µg/ml ve 80 µg/ml konsantrasyonda olmaktadır. Fakat bu konsantrasyon J774 makrofaj hücrelerine uygulandığında diğer konsantrasyonlara göre sitotoksik etki gösterdiği için değerlendirilmemiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile tutarlıdır. Kızılcık ekstraktının 100 µg/ml ve 80 µg/ml'den sonra en yüksek sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda göstermektedir. Kızılcık ekstraktının 40 µg/ml konsantrasyonda HT-29 kolon kanseri hücrelerine muamelesinde %78,66 canlılık tespit edilmiştir. Quercetin'in ise 40 µg/ml konsantrasyonda HT-29 kolon kanseri hücrelerine muamelesinde %62,85 canlılık tespit edilmiştir.



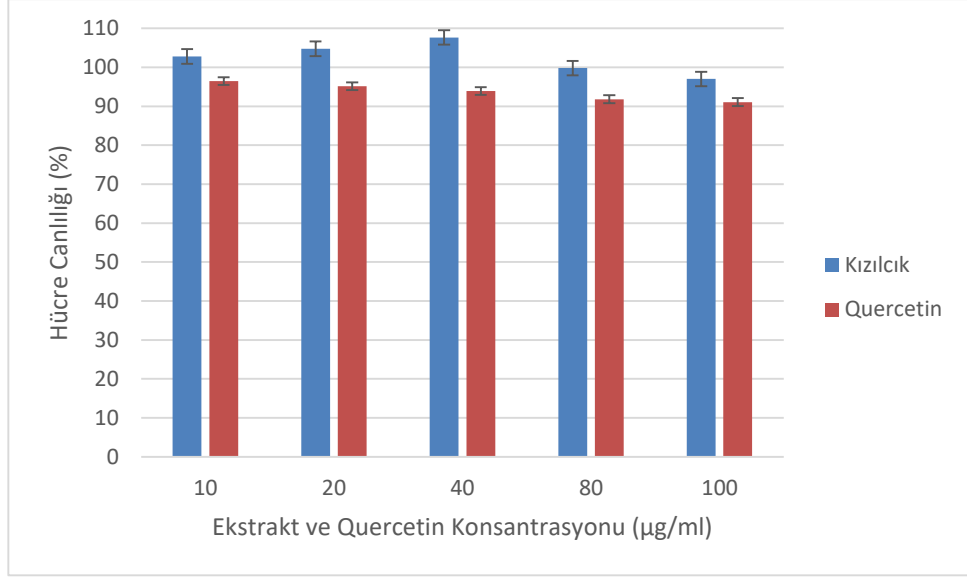
Şekil 4.4. *Cornus mas* ekstraktının ve quercetin kombinasyonunun HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi

Yapılan çalışmada kızılcık ekstraktının sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda en yüksek olduğu için quercetin ile kombinasyonlarında bu konsantrasyon ile uygulanmıştır. Kızılcık ekstraktının quercetin ile kombinasyonun HT-29 kolon kanseri hücre kültürü sistemlerinde sitotoksik etkinliği Şekil 9'da gösterilmiştir. Çalışma sonunda 40 µg/ml ekstrakt-40 µg/ml quercetin HT-29 kolon kanseri hücrelerine muamelesinde %58,36 canlılık tespit edilmiştir.



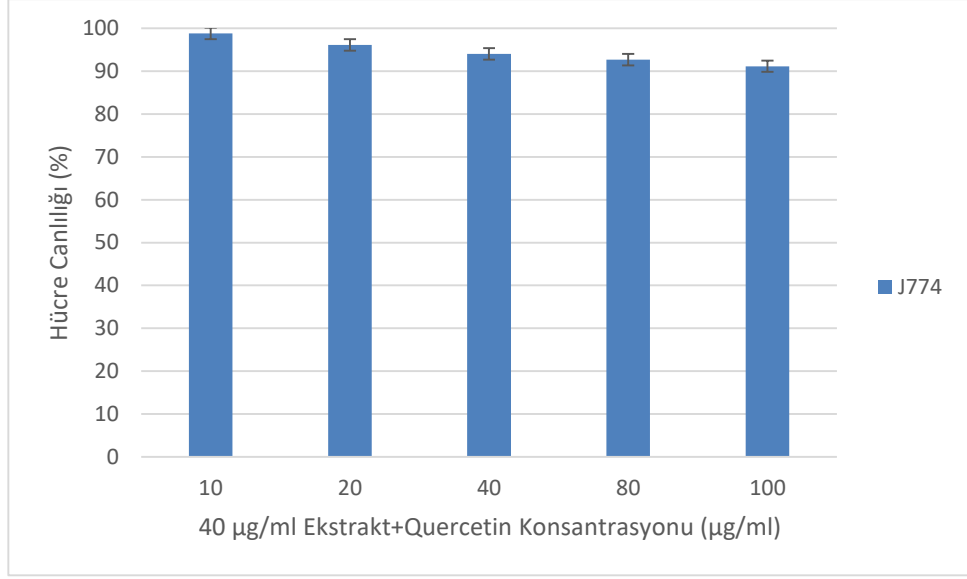
Şekil 4.5. Glikoz konsantrasyonlarının J774 makrofaj ve HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi

Glikoz ile muamele edilen J774 makrofaj ve HT-29 kolon kanseri hücre hatlarının sitotoksitelerine bağlı olarak canlılık analizi Şekil 10'da gösterilmiştir. Yapılan çalışmada %3'lük glikoz konsantrasyonunda en yüksek canlılık tespit edilmiştir. Çalışma sonunda %3'lük glikoz konsantrasyonunda J774 makrofaj hücrelerinde %103,82 canlılık tespit edilirken HT-29 kolon kanseri hücrelerinde ise %113,47 canlılık tespit edilmiştir.



