

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RİZE VE ÇEVRESİNDE YETİŞEN MEYVE ÖZÜTLERİNİN
ANTI-PROLİFERATİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

SENA ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. SALİHA EKŞİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI




OCAK-2018

Her hakkı saklıdır

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RİZE ve ÇEVRESİNDE YETİŞEN MEYVE ÖZÜTLERİNİN ANTI-PROLİFERATİF
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yrd. Doç. Dr. Saliha EKŞİ danışmanlığında, Sena ŞAHİN tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 20/02/2018 tarihinde Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı	Adı Soyadı	İmzası
Başkan :	Yrd. Doç. Dr.	Saliha EKŞİ	
Üye :	Doç. Dr.	Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK	
Üye :	Yrd. Doç. Dr.	Ülkü KARAMAN	


Doç. Dr. Hüseyin Avni UYDU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrencisi olarak beni kabul eden ve eğitimim boyunca desteğini, tüm bilgisi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Saliha EKŞİ'ye, tez çalışmalarım süresince tecrübelerinden yararlandığım Arş. Gör. Nebahat EJDER'e teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren, emek veren, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sena ŞAHİN

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan "Rize ve Çevresinde Yetişen Meyve Özülerinin Anti-Proliferatif Etkilerinin Araştırılması" baŐlıklı bu tezdaki bütün bilgileri etik davranıŐ ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

17/01/2018



Sena ŞAHİN

ÖZET

RİZE ve ÇEVRESİNDE YETİŞEN MEYVE ÖZÜTLERİNİN ANTI-PROLİFERATİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sena ŞAHİN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Yrd. Doç. Dr. Saliha EKŞİ

Çalışmanın amacı Rize’de yetişen bazı meyvelerin antiproliferatif etkinliğini değerlendirmektir. Sitotoksik aktivitenin tayininde insan hücre hatları HeLa (servikal kanser) ve ARPE (normal retina pigmenti) kullanıldı. Çalışmada kullanılan meyveler *Arbutus unedo* (Kocayemiş), *Aronia spp.* (Rus yaban mersini), *Fragaria spp.* (Yabani çilek), *Frangula spp.* (Barut ağacı), *Fructus spp.* (Kuşburnu), *Ribes spp.* (Frenk üzümü), *Rubus spp.* (Böğürtlen), *Solanum spp.* (Köpek üzümü), *Sorbus spp.* (Akçağaç yapraklı üvez), *Vaccinium spp.* (Likapa) and *Vitis spp.* (İsabella üzümü)’dür. Meyvelerin metanol özütleri çeşitli konsantrasyonlarda (800 µg/ml, 400 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml) hücrelere eklenerek sitotoksiteleri değerlendirildi. Taxol ve DMSO sırasıyla pozitif ve negatif kontrol olarak kullanıldı. *Solanum spp.*, *Ribes spp.* ve *Vitis spp.* özütleri iki hücre hattında da doza bağımlı sitotoksik aktivite göstermişlerdir. Buna ek olarak *Aronia spp.*, *Fragaria spp.*, *Vaccinium spp.* ve *Rubus spp.* özütleri yüksek konsantrasyonlarda her iki hücre hattı üzerinde hafif sitotoksik etki göstermiştir. Ancak *Arbutus spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.* ve *Sorbus spp.* metanol özütlerinin sadece HeLa’da doza bağımlı olarak hücre canlılığını inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.05). Bu bulgular doğrultusunda *Arbutus spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.* ve *Sorbus spp.* meyvelerinin potansiyel antikanser ajanı olabilecekleri, bunun için detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısındayız.

2018, 86 sayfa.

Anahtar Kelimeler: İnsan servikal kanseri, HeLa, Bitkisel tedavi, *Frangula spp.*, *Sorbus spp.*, MTT testi.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTI-PROLIFERATIVE ACTIVITIES OF EXTRACT DERIVED FROM SOME FRUITS THAT GROVES IN RIZE VICINITY

Sena ŞAHİN

Recep Tayyip Erdoğan University
Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Microbiology
Master's Thesis
Supervisor: Asst. Prof. Dr. Saliha EKŞİ

The aim of the study was to evaluate the anti-proliferative activity of some fruits that grow in Rize. For cytotoxic activity transformed and non-transformed human cell lines HeLa (cervical carcinoma) and ARPE (normal retina pigment) were used. The fruits studied were *Arbutus unedo* (Strawberry tree), *Aronia spp.* (Russian bilberry), *Fragaria spp.* (Wild strawberry), *Frangula spp.* (Alder dogwood), *Fructus spp.* (Rosehip), *Ribes spp.* (Red currant), *Rubus spp.* (Blackberry), *Solanum spp.* (Nightshade), *Sorbus spp.* (Wild service tree), *Vaccinium spp.* (Blueberry) and *Vitis spp.* (Isabella grape). For the assessment of the cytotoxicity of the fruits, various concentrations of methanol extracts ranging from 800 µg/ml, 400 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml were added to the cells. Taxol and DMSO were used as positive and negative controls, respectively. The extracts of *Solanum spp.*, *Ribes spp.* and *Vitis spp.* showed dose dependent cytotoxic activity against both cell lines. In addition, *Aronia spp.*, *Fragaria spp.*, *Vaccinium spp.* and *Rubus spp.* extracts exhibited moderate cytotoxic effect on both cell lines at higher concentrations. However, methanol extracts from *Arbutus spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.* and *Sorbus spp.* were found to decrease cell viability in a dose-dependent manner only in HeLa cells which was statistically significant ($p < 0.05$). These findings suggest that *Arbutus spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.* and *Sorbus spp.* deserve further studies as a potential anti-cancer agents.

2018, 86 pages.

Keywords: Human cervical cancer, HeLa, Phytotherapy, *Frangula spp.*, *Sorbus spp.*, MTT.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	X
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş Ve Amaç.....	1
1.2. Tıbbi Bitkilerin Tarihçesi	3
1.3. Bitkilerin Tıpta Kullanımı.....	5
1.3.1. Bitkilerin Kanser İlacı Olarak Kullanımı.....	6
1.3.1.1. <i>Taxus brevifolia</i> Nutt.	6
1.3.1.2. <i>Camptotheca acuminata</i> Decaisne.....	7
1.3.1.3. <i>Vinca minor</i>	8
1.4. Bitkilerde Bulunan Kimyasal Bileşikler	9
1.4.1. Alkaloidler.....	10
1.4.2. Glikozitler.....	11
1.4.3. Saponinler.....	12
1.4.4. Vitaminler.....	13
1.4.5. Eterik (Uçucu) yağlar.....	13
1.4.6. Fenolik bileşikler	14
1.5. Çalışmada Kullanılan Meyveler ve Özellikleri	15
1.5.1. <i>Arbutus spp.</i>	16
1.5.2. <i>Aronia spp.</i>	19
1.5.3. <i>Fragaria spp.</i>	20
1.5.4. <i>Frangula spp.</i>	23
1.5.5. <i>Fructus spp./Rosa canina</i>	24
1.5.6. <i>Ribes spp.</i>	27
1.5.7. <i>Rubus spp.</i>	28
1.5.8. <i>Solanum spp.</i>	30
1.5.9. <i>Sorbus spp.</i>	32
1.5.10. <i>Vaccinium spp.</i>	33
1.5.11. <i>Vitis spp.</i>	36
1.6. Kanser	39
1.6.1. İnsan serviks (rahim ağzı) kanseri	43
1.6.1.1. İnsan serviks (rahim ağzı) kanseri hücreleri (HeLa)	44
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	45
2.1. Çalışmada Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	45

2.2.	Meyvelerin Toplanması ve Muhafaza Edilmesi.....	47
2.3.	Toplanan Meyvelerin Ekstraksiyonu	47
2.4.	Hücre Hatlarının Kültürü	47
2.5.	Anti-tümör Aktivite Tayini (Sitotoksosite Testi)	48
2.5.1.	MTT Yöntemi.....	48
2.5.2.	MTT ile Sitotoksosite Tayini	48
2.5.3.	Hücrelerdeki Morfolojik Değişikliklerin Belirlenmesi.....	49
2.5.4.	İstatistiksel Analiz.....	49
3.	BULGULAR	50
3.1.	Anti-Proliferatif Etki Bulguları	50
3.1.1.	<i>Arbutus spp.</i>	50
3.1.2.	<i>Aronia spp.</i>	52
3.1.3.	<i>Fragaria spp.</i>	54
3.1.4.	<i>Frangula spp.</i>	55
3.1.5.	<i>Fructus spp.</i>	57
3.1.6.	<i>Ribes rubrum</i>	59
3.1.7.	<i>Rubus fruticosus L.</i>	61
3.1.8.	<i>Solanum nigrum</i>	63
3.1.9.	<i>Sorbus spp.</i>	65
3.1.10.	<i>Vaccinium spp.</i>	66
3.1.11.	<i>Vitis labrusca</i>	67
4.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	69
	KAYNAKLAR	73
	ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Paklitaksel.....	7
Şekil 2. Kamptotesin.....	8
Şekil 3. Vinkamin.....	9
Şekil 4. <i>Arbutus spp.</i>	17
Şekil 5. <i>Aronia spp.</i>	19
Şekil 6. <i>Fragaria spp.</i>	21
Şekil 7. <i>Frangula spp.</i>	23
Şekil 8. <i>Fructus spp.</i>	24
Şekil 9. <i>Ribes spp.</i>	27
Şekil 10. <i>Rubus spp.</i>	29
Şekil 11. <i>Solanum spp.</i>	30
Şekil 12. <i>Sorbus spp.</i>	32
Şekil 13. <i>Vaccinium spp.</i>	33
Şekil 14. <i>Vitis spp.</i>	36
Şekil 15. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları.....	39
Şekil 16. Servikal Kanser Evrelerinin Yüzde Dağılımları.....	40
Şekil 17. Servikal Kanser Evrelerinin In Situ Kanseler Dâhil Yüzde Dağılımları.....	40
Şekil 18. Kanserin gelişimi.....	41
Şekil 19. <i>Arbutus unedo</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	50
Şekil 20. <i>Arbutus unedo</i> özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri.....	51
Şekil 21. <i>Aronia spp.</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	52
Şekil 22. <i>Aronia spp.</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri.....	53
Şekil 23. <i>Fragaria vesca</i> (Yabani çilek) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	54
Şekil 24. <i>Frangula spp.</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	55
Şekil 25. <i>Frangula spp.</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerinde ki morfolojik etkileri.....	56
Şekil 26. <i>Fructus cynosbati</i> (Kuşburnu) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	57

Şekil 27. <i>Fructus cynosbati</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri	58
Şekil 28. <i>Ribes rubrum</i> (Frenk üzümü) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	59
Şekil 29. <i>Ribes rubrum</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerinde ki morfolojik etkileri.....	60
Şekil 30. <i>Rubus fruticosus</i> L. (Böğürtlen) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	61
Şekil 31. <i>Rubus fruticosus</i> L. (Böğürtlen) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri	62
Şekil 32. <i>Solanum nigrum</i> (Köpek üzümü) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	63
Şekil 33. <i>Solanum nigrum</i> (Köpek üzümü) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerinde ki morfolojik etkileri	64
Şekil 34. <i>Sorbus spp.</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği	65
Şekil 35. <i>Vaccinium myrtillus</i> (likapa) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği.....	67
Şekil 36. <i>Vitis labrusca</i> meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği	68

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. İnsanların ölüm nedenlerinin %lik dağılımı	1
Tablo 2. Çalışmada kullanılan meyveler	16
Tablo 3. Çalışmada kullanılan hücreler	45
Tablo 4. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	45
Tablo 5. Çalışmada kullanılan kimyasallar	46
Tablo 6. Rize ve çevresinden toplanan meyve örnekleri	46
Tablo 7. <i>Arbutus unedo</i> (kocayemiş) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon değerleri.....	50
Tablo 8. <i>Aronia spp.</i> meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	52
Tablo 9. <i>Fragaria vesca</i> L. meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	54
Tablo 10. <i>Frangula spp.</i> meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	55
Tablo 11. <i>Fructus cynosbati</i> (kuşburnu) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	57
Tablo 12. <i>Ribes rubrum</i> meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	59
Tablo 13. <i>Rubus fruticosus</i> L. (Böğürtlen) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	61
Tablo 14. <i>Solanum nigrum</i> (Köpek üzümü) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	63
Tablo 15. <i>Sorbus spp.</i> meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	65
Tablo 16. <i>Vaccinium myrtillus</i> (likapa) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu	66
Tablo 17. <i>Vitis labrusca</i> (isabella üzümü/kokulu üzüm) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu.....	67

KISALTMALAR DİZİNİ

ARPE	İnsan retina pigment epitel hücreleri
CO ₂	Karbondioksit
°C	Santigrat derece
dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik asit
DMEM	Dulbecco's modified eagle's Medium
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilendiamin tetra asetik asit (Ethylenediaminetetraacetic acid)
FBS	Fetal sığır serum (Fetal bovine serum)
FDA	Food and Drug Administration
gr	Gram
HeLa	İnsan serviks adenokarsinoma hücre hattı
ml	Mililitre
mg	Miligram
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium bromür (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)
MVAC	Metotreksat+Vinblastin+Adriamisin+Siklofosfamid
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
NCI	National Cancer Institute
nM	Nanomolar
O.D	Optical density (Absorbans değeri)
PBS	Fosfat tamponlu tuz çözeltisi (Phosphate Buffered Saline)
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
rpm	Revolutions per minute
U	Unit

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş Ve Amaç

Kanser, kontrolsüzce çoğalan hücrelerin neden olduğu ve bazı türlerinin ölümlere yol açtığı tehlikeli bir hastalıktır. Sağlık Bakanlığı kanser istatistiklerine göre Türkiye’de her yıl yaklaşık 97 bini erkek, 62 bini kadın olmak üzere toplamda 159 bin kişi kansere yakalanmaktadır (URL-1, 2017). Araştırmalara göre dünyadaki ölüm nedenleri arasında kanser hastalığının ikinci sırada yer aldığı görülmektedir (Çetin, 2013).

Tablo 1. İnsanların ölüm nedenlerinin % lik dağılımı.(Çetin, 2013)

Ölüm Nedeni	%
Koroner Kalp Hastalıkları	25.9
Kanser	20.6
Serebrovasküler Hastalıklar	13.7
Pnömoni	8.0
Kronik bronşit	4.1
Kazalar	3.8

Serviks kanseri, halk arasında rahim ağzı kanseri olarak bilinir ve dünya genelinde her 2 dakikada bir kadının ölümüne neden olur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre servikal kanser, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür (Ceyhan, 2007). Avrupa’da her yıl 50 bin, dünyada ise 500 bin kadına serviks kanseri teşhisi konulmakta ve Avrupa’da yılda 25 bin, dünyada ise 250 bin kadın bu nedenle ölmektedir (Bilir, 2007). Türkiye’de en sık görülen kanser türleri arasında servikal kanser sekinci sırada yer almaktadır (Gökçe vd., 2011).

Toplumda maddi ve manevi olarak zarar veren kanser, her yıl binlerce insanın ölmesine neden olmaktadır. Uzmanlara göre kanser oluşumunun pek çok nedeni bulunmaktadır. Sanayileşmenin artmasıyla oluşan hava kirliliği, şehirleşmenin getirdiği stres ortamı ve kullanılan ya da maruz kalınan kimyasal maddeler gibi etkenler bunlardan sadece birkaçıdır. Toplumda birçok insan, günümüzün vebasası olan kanserden

doğal ürünler kullanarak kaçınmaya çalışıyor. Bu nedenle, özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğaya yönelim artmıştır.

İnsanların tedavi amaçlı kullandıkları ilaçların önemli bir kısmını doğal kaynaklı ilaçlar oluşturmaktadır. Teknoloji ve bilimin ilerlediği, toplumsal farkındalığın yüksek olduğu ülkelerde kullanılan ilaçların %60'ı doğal kaynaklı iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran maalesef %4 civarındadır (Kopar, 2010).

Aslında insanoğlunun bitkilerle ilişkisi insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Atalarımızın tıbbi bitkileri fonksiyonel olarak kullandıklarını yaşadıkları devirlerden günümüze kadar ulaşan kitabelerden ve arkeolojik materyallerden anlamaktayız. Bitkilerin kullanımı çeşitli hastalıklara çare arayışıyla ya da merakla başlamıştır. İnsanlar o dönemlerde ehil bildikleri, hekimlik yapan kişilerin uyguladıkları bitkisel tedavilere başvuruyorlardı. Çoğu tanınmayan bu hekimler dışında, hastalıkların tedavileri konusunda büyük başarılar elde eden Lokman Hekim, İbni Sina (980-1037) ve Hippocrates (M.Ö.460-377) gibi birçok ünlü hekim de bulunmaktadır. Hippocrates'in eserlerinde bulunan ilaçların sayısı yaklaşık 400 kadar olup, bunların çoğunu bitkisel kökenliler oluşturmaktadır (Ünal, 2006).