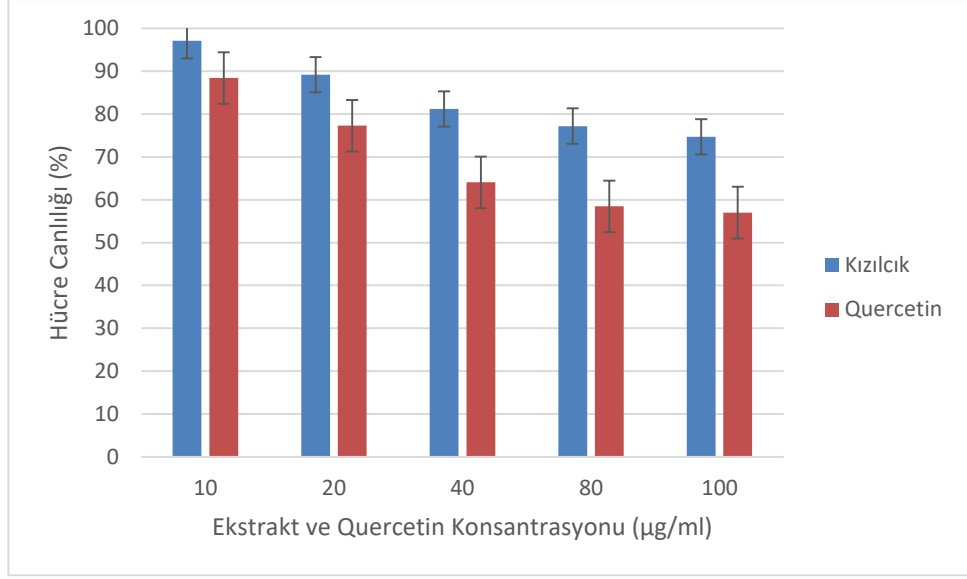
Şekil 4.6. *Cornus mas* ekstraktının ve quercetin'in %3 glikoz konsantrasyonunda J774 makrofaj hücre hattındaki sitotoksik etkisi

Kızılcık ekstraktı ile muamele edilen %3 glikoz konsantrasyonundaki J774 makrofaj hücre hattının sitotoksitelerine bağlı canlılık analizi Şekil 11'de gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada kıızılcık ekstraktının en yüksek öldürme etkinliği 100 µg/ml ve 80 µg/ml konsantrasyonda olmaktadır. Fakat bu konsantrasyon J774 makrofaj hücrelerine uygulandığında diğer konsantrasyonlara göre sitotoksik etki gösterdiği için değerlendirilmemiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile tutarlıdır. Kızılcık ekstraktının 100 µg/ml ve 80 µg/ml'den sonra en yüksek sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda göstermektedir. Kızılcık ekstraktının 40 µg/ml konsantrasyonda %3 glikoz konsantrasyonundaki J774 makrofaj hücrelerine muamelesinde %107,69 canlılık tespit edilmiştir. Quercetin'in ise 40 µg/ml konsantrasyonda %3 glikoz konsantrasyonundaki J774 makrofaj hücrelerine muamelesinde %93,94 canlılık tespit edilmiştir.



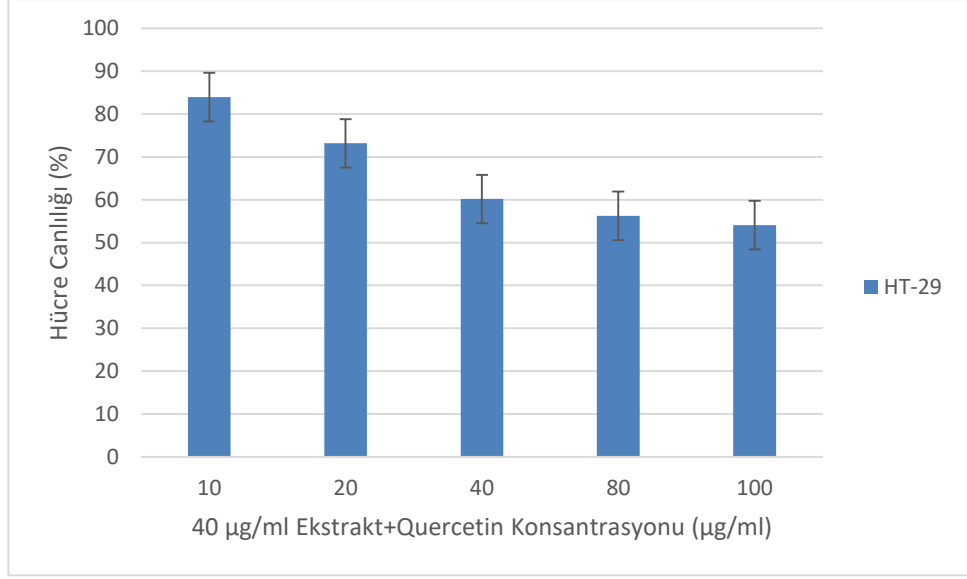
Şekil 4.7. *Cornus mas* ekstraktının ve quercetin kombinasyonunun %3 glikoz konsantrasyonunda J774 makrofaj hücre hattındaki sitotoksik etkisi

Yapılan çalışmada kızılçık ekstraktının sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda en yüksek olduğu için quercetin ile kombinasyonlarında bu konsantrasyon ile uygulanmıştır. Kızılçık ekstraktının quercetin ile kombinasyonun %3 glikoz konsantrasyonunda J774 makrofaj hücre kültürü sistemlerinde sitotoksik etkinliği Şekil 12’de gösterilmiştir. Çalışma sonunda 40 µg/ml ekstrakt-40 µg/ml quercetin %3 glikoz konsantrasyonunda J774 makrofaj hücrelerine muamelesinde %94,03 canlılık tespit edilmiştir.



Şekil 4.8. *Cornus mas* ekstraktının ve quercetin'in %3 glikoz konsantrasyonunda HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi

Kızılcık ekstraktı ile muamele edilen %3 glikoz konsantrasyonundaki HT-29 kolon kanseri hücre hattının sitotoksiklerine bağlı canlılık analizi şekil 13'te gösterilmiştir. Yapılan çalışmada kızılcık ekstraktının en yüksek öldürme etkinliği 100 µg/ml ve 80 µg/ml konsantrasyonda olmaktadır. Fakat bu konsantrasyon J774 makrofaj hücrelerine uygulandığında diğer konsantrasyonlara göre sitotoksik etki gösterdiği için değerlendirilmemiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile tutarlıdır. Kızılcık ekstraktının 100 µg/ml ve 80 µg/ml'den sonra en yüksek sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda göstermektedir. Kızılcık ekstraktının 40 µg/ml konsantrasyonda %3 glikoz konsantrasyonundaki HT-29 kolon kanseri hücrelerine muamelesinde %81,19 canlılık tespit edilmiştir. Quercetin'in ise 40 µg/ml konsantrasyonda %3 glikoz konsantrasyonundaki HT-29 kolon kanseri hücrelerine muamelesinde %64,08 canlılık tespit edilmiştir.



Şekil 4.9. *Cornus mas* ekstraktının ve quercetin kombinasyonunun %3 glikoz konsantrasyonunda HT-29 kolon kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkisi

Yapılan çalışmada kızılcık ekstraktının sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonda en yüksek olduğu için quercetin ile kombinasyonlarında bu konsantrasyon ile uygulanmıştır. Kızılcık ekstraktının quercetin ile kombinasyonun %3 glikoz konsantrasyonunda HT-29 kolon kanseri hücre kültürü sistemlerinde sitotoksik etkinliği Şekil 14'te gösterilmiştir. Çalışma sonunda 40 µg/ml ekstrakt-40 µg/ml quercetin %3 glikoz konsantrasyonunda HT-29 kolon kanseri hücrelerine muamelesinde %60,18 canlılık tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Birçok kanser çeşidi olmakla birlikte kolon kanseri en tehlikeli kanser çeşitlerinden bir tanesidir. Aynı zamanda kolon kanseri sebebiyle ölüm oranları da yüksektir. Kolon kanserinin erken tanısı ve tedavi yaklaşımları hastalığın seyrinde büyük önem taşımaktadır. Kolon kanseri tedavisinde hormonoterapi, kemoterapi ve radyoterapi, cerrahi tedavi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemler istenildiği oranlarda kolon kanserinde etkili olamamaktadır. Aynı zamanda bu yöntemler normal hücrelerin ölümü ile de sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı kolon kanserinde yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir (Roy & Saikia, 2016).

Fitoterapi yaklaşımları çok eski zamanlardan beridir birçok hastalık için kullanılmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar, yara iyileştirmeleri vb. amaçlar için birçok bitki bazlı tedaviler kullanılmıştır. Son yıllarda ise kanser tedavilerinde geleneksel yöntemler de ön plana çıkarak kullanılmaya başlanmıştır. Fitoterapi yaklaşımlarında kakule, zerdeçal, kudret narı gibi birçok bitki kanser tedavilerinde kullanılmakta ve kanserin engellenmesi ve önlenmesinde olumlu sonuçlar vermektedir. Bitkilerde bulunan sekonder metabolitler, flavonoidler, kinonlar gibi bileşenler kanser tedavilerinde etkili olmaktadır. Bitkisel tedavi yaklaşımlarının hem kanser hücrelerini öldürme etkisinin olması hem de toksik etkinlik göstermemesi günümüzde kanser tedavilerinde ön plana çıkmaktadır. Geleneksel tıpta kullanılan bitkiler, aktif antikanser ajanlarının tanımlanmasına yol açmıştır (Olaku & White, 2011). Apoptozun indüksiyonu, sitotoksik antitümör ajanların en önemli belirteçlerinden biridir. Bitkiler de dahil olmak üzere kanser hücrelerinde çeşitli mekanizmalar yoluyla kanser hücrelerinde bloke edilen apoptotik yollar indüklenebilmektedir. Çok sayıda araştırma, kanser hastalarının yaygın olarak bitkisel ürünler kullandığı bildirilmiştir. Vinca alkaloidleri, podofilotoksin, kamptotesinler, bitki kaynaklı antikanser ajanlar olarak klinikte kullanılmaktadır (Safarzadeh, Sandoghchian Shotorbani, & Baradaran, 2014). Kolon kanserinde fitoterapi yaklaşımlarını araştırmak üzere yapılan çalışmada ağırlıklı olarak bitki köklerinden elde edilen baicalin bileşiğinin, başta HCT-116 insan kolon kanseri hücreleri olmak üzere tümör hücreleri üzerinde yüksek bir anti-proliferatif etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Astragalus'tan elde edilen saponin bileşiğinin kolon kanseri hücrelerinde apoptoza neden olduğu ve tümör gelişimini

inhibe ettiği gösterilmiştir. *Curcuma longa* bitkisinden elde edilen kurkuminin insan kolon kanseri hücresinin hayatta kalma ve çoğalma kapasitesini büyük ölçüde baskıladığını bulunmuştur. Halocynthiaanthin, krioptoksantin, zeaksantin, ksantofil ve astaksantin dahil olmak üzere fitokimyasal metabolitler kolon kanserini tedavi etmek için denenmektedir (Islam et al., 2022).