Hastalıklara nelerin sebep olduğu ve tedavi için hangi bitkilerin kullanılacağı birçok bilim adamı tarafından uzun yıllar boyunca araştırılmıştır. Mikroskobun icat edilmesinden çok daha uzun zaman önce değerli türk bilim adamlarından Akşemsettin adıyla bilinen Muhammed bin Hamza, o yıllarda mikrobun tanımını yapmış ve kanseri keşfetmiştir. Fen ve din ilimlerine önem veren, özellikle tıp ilimine yıllarını harcayan Akşemseddin, "Kitab-ı Tıp" ve "Maddetü'l Hayat" kitaplarını yazmış ve tanımlarıyla bakteriyolojinin temelini oluşturmuştur. Günümüzde fitoterapi olarak adlandırılan bitkilerle tedavi yöntemi üzerine yaptığı çalışmalarla hangi hastalıklara hangi otlardan hazırlanan ilaçların etkili olacağı hakkında geniş araştırmalar yapmıştır. Ayrıca etkileri bakımından kanser hastalığına çok benzeyen Türkçesi kanser anlamına gelen seretan (Osmanlıca) adlı hastalıkla da yakından ilgilenmiştir. Modern tıbbın temelini oluşturan ve o günlerde sadece geleneksel yöntemler ve bitkilerle şifa arayan bu bilim adamlarının eserlerinde fitoterapinin oluşmasındaki temellerin atıldığını görmekteyiz (Kuzu, 2015a).

Farmakolojinin alt dalı olan fitoterapi; bitkilerin içerdiği kimyasal maddeleri kullanarak hastalıkları önleme ve tedavi etmede kullanılan bir yöntemidir. Geçmiş çok eskiye dayanan bu yöntem, özellikle az gelişmiş ülkelerde tedavi amaçlı kullanılmakta ve oldukça rağbet görmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün araştırmaları sonucu tedavilerde kullanılan tıbbi bitkilerin sayısının 20.000 civarında olduğu ve dünya nüfusunun %80'inin de hastalıklarını bir hekime muayene olmadan önce bitkilerle tedavi etmeyi tercih ettikleri bildirmektedir (Toksoy vd., 2010).

Günümüzde kullanılan sentetik ilaçların yan etkilerinin fazla olması ve bu ilaçlara karşı direnç gelişmesi bilim insanlarının doğal kaynaklara olan ilgilerinin artmasına neden olmuştur. Bu yönelimin etkisi ve bitkisel içerikli ilaçların hammaddelerinin ucuz elde edilebilir olması nedeniyle endüstri de bu alana önem vermeye başlamıştır. Bu nedenle son zamanlarda ilaç firmaları doğal kaynaklı ürünler ve bitkisel ilaçlara olan yatırımlarını arttırmaktadırlar. Dünyadaki bitkilerin sadece %6'sı biyolojik aktiviteleri bakımından taranmış ve bunların da sadece %15'i farmasötik yönden incelenmiştir (Fabricant vd., 2001). Türkiye yaklaşık 3.000 endemik bitki türü ile tüm Avrupa'dan daha fazla endemik bitki türüne sahiptir (Davis, 1985). Çalışmada, ülkemizde Rize ve çevresinde yetişen bazı meyvelerin normal (ARPE) ve serviks kanser (HeLa) hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkileri MTT (3-[4,5-Dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromide) metodu kullanılarak belirlenmiştir.

Kanser gibi ciddi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardaki etken maddelerin genellikle toksik etkisi yüksektir. Kanser hücrelerinin yanı sıra sağlıklı hücreleri de olumsuz yönde etkileyebilmektedirler. Bu nedenle başta bitkiler olmak üzere doğal kaynaklardan elde edilmiş, yan etkisi az veya hiç olmayan, genotoksisite ve apoptozis gibi mekanizmalar üzerindeki etkisi tespit edilmiş alternatif ilaçlara oldukça ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2. Tıbbi Bitkilerin Tarihçesi

İnsanoğlunun tıbbi bitkilerle olan geçmişi insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Kitabeler, arkeolojik kazılardan elde edilen materyaller ilk insanlardan beri bitkilerin geniş bir kullanım alanı olduğunu kanıtlar niteliktedir. Mezopotamya, Hitit, Grek, Osmanlı vb. gibi birçok uygarlıklarda bu bitkilerin baharat ya da ilaç olarak

kullanıldığı çeşitli tarihi eserlerde görülmektedir. Anadolu'da bitkilerle ilgili araştırmalar, bazı tıbbi bitkilerin yetiştirilmesi ve droglarının (Haşhaş başı, Kitre, Mazı ve Safran gibi) kullanımı Hititler dönemine kadar dayanmaktadır (Dağcı vd., 2005).

Tıbbi bitkilerin keşfi ve kullanımı çok eskiye dayansa da ilk defa M.S. birinci yüzyılda Yunan hekim Dioscorides tarafından yazılı bir eser haline getirilmiştir. De Materia Medika (Şifalı Bitkiler) adlı bu derleme tıbbi bitkilerin özellikleri ve kullanımları hakkındaki ilk Avrupalı ve bilimsel eserdir. Uzun bir süre nesilden nesle sözlü olarak aktarılan bilgiler, on beşinci yüzyılda matbaanın icadı ve yüzlerce şifalı bitkiler kitabının basılması ile kalıcı hale gelmiştir. Theophrastus'un "Bitkiler Tarihi" adlı kitabı da bu devirde basılan kitaplardan birisidir (Jain vd., 2007).

Yunan tıbbının önemli isimlerinden biri olan Eskulap ve modern tıbbın kurucusu olarak kabul edilen Hippocrates, kitaplarında 400'e yakın bitkisel ürünü anlatmışlardır. Ayrıca İslam uygarlığı döneminde yaşayan Ebu Reyhan, yazdığı "Kitab-al Saydalafi al Tıp" adlı kitabında yirmiye yakın şifalı bitkiden bahsetmektedir (Sayiner, 2011). Bitkisel tıp konusunda önemli eserlere imza atmış bilim adamlarından bir diğeri de Biruni'dir. Sadece Türk ve İslam aleminde değil, tüm dünyada tanınan ünlü bir bilim adamıdır. Biruni, Yunan ve Hitit tıbbını yakından incelemiş ve hastalıkların tedavisinde uzmanlaşmıştır. Bitki bazlı tedavi ve ilaçların yan etkileri üzerinde yaptığı çalışmaları eczacılığın temellerini oluşturmuştur. Bu konu hakkında "Kitab-üs Saydala" adlı eserini yazmıştır. İlmi kaynaklara dayanma, deney ve tecrübeyle ispat etme şartını ilk defa Biruni ileri sürmüştür (Kuzu, 2015b).

Batı dünyasında vazgeçilmez anlamına gelen "Avicenna" lakabıyla tanınan İbni Sina, genç yaşlarda tıp ilmine aşina olmuş ve bu alanda adından bahsedilir olmuştur. "El-Kanun fi't-Tıp" ve "Kitabu's-Şifa" adlı kitapları yazan İbni Sina, eserlerinde sıkça mikropların varlığından bahsetmiştir. Mikroskobun keşfinden çok daha önce mikropların varlığından bahsetmek İbni Sina'nın ileri görüşlü olduğunun kanıtıdır. Fransa'da ki bazı üniversitelerin (Montpellier ve Lauvain Üniversitesi) tıp fakültelerinde 700 yıl boyunca İbni Sina'nın yazdığı kitaplar okutulmuştur (Kuzu, 2015c).

Günümüze kadar tıbbın çok gelişmiş olmasına rağmen bitkilerin geleneksel kullanımından hala vazgeçilmemiştir. Halk tarafından oldukça ilgi gören tıbbi bitkiler, fitoterapi adı altında bilim camiasında oldukça ilgi uyandırmaktadır. Bilim adamlarının bitkilerin geleneksel kullanımı alanında yaptıkları çalışmalar sonucu "Fitoterapi" terimi ortaya çıkmıştır. Bu terimin, ilk kez 1870- 1953 yılları arasında yaşamış Fransız hekimi Henri Leclerc tarafından La Presse Medical adlı dergide kullanıldığı iddia edilmiştir. Leclerc'in tanımına göre fitoterapi; hastalıkların, tedavi edici özelliklere sahip bitkilerden elde edilen droglarla ya da ekstraksiyon ürünleriyle tedavi edilmesi yöntemidir (Hacıoğlu, 2005).