Fakat bitki ekstraktı kullanılarak yapılan çalışmalarda kanser hücrelerini öldürme etkinliği gösterse de istenilen yüzdelerde değildir. Bundan dolayı kanser tedavilerinde kombine tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Birçok bitki ekstraktı kombine edilerek kanser hücrelerine uygulanmaktadır. Aynı zamanda bitki ekstraktları ile kanser ilaçları kombine edilerek yapılan çalışmalar da mevcuttur. Kolon kanserinde de birçok bitki ekstraktı kullanılarak kanserin gelişiminin engellenmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada *Citri Reticulatae Pericarpium-Reynoutria japonica* Houtt. bitki çifti, meme kanseri karaciğer metastazını etkili bir şekilde azaltabildiği belirlenmiştir (Wang et al., 2023). Resveratrolün barasertib gibi bazı hedefe yönelik ilaçlarla kombine edilmesinin, normal lenfositleri etkilemeden lösemik hücrelerde ROS üretimini ve apoptozu sinerjistik olarak arttırdığı belirlenmiştir. Resveratrol, kolon kanseri hücrelerinde sisplatin veya oksaliplatin ile tedavide kombine kullanımında tek başına kullanımına kıyasla hücrelerde anti-tümör aktivitesini arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Quercetin ise akciğer kanseri hücrelerinin sisplatine yanıtını iyileştirmiştir (Torrens-Mas & Roca, 2020).

Kolon kanserinde kurkumin, üzüm, soya fasulyesi, yeşil çay, sarımsak, zeytin denenmiş etkili sonuçlar alınmiş olsa da yeterli öldürücülük olmamaktadır. Kızılıçık bitkisinde bulunan sekonder metabolitlerden dolayı kolon kanserinde etkili sonuçlar verebileceği düşünölmüştür. Yapılan çalışmada kızılıçık bitkisi HT-29 kolon kanseri hücrelerinde ve J774 makrofaj hücrelerinde sitotoksik etkileri incelenmiştir. Yapılan alışmada HT-29 kolon kanseri hücre hattında %78,66 canlılık tespit edilmiştir. J774 makrofaj hücre hattında ise %104,81 canlılık belirlenmiştir. Bu veriler ışıkında kızılıçık bitki ekstraktının kolon kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olduğu, doğal immün sistem hücreleri üzerinde ise sitotoksik etkinlik göstermemekle birlikte

makrofaj hücre sayısını da arttırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle kızılıçık bitkisinin tek kanserde değil vücuda girebilecek zararlı mikroorganizmalara karşı da destek sağlayacağı belirtilebilir.

Yapılan bu çalışmada ayrıca quercetin de kullanılmıştır. Quercetin, çeşitli meyve ve sebzelerden elde edilen bir flavonoiddir. Quercetin'in özellikle kolonun korunması için antioksidan, antikanser ve antibakteriyel aktiviteler dahil olmak üzere pek çok yararlı etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Birçok *in vitro* ve *in vivo* deney, quercetin'in çeşitli mekanizmalar yoluyla kolorektal kanser üzerinde inhibitör etkiler gösterdiği sonucuna ulaşmıştır (Li, Hu, Jin, & Wu, 2024).

Yapılan çalışmada quercetin HT-29 kolon kanseri hücrelerindeki ve J774 makrofaj hücrelerindeki sitotoksiteleri incelenmiştir. Yapılan çalışmada HT-29 kolon kanseri hücre hattında %62,85 canlılık tespit edilmiştir. J774 makrofaj hücre hattında ise %93,14 canlılık belirlenmiştir. Bu veriler ışığında kızılçık bitki ekstraktının kolon kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olduğu, doğal immün sistem hücreleri üzerinde ise düşük oranda sitotoksik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.

Birçok *in vitro* ve *in vivo* deney, quercetin'in çeşitli mekanizmalar yoluyla kolorektal kanser üzerinde inhibitör etkiler gösterdiği sonucuna ulaşmıştır. Yapılan bir başka çalışmada MCF-7 hücre hattında quercetin'in 10, 50, 100, 150 ve 175 µM farklı dozları uygulanıp etkisi değerlendirildiğinde, hücreleri doza bağlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, bu çalışmanın verileri quercetin'in kolon kanseri hücrelerinde artan doza bağlı bir şekilde sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Baran, Göktepe, Önder, Gonen, & Yay, 2022).

Yapılan çalışmada kızılçık ekstraktı ve quercetin kombine edilerek de HT-29 kolon kanseri hücrelerinde ve J774 makrofaj hücrelerindeki sitotoksik etkinlikleri incelenmiştir. HT-29 kolon kanseri hücre hattında %58,36 canlılık tespit edilmiştir. J774 makrofaj hücre hattında ise %93,56 canlılık belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında kızılçık ekstraktının HT-29 kolon kanseri hücreleri üzerinde quercetin'in sitotoksik etkinliğini arttırdığı belirlenmiştir. J774 makrofaj hücreleri üzerinde ise quercetin'in öldürme oranını azaltmıştır. Bu verilere dayanarak kızılçık ekstraktının doğal immün sistem hücrelerinde olumlu etkisinin olduğu söylenebilir.

Glikoz hücrelerin temel besin kaynağıdır. Hücreler glikoz sayesinde enerji metabolizmasını aktifleştirerek yaşamsal fonksiyonlarını ve üreme döngülerini gerçekleştirebilir. Kanser hücreleri için de glikoz bileşiği çok önemlidir. Kanser hücreleri sınırsız bir bölünme gösterebildiği için normal hücrelere nazaran daha fazla glikoza ihtiyaç duymaktadır. Bundan dolayı yüksek miktarda glikoz tüketimi

gerçekleşen insanlarda da kullanılan etken maddelerin etkinliği birbirinden farklı olmaktadır. Kanser hücreleri glikoza daha fazla ihtiyaç duyduğu için glikoz tüketimi arttırıldığında kanser hücrelerinin gelişiminde pozitif bir etkinlik göstermektedir. Yapılan çalışmada hücrelerin besiyerlerine glikoz eklenerek yüksek glikoz tüketimindeki kanser hücrelerinin ve doğal immün sistem hücrelerinin etkinliklerine de bakılmıştır. Aynı zamanda kızılcık ve quercetin bu hücreler üzerindeki sitotoksik aktiviteleri de incelenmiştir.

Yapılan çalışmada glikoz uygulanan HT-29 hücrelerinde kontrol gruplarına göre %13,47 artış meydana gelmiştir. Doğal immün sistem hücresi olan J774 makrofajlarda ise % 3,82 lik bir artış oluşmuştur. Bu bilgiler ışığında glikozun kanser hücrelerinin çoğalmasındaki etkinliğinin doğal immün sistem hücrelerine göre 4 kat fazla olduğu belirtilebilir.

Yapılan çalışmada kızılcık bitkisinin ek olarak eklenen %3'lük glikoz konsantrasyonundaki HT-29 kolon kanseri hücrelerinde ve J774 makrofaj hücrelerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmada HT-29 kolon kanseri hücre hattında %81,19 canlılık tespit edilmiştir. J774 makrofaj hücre hattında ise %107,69 canlılık belirlenmiştir. Bu veriler ışığında kızılcık bitki ekstraktının kolon kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olduğu, doğal immün sistem hücreleri üzerinde ise sitotoksik etkinlik göstermemekle birlikte makrofaj hücre sayısını da arttırdığı belirlenmiştir. Fakat besiyerlerine glikoz eklenmesi ile kanser hücrelerinde kızılcık bitkisinin öldürme etkinliği azalmıştır. J774 makrofaj hücreleri üzerinde ise çoğaltma etkinliği artmıştır. Yapılan çalışmada ayrıca quercetin de kullanılmıştır.

Yapılan bu çalışmada quercetin ek olarak eklenen %3'lük glikoz konsantrasyonundaki HT-29 kolon kanseri hücrelerindeki ve J774 makrofaj hücrelerindeki sitotoksiteleri incelenmiştir. Yapılan çalışmada HT-29 kolon kanseri hücre hattında %64,08 canlılık tespit edilmiştir. J774 makrofaj hücre hattında ise %93,94 canlılık belirlenmiştir. Bu veriler ışığında besiyerlerine glikoz eklenmesi ile kanser hücrelerinde quercetin öldürme etkinliği az da olsa azalmıştır. J774 makrofaj hücreleri üzerinde ise çoğaltma etkinliği artmıştır.

Yapılan çalışmada kızılcık ekstraktı ve quercetin kombine edilerek de ek olarak eklenen %3'lük glikoz konsantrasyonundaki HT-29 kolon kanseri hücrelerinde ve J774 makrofaj hücrelerindeki sitotoksik etkinlikleri incelenmiştir. HT-29 kolon

kanseri hücre hattında %60,18 canlılık tespit edilmiştir. J774 makrofaj hücre hattında ise %94,03 canlılık belirlenmiştir. Bu veriler ışığında besiyerlerine glikoz eklenmesi ile kanser hücrelerinde kombine tedavinin öldürme etkinliği az da olsa azalmıştır. J774 makrofaj hücreleri üzerinde ise çoğaltma etkinliği artmıştır.

Yapılan bir başka çalışmada kızılçık meyve ekstraktlarının, meme kanseri hücreleri seyreltme oranına bağlı olarak sitotoksik etkinin arttığı belirlenmiştir ancak kanserli olmayan hücrelerin canlılığı üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Kızılçık meyvesinin antitümör etkisini araştıran bir çalışmada ise kızılçık ekstraktının in vitro ortamda kanser proliferasyonu güçlü olarak inhibe ettiği bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak, bu çalışmanın verileri kızılçık meyvesi ekstraktının kolon kanseri hücrelerinde artan doza bağlı bir şekilde sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Uslu, 2022).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada kıvılcık bitkisinin ve quercetin HT-29 kolon kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerinin olduğu belirlenmiştir. J774 makrofaj hücreleri üzerinde ise kıvılcık bitkisinin sitotoksik etkisinin olmadığı, quercetin düşük oranda olduğu belirlenmiştir. HT-29 hücre hattı üzerinde öldürme etkinliklerini arttırmak için kıvılcık ve quercetin kombine edilerek hücrelerde denenmiştir. Yapılan çalışmada HT-29 hücreleri üzerinde yüksek oranda sitotoksik etkinlikleri olduğu, J774 hücreleri üzerinde ise kıvılcık bitkisi ile kullanımı nedeniyle quercetin çok daha düşük sitotoksik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada ayrıca glikozun kolon kanseri üzerindeki etkinlikleri de incelenmiştir. Çalışmada hem HT-29 kolon kanseri hücreleri hem de J774 makrofaj hücreleri glikoz varlığında canlılık oranlarını arttırmışlardır. Bu bilgiler literatür ile tutarlıdır.

Kanser hücreleri yüksek glikoz varlığında daha hızlı bölünme göstermektedir. Yapılan çalışmada yüksek glikoz varlığında kıvılcık ekstraktının ve quercetin de HT-29 kolon kanseri ve J774 makrofaj hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinlikleri de incelenmiştir. Glikoz varlığında kıvılcık ekstraktı ve quercetin HT-29 hücreleri üzerinde sitotoksik etkinlik gösterse de bu etkinlik glikoz olmadığı durumdakine nazaran düşüktür. Bunun nedeni HT-29 kolon kanseri hücrelerinin glikoz varlığında daha hızlı çoğalma göstererek hücre oranlarını arttırmalarıdır. J774 makrofaj hücre hatlarında ise glikoz varlığında çoğalma aktiviteleri artmış ve kıvılcık ekstraktı ile muamesinde doğal immün sistem elemanlarının çoğalması desteklenmiştir. Quercetin normal makrofaj hücreler ile muamesinde düşük sitotoksikite göstermesine rağmen glikoz varlığında daha düşük oranda J774 makrofaj hücrelerini öldürdüğü belirlenmiştir.