1.3. Bitkilerin Tıpta Kullanımı

Doğrudan doğruya bitkinin çeşitli kısımlarının ya da bu kısımlardan elde edilen etken maddelerin dahilen veya haricen kullanılıp tedavilerde uygulanmasına fitoterapi, bu bitkilere de tıbbi bitkiler denir (İşler, 2017). Fitoterapinin mantığı aslında bitkilerin sentezledikleri kimyasal maddelerden faydalanarak vücutta bir takım fizyolojik değişikliklere yol açmaktır.

Bitkilerin; taze veya kurutulmuş olarak kök, sap, yumru, gövde veya odunsu yapı, kabuk, yaprak, çiçek, meyve ve tohum gibi çeşitli kısımlarından faydalanılarak farklı yöntemlerle elde edilen ürünleri tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. İlkel fitoterapi uygulamalarında bitkinin bütünü kullanılarak ekstrakt, çay vb. ürünler elde edilmekteydi. Bu işlem, bitkisel ilacın istenilenden çok daha fazla ve karmaşık içerikler elde edilmesiyle sonuçlanmaktadır. Böylece istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkma ihtimali artmaktadır. Modern uygulamalarda ise bitkinin sadece faydalı olan parçası kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin, bitkinin uçucu yağ özelliğinden faydalanmak isteniyorsa yüksek miktarda uçucu yağ içeren bitkinin renkli kısmı yani çiçekleri kullanılarak ekstraksiyon işlemi yapılmış ve diğer kısımların oluşturacağı olumsuz etkilerden kaçınılmıştır (Şen, 2011).

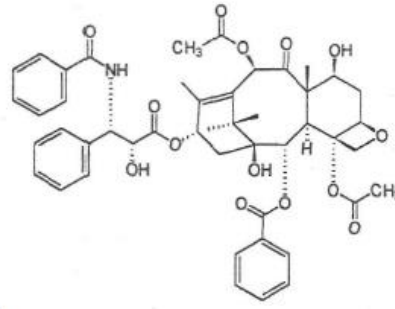
1.3.1. Bitkilerin Kanser İlacı Olarak Kullanımı

Yapılan çalışmalar 1981-2006 yılları arasında geliştirilen ilaçların %32'sinin doğal ürünlerden ya da yarı sentetik ürünlerden esas alınarak geliştirildiğini göstermektedir. Son yıllarda ilaçların neredeyse yarısının doğal kaynaklardan esas alması ilaç geliştirme çalışmalarını hızla doğaya yönlendirmektedir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında da doğal kaynaklı ilaçlar oldukça fazladır. Dünya genelinde kanser tedavisi için kullanılan taxan grubu paclitaxel ve docetaxel; kamptotesin türevi irinotekan ve topotekan başta olmak üzere satılan antikanser ilaçların yaklaşık üçte biri doğal kaynaklı bileşiklerden oluşur (Sezgin, 2010).

Günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biri olan kanser her yıl milyonlarca insanın ölümüne neden olmaktadır. Kanser hücreleri ilaç tedavilerine direnç geliştirdiği ve bağışıklık sisteminden kaçabildiği için yıllardır birçok araştırmanın konusu olmuştur. Kanser tedavisinde kemoterapi ilaçları ve moleküler hedeflere yönelik geliştirilmiş ilaçlar henüz beklenen oranda iyileşme göstermemektedir. Bu nedenle, geleneksel tedavilerde kullanılan bitkisel veya diğer doğal kaynaklı ürünlerin bilimsel tedavilerin yanında kullanılışı hakkındaki araştırmalar yoğun ilgi görmeye başlamıştır.

1.3.1.1. *Taxus brevifolia* Nutt.

Kemoterapi ilaçlarının yüksek toksisitelerinden dolayı güçlü yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle dünya genelinde bilim adamları antikanser özellik gösterecek yeni ve doğal ilaçlar bulma yoluna gitmişlerdir. National Cancer Institute (NCI) bu bileşiklerin bulunması için binlerce bitkinin tarandığı bir programdır. 1971 yılında paklitaksel ilk defa Amerika'da yetişen *Taxus brevifolia* Nutt. (*Taxaceae*) bitkisinin kabuğundan elde edilmiştir (Wani vd., 1971). Bileşik üzerinde yapılan uzun çalışmalar sonrasında faz I ve faz II çalışmalarına alınmıştır (Stiffness vd., 1995). Food and Drug Administration (FDA) onayını aldıktan sonra etken maddesi paklitaksel olan taxol ilacı piyasaya sunulmuştur (Arbuck vd., 1995).



Şekil 1. Paklitaksel

Paklitaksel antiproliferatif etkisini, hücrede mikrotubullerin toplanmasını arttırmak ve depolimerizasyonunu önleyerek stabil mikrotubul toplulukları oluşturmak suretiyle göstermektedir (Schiff vd., 1979; Ringel vd., 1991).

Taxol'un antitümör etkisi ilk olarak ovaryum kanserinde tespit edilmiştir. Paklitaksel bileşiği ovaryum kanserlerinin primer ve sekonder basamak tedavilerinde kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur. Daha önce platinyum ile tedavi edilmiş hastalarda taxol kullanılmış ve % 20-37 oranında başarı sağlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda paklitakselin ovaryum kanseri tedavisi için en uygun bileşik olduğu bildirilmiştir (Arbuck vd., 1995; Caldas vd., 1993; Ettinger vd., 1993). Ayrıca bu bileşik, üroteliyal karsinomalar, testis kanseri gibi germ hücreli tümörler, meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve endometriyal kanserlerde çok kuvvetli antitümör aktivite gösterdiği de bildirilmiştir.

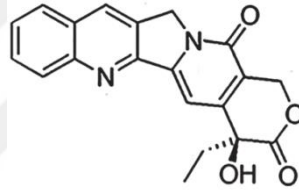
Paklitaksel, mesane kanserlerinin standart tedavisinde kullanılan Metotroksat+Vinblastin+Adriamisin+siklofosfamid (MVAC) uygulaması ile benzer sonuçlar vermiş, ancak çok daha az yan etkiler oluşturmuştur. Bu nedenle paklitaksel MVAC tedavisinin ağır geldiği özellikle yaşlı ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılabilecek en etkili aynı zamanda daha güvenli bir maddedir (Arbuck vd., 1995; Rowinsky, 1997).

1.3.1.2. *Camptotheca acuminata* Decaisne

1957'de başlatılan National Cancer Institute (NCI) programı kapsamında kansere karşı kullanılabilecek antiproliferatif etkili bitkilerden biri de *Camptotheca acuminata* Decaisne'dir. Çin'de yetişen bu bitkiden izole edilen kamptotesin bileşiğinin antikanser

özelliik gösterdiği bildirilmiştir. Bu fitokimyasal *Icacinaceae*, *Rubiaceae*, *Loganiaceae* ve *Apocynaceae* gibi çeşitli familyalara ait başka bitkilerin içeriğinde de bulunmaktadır. Kamptotesin bir monoterpen indol alkaloididir. Antitümör etkinliğini DNA topoizomeraz I enzimini inhibe etmek suretiyle göstermektedir. Kamptotesinin moleköl formölü $C_{20}H_{16}N_2O_4$ ve moleköl ağırlığı 348,36'dır. Saflık oranı %98-99 olup pentasiklik halka sistemine sahiptir (URL-2, 2017).

İndol ve lakton halkalarına sahiptir. İndol ve kinolin halkası aktivite için, lakton halkası ise topoizomeraz I enzime bağlanmak için gereklidir. Böylece DNA topoizomeraz I enzimini inhibe ederek hücre sentez S-fazına etki etmekte ve hücre ölümüne neden olmaktadır (Venditto vd., 2010; Koster vd., 2007).



Şekil 2. Kamptotesin

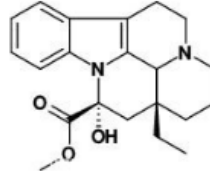
Kamptotesin ve türevleri güçlü antitümöröl etkinliğe sahip olduğundan topotekan ve irinotekan ovaryum, kolorektal ve küçük hücreli akciğer kanseri başta olmak üzere birçok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır (Verma ve Hansch 2009). Yüksek sitotoksositeye sahip bu bileşik kanser hücrelerinin ölümüne neden olduğu gibi sağlıklı hücreleri de etkileyip kanamalı sistit ve miyelotoksosite gibi güçlü yan etkilere neden olmaktadır.

1.3.1.3. *Vinca minor*

Apocynaceae familyasına ait çalimsı bir bitki olan *Vinca minor* halk arasında Küçük Cezayir menekşesi adıyla tanınmaktadır. Bu bitki farklı yıllarda, ayrı botanistler tarafından çeşitli isimlerle adlandırılmıştır. Carl Linnaeus (1707-1778) tarafından *Vinca rosea*, George Don (1798-1856) tarafından *Catharanthus roseus* ve Heinrich Reichenbach (1823-1889) tarafından *Lochnera rosea* adıyla anılmıştır. Yüksek miktarda vinkamin alkaloidi içermektedir.

Bitki kökenli kimyasal droglar uzun yıllar boyunca birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde de yüzlerce ilacın kaynağı bitkilerden oluşmaktadır. Bazı bitkiler kanserli hücrelerde yüksek derecede sitotoksite oluşturdukları için kemoterapide kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, 1940-2000 yılları arasında dünya çapında kullanılan 155 antikanser ajanın %47'sinin doğal kaynaklardan ve bunların semisentetik türevlerinden oluştuğunu göstermektedir.

Vinka alkaloitlerinin antikanser etkinliğe sahip olduğu 1958 yılında keşfedilmiştir. Etken bileşeni vinblastin olarak adlandırılmıştır. Vinblastin, Hodgkin's hastalığı, testis, meme ve diğer kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. İndol halkası taşıyan bu alkaloitin beyne kan ve oksijen taşınmasını arttırdığı bilinmektedir. Bitkinin toprak üstü kısımları %0.4-0.9 alkaloit içermektedir. Önemli alkaloitlerden biri vinkamindir. Vinkamin monoterpene bir indol alkaloitidir.



Şekil 3. Vinkamin

Vinka alkaloidleri hücre siklusuna spesifik ilaçlar grubunda yer alır. Bu bileşenler metafaza engel olup mitozu bloke eden mitoz inhibitörleridir. Bu nedenle, mitoz zehirleri ya da içcik zehirleri olarak adlandırılırlar. Etki mekanizmasını mikrotübüller protein tübülün ile dimer oluşturup mikrotübülleri depolimerize ederek gösterir. Ayrıca hücrede mitoz bölünmenin metafaz evresine etkiyerek bölünmeyi bu aşamada durdurur ve hücrede sitotoksik etki oluştururlar (URL-3, 2017).

1.4. Bitkilerde Bulunan Kimyasal Bileşikler

Farklı cinslerdeki her bitki kendine özgü koku, renk ve tada sahiptir. Bu farklılık sahip oldukları kimyasal maddelerden kaynaklanmaktadır. Fitokimyasallar, diğer adıyla bitki kimyasalları bitkilerin karakteristik özelliklerini oluştururlar (Visioli vd., 2000). Sekonder metabolit olan bu maddeler bitkinin normal büyüme, gelişme ve üremesine doğrudan etkisi bulunmayan ancak savunma mekanizmasında rol oynadığı tahmin edilen çok önemli organik bileşiklerdir.

İnsan sağlığı üzerinde olumlu etkiler oluşturan bu bileşikler etkilerini enzimatik reaksiyonlarda kofaktör veya inhibitör etki oluşturarak, biyokimyasal reaksiyonlarda substrat ve hücre membranında bulunan reseptörleri agonize veya antagonize ederek gösterirler (Yavuz, 2016).

Bu biyoaktif bileşikler şunlardır:

- Müsilajlar
- Zamklar/Reçineler
- Pektinler
- Heterozitler (Glikozitler)
- Alkaloidler
- Uçucu Yağlar
- Lateks
- Katranlar
- Saponinler
- Organik Asitler (Okzalik Asit, Fumarik Asit vs.)
- Vitaminler
- Fenolik bileşikler'dir.

1.4.1. Alkaloidler

Bitkilerin kimyasal içeriklerinin büyük bir kısmını kaplayan alkaloidler yapılarında genellikle oksijen barındıran nitrojen bazlı bileşiklerdir. Bitkilerde bu yapılar organik asitler ve çeşitli tuzlar şeklinde (elma, limon, oksal, kehribar vs.) bulunur. Alkali yapıya sahip olduklarından alkaloid adını alan bu bileşiklerin en önemli özelliklerinden biri peptid bağında radikallerle yer değiştirebilmesidir.

Günümüzde alkaloid tür sayısının 12000'in üzerinde olduğu bilinmektedir (Doughari, 2012). Alkaloidler kokusuzdurlar ve büyük bir kısmı acı/yakıcı bir tada sahiptir. Bitkiler yaralandığında veya hastalandığında alkaloid miktarının hızla artması bu bileşiğin bitkilerin bir tür savunma mekanizması olabileceğini göstermektedir. Bitkilerin içerdiği alkaloid miktarı bitkinin organları arasında farklılık göstermektedir. Yaprak ve kökler en fazla miktara sahipken en az bitki kabuklarında, tohum ve saplarında bulunmaktadır. Bitkilerdeki alkaloid miktarı botanik türünden, coğrafi

yerinden, iklim şartlarından, sene içerisindeki durumundan, kültür yetiştirilmesinden, yaşından, toplama ve kurutma usullerinden, kuruduktan sonraki muhafaza tarzının farklılığından dolayı değişkendir.

Alkaloidlerin bitkileri otçul hayvanlara ve patojenlere karşı korumada görevli oldukları bilinmektedir. Alkaloidler analjezik (morfin ve kodein), kas gevşetici (tubokurarin), antibiyotik (sanguinafin ve berberin), antikanser ajanı (vinblastin), antiaritmik (ajmalin) ve sedatif (skopolamine) gibi etkileri nedeniyle klinikte kullanılmaktadırlar. Bitki kökenli önemli alkaloidlere örnek olarak kafein, nikotin, kodein, atropin, piperidin, piridin, morfin, ergotamin, kokain ve efedrin verilebilir (Doughari, 2012).

1.4.2. Glikozitler

Bitkinin neredeyse bütün organlarında bulunan glikozitler ilk defa 1830 yılında Fransız eczacı Leroux tarafından keşfedilmiştir (Baytop, 1999). Glikozid molekülleri karbon, hidrojen ve oksijen içeren bileşiklerdir. İsimlerini buldukları şekerlerden alırlar. Glikozitten türeyenlere glikozidler, galaktozdan – galaktozidler, fruktozdan – fruktozidler, ribozadan – ribozidler denir.

Glikozitler acı/yakıcı tada sahip bileşiklerdir ve acı esanslar olarak da adlandırılmaktadırlar (Doughari, 2012). Bu maddeler bitkilerin savunma sistemini oluşturmaktadır ve muhtemelen geniş getiren hayvanlardan korunmasını sağladığı düşünülmektedir. Bitkide heksosları değiştirerek ve bazı -OH grup bileşimleri (alkoller, fenoller, aldehitler vs.) ile birleşerek, yedek depo kaynağı (insülin, nişasta) veya iskelet (selüloz) yapısı şeklinde bulunurlar. Glikozidlerin büyük bir kısmı renksiz kristal maddeler olup suda erirken, az bir kısmı da (antosiyenler) renklidir. Glikozidler sulandırılmış asitler ile ıslatıldığında, nemlendiğinde ve ultraviyole ışınları ya da fermentlerin tesiri altında karbohidrat (şeker) ve karbohidrat olmayan (aglikon yada genin) olmak üzere ikiye kısma ayrılırlar. Aglikon yapıdakiler tıbbi özelliğe sahiptirler. Tıbbi özellik gösteren glikozitlerden bazıları: Sinigrin – Siyah hardal (*Brassica nigra* L.), Arbutin – ayı üzümü (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) spreng), Salisin – Söğüt ağacı

(*Salix alba L.*), kavak ağacı (*Populus nigra L.*) ve titretilen kavak (*Populus tremula L.*) dır (URL-4, 2017).

Glikozitler tiroksin ve metabolizmayı azaltıcı (tannik asit) etkisi gibi birçok biyokimyasal tepkimenin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Kalp (kardiyak glikozidler) ve cilt rahatsızlıkları (antrazen glikozidler) üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca şalkon glikozitlerin kanser üzerinde etkisi olduğu ve siyanojenik bir glikozid olan amigdalinin antikanser özelliğinden dolayı kanser tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Doughari, 2012).

1.4.3. Saponinler

Saponin terimi, sabun yapımında kullanılan *Quillaja saponaria* bitkisinden türemiştir. Saponinin en önemli özelliği suda kolayca erimesi ve sabun gibi köpürmesidir. Saponinler aslında mürekkep yapısındaki glikozidlerdir. Genellikle eterik yağlar ve reçinelerle birlikte bulunup yağ, karbonhidrat ve diğer maddelerin organizma tarafından emilmesine yardım ederler.