Bu bilgiler ışığında kıvılcık, quercetin ve bunların kombinasyonlarının HT-29 hücreleri üzerinde etkili olduğu ve kıvılcık ekstraktının genel olarak J774 hücrelerinde sitotoksik etkinlik oluşturmadığı belirlenmiştir. Fakat glikoz varlığında kıvılcık, quercetin ve bunların kombinasyonlarının glikoz yokluğundaki duruma göre HT-29 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinliğinin düştüğü belirlenmiştir. Bu sebeple kanser hastalarının glikoz alımlarına dikkat etmesi gerekmektedir. Tedavi aşamalarındaki beslenme şartları ve durumları hastanın iyileşme süreçlerinde çok etkili olduğu

düşünülmektedir. Glikoz kontrolü ile kanser tedavisinin birleştirilmesi, hastaların kanser tedavisine yanıtını optimize edip klinik sonuçları iyileştirebileceği düşünülmektedir. Kansere karşı etkin tedavi geliştirilmesi oldukça önemlidir. Birçok tedavi yaklaşımı olmakla birlikte kansere karşı hala tedaviler istenilen sonuçları vermediği için kanseri engellemede etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu bilinen bir gerçektir. Şu anda kanseri kesin olarak engellenmesini sağlayan bir tedavi yaklaşımı bulunmamakla birlikte dünya çapında umut verici sonuçlar veren çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmeye devam etmektedir. Bununla birlikte bu yöntemlerin başında fitoterapi yaklaşımları gelmektedir.

Özelikle ülkemizde de her geçen yıl kolon kanseri vakaları artmaktadır. Artan kanser vakalarına karşı fitoterapi yaklaşımları ciddi bir umut ışığı olacağı düşünülmektedir. Yapılan çalışmada kıvılcık ekstraktının kolon kanserine karşı etkinliği gösterilmiştir. Aynı zamanda quercetin ilacı kombinasyonu ile de ciddi oranlarda kolon kanseri hücrelerinde öldürücülük sağlamıştır. Geliştirdiğimiz tedavi kombinasyonunun önce *in vivo* analizlerinin yapılması ve daha sonra büyük ölçekte üretiminin gerçekleştirilmesine yönelik çalışmaların başlatılması önerilmektedir. Aynı zamanda kıvılcık ekstraktı ile farklı kanser ilaçların kombinasyonunun yapılması ve hem kolon kanserinde hem de diğer kanserlerde kullanılması da önerilmektedir.

I. KAYNAKÇA

Abbott, M., & Ustoyev, Y. (2019, October). Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 35, No. 5, p. 150923). WB Saunders.

Abubakar, A. R., & Haque, M. 2020. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(1), 1–10.

Ahmed, M. (2020). Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Res.*, 1–10.

Aiello, P., Sharghi, M., Mansourkhani, S. M., Ardekan, A. P., Jouybari, L., Daraei, N., . . . Kooti, W. (2019). Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Colon Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(1), 2075614. doi:<https://doi.org/10.1155/2019/2075614>

Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., . . . Arnold, D. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 31(10), 1291-1305. doi:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>

Bahmani, M., Shirzad, H., Shahinfard, N., Sheivandi, L., & Rafieian-kopaei, M. (2017). Cancer Phytotherapy: Recent Views on the Role of Antioxidant and Angiogenesis Activities. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22. doi:10.1177/2156587215625157

Baidoun, F., Elshiw, K., Elkerai, Y., Merjaneh, Z., Khoudari, G., Sarmini, M. T., . . . Saad, A. (2021). Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*, 22(9), 998-1009. doi:10.2174/1389450121999201117115717

Baran, M., Göktepe, Ö., Önder, G. Ö., Gonen, Z. B., & Yay, A. (2022). Kuersetinin İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *Ahi Evran Medical Journal*, 6(3), 261-269.

Baraniskin, A., Buchberger, B., Pox, C., Graeven, U., Holch, J. W., Schmiegel, W., & Heinemann, V. (2019). Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 106, 37-44. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.009>

Bayram, H. M., & Arda Ozturkcan, S. (2020). Bioactive components and biological properties of cornelian cherry (*Cornus mas* L.): A comprehensive review. *Journal of Functional Foods*, 75, 104252. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104252>

Bonfiglio, R., Sisto, R., Casciardi, S., Palumbo, V., Scioli, M. P., Giacobbi, E., Scimeca, M. (2023). Aluminium bioaccumulation in colon cancer, impinging on epithelial-mesenchymal-transition and cell death. *Science of The Total Environment*.

Comşa, Ş., Cîmpean, A. M., & Raica, M. 2015. The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research. *Anticancer Res*, 35(6), 3147-3154.

Cragg, G. M., & Pezzuto, J. M. (2016). Natural Products as a Vital Source for the Discovery of Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventive Agents. *Med Princ Pract*, 25 Suppl 2(Suppl 2), 41-59. doi:10.1159/000443404

Deepika, & Maurya, P. K. (2022). Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*, 27(8). doi:10.3390/molecules27082498

Di Petrillo, A., Orrù, G., Fais, A., & Fantini, M. C. (2022). Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 36(1), 266-278. doi:<https://doi.org/10.1002/ptr.7309>

Drago, L. (2019). Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms*, 7(3). doi:10.3390/microorganisms7030066

Fadaka, A., Ajiboye, B., Ojo, O., Adewale, O., Olayide, I., & Emuowhochere, R. (2017). Biology of glucose metabolism in cancer cells. *Journal of Oncological Sciences*, 3(2), 45-51.

Garrett, W. S. (2019). The gut microbiota and colon cancer. *Science*, 364(6446), 1133-1135. doi:10.1126/science.aaw2367

Ghanavat, M., Shahrouzian, M., Zayeri, Z. D., Banihashemi, S., Kazemi, S. M., & Saki, N. (2021). Digging deeper through glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis. *Life Sciences*.

Gibellini, L., & Moro, L. (2021). Programmed cell death in health and disease. *Cells*, 10(7), 1765.