Bitkilerin savunma mekanizmalarından biri olduğu ve ot yiyen hayvanlara karşı koruyucu rolü olduğu tahmin edilmektedir. Saponinin bitkiden izole edilmesi, yapısındaki organik ve inorganik maddelerin miktarı arttıkça zorlaşır. Yapılan çalışmalarda kırmızı kan hücre zarına saponinin dokunmasıyla hemen parçalandığı ve yapısındaki hemoglobini bıraktığı görülmüştür. Bu özelliğinden dolayı saponinlerin kanı hemoliz etme özelliğine sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu madde damardan verilmemektedir. İnhalasyonunda ise burun ve boğaz gibi muköz membranlara sahip yapıları tahriş ettiği, aksırma ve salgı çıkmasına sebep olduğu, ağızdan alındığında da salgı bezlerini tahriş ettiği ve balgam çıkmasına neden olduğu bilinmektedir (URL-4, 2017).

Saponinlerin hipolipidemik ve antikanser aktivite gibi önemli terapötik etkileri de bulunmaktadır (Doughari, 2012).

1.4.4. Vitaminler

Vitaminler kendi başlarına enerji kaynağı olmayıp metabolizmada birçok biyolojik olayı katalizleyen önemli bileşiklerdir. Bitkilerin yapraklarında bulunurlar ve buradan bitkinin bütün kısımlarına yayılırlar. Yeterli miktarda alınan vitamin immün sistemi güçlendirir. Suda eriyen (B grubu vitaminler, C, K, PP, P vitamini) ve yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K, F vitaminleri) olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Vitaminlerin insan vücudundaki etkileri hakkında birçok çalışma mevcuttur ancak bitki organizmaları üzerindeki rolü ve önemi henüz tam olarak tespit edilememiştir. Vitaminlerden bazılarının ferment karışımlarına aktif grup halinde girdikleri, diğerlerinin de asitleşme olaylarında önemli bağlantı rolünü oynadıkları tahmin edilmektedir. Vitaminin yetersiz alınması hipovitamin veya avitaminoz denilen hastalığa, aşırı alınması da hipervitaminoz denilen hastalığa neden olup savunma sisteminin zayıflamasına neden olduğu bildirilmiştir. Tıpkı insanlar ve hayvanlar gibi bitkilerde de vitamin miktarının çoğalma veya azalması durumunda organizmanın hayat faaliyetinde bozukluklar görülmektedir.

Bitkilerin bünyesinde pek çok vitamin özelliğinde madde vardır. Pantotin asit, para-aminobenzoen asit, folik asit, kolin, monozitol vs. bunlardan birkaçıdır ve büyüme faktörü olarak işlev görürler (URL-4, 2017).

1.4.5. Eterik (Uçucu) yağlar

Uçucu yağ, bitkilerin çeşitli kısımlarından elde edilen, oda sıcaklığında sıvı halde olan, bazen donabilen, kolaylıkla kristalleşebilen genellikle renksiz veya açık sarı renkli, uçucu, kuvvetli kokulu ve yağimsı karışımlardır. Fenoller, aldehitler, ketonlar, alkoller, karbonlu asitler, esterler ve özellikle terpenler bu gruba girmektedirler (İşler, 2017). Doğada yetişen 300'e yakın bitki familyasından yaklaşık 1/3'i eterik yağ asidi içerdiği ve bu sayının 2500'ün üzerinde bir rakamı ifade ettiği bilinmektedir.

Eterik yağlar diğer bir adıyla uçucu yağlar, halk arasında daha çok esans adıyla bilinmektedirler. Bitkilerin savunma mekanizmasında görev aldığı düşünülen eterik yağların çoğu hoş kokuludur ve bu kokuları sayesinde böceklerin ilgisini çekerek çiçeklerin aşılmasını ve türün devam etmesini sağlarlar. Ayrıca bitkileri güneşin

kızgınlığından korumak maksadıyla yağlar havada buharlaşır ve güneş ışınlarını dağıtırlar. Bazı durumlarda, eterik yağların zararlı kemiricilerden, böceklerden, hastalık getiren bakterilerden koruyucu vazifesi gördüğü de tahmin edilmektedir.

Bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımlarında en önemli etki mekanizmasının temel bileşenlerini uçucu yağlar oluşturmaktadır. Bu nedenle ilaçlarda etken madde olarak kullanılmaktadırlar. Sinirleri sakinleştirici, ağrı kesici ve solucan düşürücü etkileri olduğu düşünülmektedir. Heterosiklik ve hidroaromalı bileşimler olan uçucu yağlar bünyelerindeki aroma bileşikleri sayesinde aromaterapi denilen bir yöntemi ortaya çıkarmıştır. Aromaterapi; doğal koku maddeleri kullanılarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemin bağışıklık sistemini güçlendirerek stres, sinirlilik, depresyon ve yorgunluk problemlerini giderdiği bilinmektedir (URL-4, 2017).

Uçucu yağlar spazm çözücü, irrite edici, antiseptik, antifungal, antiviral ve antimikrobiyal özellikler göstermektedirler. Uçucu yağların antibiyotik ve antiseptik özellikleri bakteriler, küf mantarları ve mayalara karşı kullanılmaktadır. En antiseptik yağlar, geyik otu, tarçın, kekik, karanfil, lavanta ve okaliptüs yağlarıdır (Grassmann vd., 2003).

Terpenlerin uçucu yağların ana bileşenleri olması, bu sınıf bileşiklerin de biyolojik özelliklerinin araştırılmasına yol açmıştır. Örneğin, kekik yağında bulunan timol ve karvakrol, fenolden 20 kat daha antiseptiktir ve diş macunlarında kullanılır. Bu bileşikler hem antioksidan hem de antibiyotik özelliklere sahip olup karaciğeri koruyucu ve iyileştirici etkilerinin yanında kalp kası üzerinde de olumlu etkileri vardır (Adams, 2004; Arkan, 2008).

1.4.6. Fenolik bileşikler

Bitkilerin karakteristik özellikleri, kendilerine özgü renk, koku ve buruk tatlarının oluşmasından fenolik bileşikler sorumludur. Birçok alt gruba sahiptir ancak, genel bir sınıflandırma yapılırsa gıdalardaki fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Karadeniz ve Ekşi, 2001).

Fenolik bileşikler, doğal antioksidan kaynağıdır bu nedenle gıda takviyesi olarak immün sistemi güçlendirici olarak kullanılırlar. Yeşil çay, kırmızı meyve ve yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunan bu bileşikler, ilaçtan kozmetiğe ve gıda sanayisine kadar birçok sektörde kullanılmaktadır. Bitkilerde renk ve tat oluşumundan sorumlu oldukları için gıda sanayinde de doğal tat ve renk verici olarak kullanılmaktadır (Davidek vd., 1990). Ayrıca oksitlenebilen maddeleri oksidasyondan korumak ve meyve sularının saflık kontrolü için kullanılırlar (Simon vd., 1992).

Fenolik bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidatif etkiye sahip olduğu, serbest radikallerin oluşmasında görevli enzimleri inhibe ettiği ve lipid peroksidasyonunu engellediği yapılan çalışmalarca ispat edilmiştir (Karakaya ve El, 1997). Kalp ve damar rahatsızlıkları, kronik iltihaplanma, yaşlılık ve kanser tedavisinde kullanılabilmekte (Corner vd., 2006) ve gıda takviyesi veya ilaç yapımında kullanılmaktadırlar (Pierson ve Reddy, 1982).

Flavanoidler, hücre metabolizmasında rol oynayan regülasyon faktörleridir (Schobinger, 1988). Bu nedenle antimutajen ve antikanserojen etkinliğe sahip olduğu yapılan çalışmalarca desteklenmektedir (Hertog vd., 1992, Shahidi ve Naczki, 1995, Cemeroğlu ve Cemeroğlu, 1998, Wanasundara ve Shahidi, 1998).

1.5. Çalışmada Kullanılan Meyveler ve Özellikleri

İnsanoğlu tarihi boyunca bitkileri çeşitli alanlarda kullanmıştır. Bitkiler kök, yaprak, gövde ve meyve başta olmak üzere çeşitli yapılara sahip canlılardır. Birçok kullanım alanına sahip olan bitkiler farklı organlarıyla da çeşitli sektörlerde kullanılmaktadır. Bu yapılardan biri de bitkilerin meyveleridir. Meyveler temel olarak gıda şeklinde tüketilmektedir. Taze veya kurutulmuş olarak, reçel, marmelat, şarap, çay yapımında, dondurma, pasta, süt ve yoğurtlarda tatlandırıcı ve aroma verici olarak kullanılmaktadırlar. Bazı meyveler güzel kokulu olmasından dolayı parfümeride ve kozmetik sanayinde kullanılmaktadır. Ayrıca süs-dekor yapımı, boyar madde ve ilaç yapımı gibi birbirinden çok farklı alanlarda kullanılmakta ve hem global hem de ulusal pazarda süratle büyüyerek önemli bir gelir kaynağı oluşturmaktadır. Bu konuda Türkiye büyük bir ekonomik potansiyele sahiptir. Ülkemiz, konumundan dolayı binlerce bitki çeşidine sahip olup adeta pek çok bitkinin gen merkezi haline gelmiştir.