Gupta, R., Bhatt, L. K., Johnston, T. P., & Prabhavalkar, K. S. (2019). Colon cancer stem cells: Potential target for the treatment of colorectal cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 20(8), 1068-1082. doi:10.1080/15384047.2019.1599660

Hosseinpour-Jaghdani, F., Shomali, T., Gholipour-Shahraki, S., Rahimi-Madiseh, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2017). *Cornus mas*: a review on traditional uses and pharmacological properties. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 14(3). doi:10.1515/jcim-2016-0137

Huerta, S., Goulet, E., & Livingston, E. (2006). Colon cancer and apoptosis. *The American Journal of Surgery*, 517-526.

Islam, M. R., Akash, S., Rahman, M. M., Nowrin, F. T., Akter, T., Shohag, S., . . . Simal-Gandara, J. (2022). Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. *Chemico-Biological Interactions*, 368, 110170. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110170>

Jahanafrooz, Z., Mosafer, J., Akbari, M., Hashemzaei, M., Mokhtarzadeh, A., & Baradaran, B. (2020). Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment. *Journal of Cellular Physiology*, 235(5), 4153-4166. doi:<https://doi.org/10.1002/jcp.29337>

Jia, S.-N., Han, Y.-B., Yang, R., & Yang, Z.-C. (2022). Chemokines in colon cancer progression. *Seminars in Cancer Biology*, 400-407.

Johdi, N. A., & Sukor, N. F. (2020). Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Frontiers in Immunology*.

Karimi, A., Naeini, F., Asghari Azar, V., Hasanzadeh, M., Ostadrahimi, A., Niazkar, H. R., . . . Tutunchi, H. (2021). A comprehensive systematic review of the therapeutic effects and mechanisms of action of quercetin in sepsis. *Phytomedicine*, 86, 153567. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153567>

Karpisheh, V., Nikkhoo, A., Hojjat-Farsangi, M., Namdar, A., Azizi, G., Ghalamfarsa, G., Jadidi-Niaragh, F. (2019). Prostaglandin E2 as a potent therapeutic target for treatment of colon cancer. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*.

Katsaounou, K., Nicolaou, E., Vogazianos, P., Brown, C., Stavrou, M., Teloni, S., . . . Apidianakis, Y. (2022). Colon Cancer: From Epidemiology to Prevention. *Metabolites*, 12(6).

Khan, F. A., Albalawi, R., & Pottou, F. H. (2022). Trends in targeted delivery of nanomaterials in colon cancer diagnosis and treatment. *Medicinal Research Reviews*, 42(1), 227-258. doi:<https://doi.org/10.1002/med.21809>

Lam, J., Herant, M., Dembo, M., & Heinrich, V. (2009). Baseline mechanical characterization of J774 macrophages. *Biophys J*, 96(1), 248-254. doi:10.1529/biophysj.108.139154

Lewandowski, Ł., Bednarz-Misa, I., Kucharska, A. Z., Kubiak, A., Kasprzyk, P., Sozański, T., . . . Krzystek-Korpacka, M. (2022). Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.) Extracts Exert Cytotoxicity in Two Selected Melanoma Cell Lines—A Factorial Analysis of Time-Dependent Alterations in Values Obtained with SRB and MTT Assays. *Molecules*, 27(13). doi:10.3390/molecules27134193

Liao, A.-M., Cai, B., Huang, J.-H., Hui, M., Lee, K.-K., Lee, K., & Chun, C. (2021). Synthesis, anticancer activity and potential application of diosgenin modified cancer chemotherapeutic agent cytarabine. *Food and Chemical Toxicology*.

Li, S.-F., Hu, T.-G., Jin, Y.-B., & Wu, H. (2024). Fabrication and characterization of shellac nanofibers with colon-targeted delivery of quercetin and its anticancer activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 265, 130789.

Liu, D. (2017). *Tumors and Cancers: Endocrine Glands–Blood–Marrow–Lymph*. CRC Press.

Malki, A., ElRuz, R., Gupta, I., Allouch, A., Vranic, S., & Al Moustafa, A.-E. (2021). Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *International Journal of Molecular Sciences*, 130.

Martínez-Maqueda, D., Miralles, B., & Recio, I. (2015). HT29 Cell Line. In K. Verhoeckx, P. Cotter, I. López-Expósito, C. Kleiveland, T. Lea, A. Mackie, T. Requena, D. Swiatecka, & H. Wichers (Eds.), *The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models* (pp. 113-124). Cham (CH): Springer Copyright 2015, The Author(s).

Ning, J.-y., Ma, B., Huang, J.-y., Han, L., Shao, Y.-h., & Wang, F.y. (2023). Integrated Network Pharmacology and Metabolomics Reveal the Action Mechanisms of Vincristine Combined with Celastrol Against Colon Cancer. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.

Olaku, O., & White, J. D. (2011). Herbal therapy use by cancer patients: A literature review on case reports. *European Journal of Cancer*, 47(4), 508-514.

Pacal, I., Karaboga, D., Basturk, A., Akay, B., & Nalbantoglu, U. (2020). A comprehensive review of deep learning in colon cancer. *Computers in Biology and Medicine*, 126, 104003. doi:<https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104003>

Pandruvada, S., Kessler, R., & Thai, A. (2023). Head and neck cancer treatment in the era of molecular medicine. *Advances in Cancer Research*, 160, 205-252.

Pliszka, M., & Szablewski, L. (2021). Glucose Transporters as a Target for Anticancer Therapy. *Cancers*, 13(16). doi:10.3390/cancers13164184

Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*, 14(2), 89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072

Roth, M. T., & Eng, C. (2020). Neoadjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *Cancers*, 12(9). doi:10.3390/cancers12092368

Roy, P., & Saikia, B. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*, 441-442.

Safarzadeh, E., Sandoghchian Shotorbani, S., & Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Adv Pharm Bull*, 4(Suppl 1), 421-427.