Bitkilerin yaprak, kök vs. yapılarının dışında meyveleri de insan sağlığı için önem arzeden bileşiklere sahiptirler. Bu nedenle halk tarafından çeşitli hastalıklardan korunmak veya hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan meyveler

Meyvenin Latince Adı	Meyvenin Türkçe Adı
<i>Arbutus unedo</i>	Kocayemiş
<i>Aronia melanocarpa</i>	Rus Yaban Mersini
<i>Fragaria vesca</i> L.	Yabani Çilek
<i>Frangula alnus</i>	Barut Ağacı
<i>Fructus cynosbati</i>	Kuşburnu
<i>Ribes Rubrum</i>	Frenk üzümü
<i>Rubus fruticosus</i> L.	Böğürtlen
<i>Solanum nigrum</i>	Köpek üzümü
<i>Sorbus torminalis</i>	Akçaağaç Yapraklı Üvez
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Likapa
<i>Vitis Labrusca</i> L.	İsabella Üzümü

1.5.1. *Arbutus spp.*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Magnoliophyta* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Magnoliopsida* (İki çenekliler)
Takım: *Ericales*
Familya: *Ericaceae* (Fundagiller)
Cins: *Arbutus*
Tür: *A.unedo*



Şekil 4. *Arbutus spp.*

Ericaceae (fundagiller) familyasına ait olan dağ çileği (*Arbutus unedo*) Türkiye’de daha çok kocayemiş adıyla bilinmektedir. Bu bitki türü dört mevsim yeşil kalan, kısa boylu ve meyvesi yenen bir çalı türüdür. Genellikle deniz seviyesinden 600 m yüksekte, kayalık ve yamaçlarda yetişen bu bitki türünün boyu 9-12 metreye kadar uzayabilmektedir (Miguel vd., 2014; Gomes, 2011).

Ilman bir iklime sahip olan Akdeniz, Ege ve Karadeniz bölgeleri gibi kıyı şeritlerde doğal olarak yetişen bu meyve sert iklim şartlarına dayanıklı değildir. Buzlanma ve yaz kuraklığının yaşanmadığı Güney, Orta ve Batı Avrupa, Batı Asya ve Kuzeybatı Afrika ülkelerinde de sıklıkla görülmektedir (Miguel vd., 2014).

Türkiye’nin iklim şartları altında Kasım-Mart aylarında çiçeklenip, sonbaharda meyveleri olgunlaşan kocayemiş birçok alanda kullanılmaktadır. Meyveler taze olarak tüketildikleri gibi alkollü içecek, reçel/marmelat yapımında, yoğurt ve pastalara lezzet verici olarak da kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta da; meyve, taze yaprak, kök ve tohumları gibi çeşitli organlarıyla oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Biyoaktif bileşenlerce oldukça zengin bir yapıya sahip olduğu için kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığa karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır. Antiseptik, laksatif ve diüretik etkili meyvesi ve diüretik, vasokonstrüktör, üriner antiseptik, antidiyaretik ve depüratif etkisi olduğu kabul edilen yaprakları da çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kocayemişin, hipertansiyon ve inflamatuvar hastalıklar üzerinde de etkileri olabileceği yönünde araştırmalar sürmektedir (Mendes vd., 2011; Oliveira vd., 2011a; Afkir vd., 2008).

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları incelendiğinde kanser ve kardiyovasküler hastalıklara karşı korunma yollarından birinin ağırlıklı olarak sebze ve meyve tüketmek olduğu görülmüştür. Çünkü bitkisel gıdalar C ve E vitamini gibi antioksidanlar ve fenolik içerikleri yüksek ürünlerdir. Aralarında kocayemişin de bulunduğu bu meyve ve sebzeler antioksidan ve fenolik bileşik içerikleri sayesinde koruyucu etki oluştururlar (Barros vd., 2010; Oliveira vd., 2011b).

Özcan ve Haciseferioğulları'nın 2007'de yaptığı çalışmada kocayemişin kimyasal ve mineral içerikleri belirlenmiştir. Ana bileşenlerin nem ve karbonhidrat olduğu, yüksek oranda Ca, K, Mg, Na ve P mineralleri içerdiği görülmüştür.

Kocayemişin fenolik bileşik açısından analizi, Guimaraes vd. tarafından 2013 yılında yapılmış, bu bitkide en yaygın bulunan bileşiğin kateşin (13.51 mg/100 g) olduğu bildirilmiştir. Oliveira vd. (2011b) antioksidan aktivite ve fenolik bileşik içeriğindeki değişimi farklı periyotlarda inceleyerek kocayemişin ham, yarı ham ve olgun meyve hallerindeki değerleri incelemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre antioksidan aktivite ile olgunlaşma süreci arasında önemli bir bağlantı olduğu görülmüş, olgunlaşmanın artmasıyla fenol bileşik miktarı ve antioksidan aktivitenin azaldığı tespit edilmiştir (fenol miktarı ham meyvede 108 mg/100 g kuru meyve, yarı olgun meyvede 111 mg/100 g ve olgun meyvede 60 mg/100 g).

Türkiye'de Papuçoğlu vd. 2003'de yaptıkları bir çalışmada kocayemiş yapraklarının antioksidan aktivitesini incelemiş, yaprakların flavanol glikozitleri ve taninleri içerdiğini bildirmişlerdir. Serbest radikalleri yakalama kapasiteleri çok güçlü olan tanin ve flavanollerin insan sağlığı için özellikle immün sistemi kuvvetlendirerek vücudu koruyucu etkisi olduğu vurgulanmıştır.

Kocayemiş, içerdiği biyoaktif bileşenlerle, özellikle yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu için bilim camiası tarafından sağlık üzerinde olumlu etkilerinin olduğu düşünülen bir meyvedir. Kardiyovasküler, kanser ve antimikrobiyal alanlarda yapılan çalışmaların sonuçları da bu hipotezi destekler niteliktedir.

Dib vd. (2013) tarafından kocayemiş köklerinin flavanoid, kinon, tanin ve antosiyaninlerce zengin olduğu tespit edilmiştir. Köklerin su ve metanolde ekstraksiyonları yapılarak bakteriler üzerinde antimikrobiyal aktivitesi olup olmadığı da araştırılmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde zayıf, *Escherichia coli* üzerinde güçlü antimikrobiyal etkinlik gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle kocayemiş köklerinin bakterilere karşı kullanılacak doğal bir antimikrobiyal katkı maddesi olma potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Fareler üzerinde sulu kocayemiş ekstraktının etkilerini araştıran bir başka çalışmada da akut akciğer inflamasyonunun önemli ölçüde azaldığı bulunmuş (Mariotto vd., 2008). İçerdikleri yüksek orandaki fenolik bileşikler nedeniyle güçlü bir antioksidan etkiye sahip olan kocayemiş meyvelerinin, C vitamini bakımından oldukça zengin olduğu ve halk sağlığında kullanıldığı belirtilmektedir (Karadeniz ve Şişman 2004).