Sreepriya, M., Sumalatha, K., & Soumyakrishnan, S. (2022). The Triad of Estrogen, Estrogen Receptors, and Colon Cancer. *Colon Cancer Diagnosis and Therapy* Vol. 3, 41-67.

Stein, A., & Folprecht, G. (2018). Immunotherapy of Colon Cancer. *Oncol Res Treat*, 41(5), 282-285. doi:10.1159/000488918

Sochor, J., Jurikova, T., Ercisli, S., Mlcek, J., Baron, M., Balla, S., . . . Necas, T. (2014). Characterization of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) genotypes - genetic resources for food production in Czech Republic. *Genetika*, 46, 915-924. doi:10.2298/GENSR1403915S

Supabphol, S., Seubwai, W., Wongkham, S., & Saengboonmee, C. (2021). High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *Journal of Molecular Medicine*, 99(9), 1175-1193. doi:10.1007/s00109-021-02096-w

Szczepaniak, O. M., Kobus-Cisowska, J., Kusek, W., & Przeor, M. (2019). Functional properties of Cornelian cherry (*Cornus mas* L.): a comprehensive review. *European Food Research and Technology*, 245(10), 2071-2087. doi:10.1007/s00217-019-03313-0

Taha, H., Arthur, A., & Maino Vieytes, C. (2019). Carbohydrate Nutrition and the Risk of Cancer. *Current Nutrition Reports*, 230-239.

Tanwar, A. K., Dhiman, N., Kumar, A., & Jaitak, V. (2021). Engagement of phytoestrogens in breast cancer suppression: Structural classification and mechanistic approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 213, 113037.

Telang, N. (2022). Drug-Resistant Stem Cells: Novel Approach for Colon Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5). doi:10.3390/ijms23052519

Torrens-Mas, M., & Roca, P. (2020). Phytoestrogens for Cancer Prevention and Treatment. *Biology*, 427.

Uslu, B. (2022). Berberin (*Berberis Vulgaris*) ve Kızılcık (*Cornus Mas* L.) Ekstraktlarının Meme Kanseri Hücre Hattı Üzerine Etkisinin Proliferasyon Yönünden Değerlendirilmesi (Master's thesis, Marmara Üniversitesi).

Uslu, B., Yaman, M., Özdemir Sancı, T., Güngörmüş, M., Köprü Ç, Z., & Güneş, F. E. (2023). Acetone extracts of *Berberis vulgaris* and *Cornus mas* L. induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Turk J Med Sci*, 53(5), 1476-1488. doi:10.55730/1300-0144.5715

van Meerloo, J., Kaspers, G. J., & Cloos, J. (2011). Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol*, 731, 237-245. doi:10.1007/978-1-61779-080-5_20

Vulcan, A., Manjer, J., & Ohlsson, B. (2017). High blood glucose levels are associated with higher risk of colon cancer in men: a cohort study. *BMC Cancer*, 17(1), 842. doi:10.1186/s12885-017-3874-4

Wang, G., Wang, Y., Yao, L., Gu, W., Zhao, S., Shen, Z., . . . Yan, T. (2022). Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 3997190. doi:<https://doi.org/10.1155/2022/3997190>

Wang, J., Chen, Y., Luo, Z., Huang, Q., Zhang, Y., Ning, H., . . . Han, X. (2023). *Citri Reticulatae* Pericarpium-*Reynoutria japonica* Houtt. herb pair suppresses breast cancer liver metastasis by targeting ECM1-mediated cholesterol biosynthesis pathway. *Phytomedicine*, 116, 154896.

Włodarczyk, J., Włodarczyk, M., Zielińska, M., Jędrzejczak, B., Dziki, Ł., & Fichna, J. (2021). Blockade of fructose transporter protein GLUT5 inhibits proliferation of colon cancer cells: proof of concept for a new class of anti-tumor therapeutics. *Pharmacological Reports*, 939-945.

Yang, D., Wang, T., Long, M., & Li, P. (2020). Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020(1), 8825387. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/8825387>

Yılmaz, S., Göçmen, A. Y., Karataş, E., & Tokpınar, A. (2020). *Cornus Mas L* improves Antioxidant Status in the Liver, Lung, Kidney, Testis and Brain of Ehrlich Ascites Tumor Bearing Mice. *Asian Pac J Cancer Prev*, 21(9), 2531-2537. doi:10.31557/apjcp.2020.21.9.2531

Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin Med*, 13, 20. doi:10.1186/s13020-018-0177-x

Zheng, Y., Li, L., Chen, H., Zheng, Y., Tan, X., Zhang, G., Wu, J. (2023). Luteolin exhibits synergistic therapeutic efficacy with erastin to induce ferroptosis in colon cancer cells through the HIC1-mediated inhibition of GPX4 expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 530-544.

Zou, H., Ye, H., Kamaraj, R., Zhang, T., Zhang, J., & Pavek, P. (2021). A review on pharmacological activities and synergistic effect of quercetin with small molecule agents. *Phytomedicine*, 92, 153736. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153736>

III. İNTİHAL RAPORU

GLİKOZ İÇEREN BESİYERLERİNDE ÇOĞALAN HT-29 KOLON KANSERİ HÜCRELERİNDE KIZILCIK (CORNUS MAS), QUERCETİN VE KOMBİNASYONLARININ SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 13	% 1	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 8
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	dspace.yildiz.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Fırat Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

- 8 Zohreh Sadat Sangsefidi, Faezeh Yarhosseini, Mahdiah Hosseinzadeh, Alimohammad Ranjbar et al. " The effect of (L.) fruit extract on liver function among patients with nonalcoholic fatty liver: A double-blind randomized clinical trial ", Phytotherapy Research, 2021
Yayın <% 1
-
- 9 123dok.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 10 acikerisim.aksaray.edu.tr
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 11 gcris.etu.edu.tr
İnternet Kaynağı <% 1
-

Alıntılarını çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat

Eşleşmeleri çıkar < 10 words