1.5.2. *Aronia spp.*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Angiosperms* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Eudicots* (İki çenekliler)
Takım: *Rosales*
Familiya: *Rosaceae* (Gülgiller)
Cins: *Aronia*
Tür: *A. melanocarpa*



Şekil 5. *Aronia spp.*

Türkiye’de çok fazla tanınmayan *Aronia melanocarpa* ya da bilinen adıyla Rus yaban mersini, gülgiller (*Rosaceae*) familyasına ait bir bitki türüdür. Boyu 1,5-2 metreye kadar uzayabilen bu bitkinin doğal olarak yetiştiği yerler; Kuzey Amerika’nın doğusu, Florida ve Hindistan’dır. P, PP, C, B2, B6, E vitaminleri, polifenol ve antosiyanin açısından oldukça zengin olan *Aronia* spp., bol miktarda mineral de içermektedir (Wawer vd., 2006). Radyasyonun zararlı etkilerine karşı koruyucu etki gösteren pektin maddesine zengin bir yapıya sahiptir. Bu meyvenin en önemli özelliği yüksek antioksidan aktivite göstermesi ve vücudun savunma sistemini güçlendirmesidir. Yenileyici etkisi Parkinson hastalığı için umut vaat etmektedir. Parkinson vb. sinir sistemi rahatsızlıklarında hücre yenileyici özellik göstererek hastalığın tedavisinin mümkün olabileceği düşünülmektedir. Yapısındaki antioksidan maddeler yaşlanmayı geciktirir ve bağışıklık sistemini güçlendirirler (Ciocoiu vd., 2013). Kanser, mide ülseri, kalp ve damar hastalıkları vb. birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Meyveleri acı tada sahip olduğundan reçel/marmelat veya ilaç yapımında kullanımı daha yaygındır. Yapılan bir çalışmada, Tip 2 diyabet hastası olan bireylerin, düzenli olarak günlük 200 ml. yaban mersini suyu (*Aronia melanocarpa*) tükettiğinde, açlık kan glikozunun, HbA1c ve lipid seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Chambers vd., 2003). Başka bir çalışmada ise yaban mersininin diyabetlilerde kılcal damarların kırılabilirliği üzerine koruyucu etki oluşturduğu, serum kolesterol seviyesini azalttığını ve primer dislipidemi trigliserid seviyesini azalttığı görülmüştür (Murray, 1995).

1.5.3. *Fragaria* spp.

Alem:	<i>Plantae</i> (Bitkiler)
Bölüm:	<i>Angiosperms</i> (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	<i>Eudicots</i> (İki çenekliler)
Takım:	Rosales
Familya:	Rosaceae (Gülgiller)
Cins:	<i>Fragaria</i>
Tür:	<i>F. vesca</i>



Şekil 6. *Fragaria spp.*

Gülgiller (*Rosaceae*) familyasına ait olan *Fragaria vesca* L. halk arasında Orman çileği ya da Yabani çilek olarak bilinmektedir. *F.vesca* boyu 0,1- 0,3 metreye ulaşan, yazları meyvesi olgunlaşan ve birçok alt türe sahip çok yıllık bir bitkidir. Ana vatanı Kuzey ve Güney Amerika'dır. Doğu Karadeniz bölgesi gibi ılıman ve subtropikal iklime sahip bölgelerde doğal olarak yetişmektedirler. Akdeniz ve Ege bölgesinin kıyı kesimlerinde verim oldukça yüksekken, Karadeniz ve Marmara bölgesinde verim daha düşüktür (Nacar, 2005; Turhan ve Paydaş Kargı 2007). *F. Vesca* bitkisi kök, yaprak ve meyveden oluşmaktadır.

Lezzetli ve hoş kokulu meyvesi ve önemli bileşikler içeren yaprakları sayesinde birçok sektörde kullanılmaktadır. Meyveleri taze olarak yenilmekle birlikte pasta, bisküvi, meyveli yoğurt, dondurma, şarap, meyve suları yapımında aroma ve tat verici olarak gıda endüstrisinde; şampuan, krem, parfüm yapımında kozmetik sektöründe ve ilaç yapımında sağlık sektöründe sıklıkla kullanılan değerli bir bitkidir.

Halk arasında en çok gıda alanında kullanılmakta olup ayrıca iştah açıcı, antidiyareik, idrar yolları antiseptiği, açık yaraların kapatılması, derideki sivilce ve lekelere karşı etkilerinden dolayı geleneksel tedavide de kullanılmaktadır (Doğanoğlu vd., 2006). Çilek meyveleri protein, yağ, karbonhidrat ve enerji açısından fakir ancak vitaminler, mineraller, fenolik bileşikler ve organik asit açısından zengin olduğu için diyetlerde ve diyet ürünlerinin yapımında kullanılmaktadır.

Kültürü yapılan birçok meyve sahip olduğu özellikleri kaybettiği için yabani çilek gibi doğada kendiliğinden yetişen bitkilerin şifa özelliklerinin kültür bitkilerine göre

daha çok olduğuna inanılmaktadır. İlaç yapımında da sıkça kullanılan yapraklarının pedunculagin, agrimoniin, procyamidin, ellagitanin, catechin gibi tanen türevleri, quercetin, quercitrin, rutosid gibi flavanoit türevleri, karbonik ve anorganik asitlerce zengin olduğu bilinmektedir. Meyvelerinin ise B vitaminleri (B1, B2, B3), C vitamini, Karotin (Pro-A vitamini), mineraller (fosfor, kalsiyum, demir) ve uçucu yağ içerdiği bilinmektedir. Çilek kökünün, yapraklarına oranla daha az miktarda tanin maddesi içerdiği, diğer değerlerin ortalama olarak aynı olduğu tespit edilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar çilek gibi kırmızı ve üzümü meyvelerin insan sağlığında önemli roller oynadığını ortaya çıkarmıştır. Antioksidan kapasitelerinin önemli ölçüde fazla olması bu meyveleri doğal ilaç konumuna sokmaktadır. Yabani çilekte de bol miktarda bulunan antosiyaninler ve flavonoidler vücutta hasara neden olan süperoksit radikallerini tutar ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Ayrıca serbest radikallerin oluşmasında etken olan ksantinoksidaz enzimini inhibe edici özelliğe sahiptirler. Böylece besinlerin parçalanması sonucu kaçınılmaz olarak oluşan serbest radikallerin oluşturacağı zararlardan vücudu korumuş olurlar. Bu etkiye antiradikal etki denilmektedir.

Yabani çilek bol miktarda elajik asit içermektedir. İlk defa 1968'de yapılan çalışma ile elajik asidin antikanserojen ve antimutajen (hücre yapısının bozulmasını önleyici) etkinliği keşfedilmiştir. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda tümör gelişimini engellediği, kanserleşmiş hücreler üzerinde toksik etki oluşturduğu ancak normal hücrelere zarar vermediği dille getirilmektedir (URL-13, 2017).

Yabani çileğin kanın pıhtılaşmasını önleyen antikoagülant madde içerdiği için kan akışımın kolaylaştığı, damar içerisindeki plak oluşumunu engellediği ve santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Rahim ağzı ve göğüs kanserine karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülen yabani çilek birçok kadın için umut ışığı olmuştur. Clemson Üniversitesinde yürütülen ve Journal of Agricultural and Food Chemistry dergisinde yayımlanan bir çalışmada iki servikal kanser ve iki göğüs kanseri hücre kültürleri üzerinde çilek özlerinin etkisi incelenmiştir. Yabani çilekteki fitokimyasalların kanser hücrelerinin büyüüp gelişmesini önemli oranda engellediği ve tümörün başlangıç aşamasını durdurduğu bildirilmiştir.

1.5.4. *Frangula spp.*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Magnoliophyta* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Magnoliopsida* (İki çenekliler)
Takım: *Rosales*
Familiya: *Rhamnaceae* (Çehrigiller)
Cins: *Frangula*
Tür: *F. alnus*



Şekil 7. *Frangula spp.*

Farklı iklimsel ve fiziksel özelliklere sahip olan Doğu Karadeniz Bölgesi genetik çeşitliliğin bol olduğu bitki cenneti konumundadır. Bünyesinde barındırdığı bitkilerden birisi de Barut Ağacı olarak bilinen *Frangula alnus*'tur. Bu bitki *Rhamnaceae* (Çehrigiller) familyasına ait, 4-5 metre boylarında küçük dikensiz bir ağaç türüdür. En sık Kuzey Anadolu bölgesinde görülse de nadiren İç ve Doğu Anadolu bölgelerinde de rastlanabilmektedir. Özellikle *Rhamnus frangula pontica* türü yalnızca Doğu Karadeniz bölgesinde Giresun, Trabzon, Rize ve Artvin illerinde yetişmektedir (Anşin vd. 1994; Dara, 2006).

Kabuk, yaprak ve meyve gibi birçok organı zehirlidir. Zehir miktarı en çok taze haldeki kabuk kısmında bulunmaktadır. Yapısında %2 oranlarında antrasen türevi bileşikler içerir. Düşük doz verildiğinde laksatif, yüksek doz verildiğinde de tam tersi pürgatif etki göstermektedir. Kabuklarındaki yüksek miktardaki antrakınon bileşeni olan monoglikozit ve emodinler sayesinde güçlü antioksidan etkinlik gösterir. Tanen ve acı madde içerdiği bilinmektedir. Avrupa ve Amerika da bazı türleri; diüretik, laksatif,

mide düzenleyici ve spazmolitik etkilerinden faydalanılarak ilaç yapımında kullanılmaktadır (Kremer vd., 2012).

Birçok tıbbi bitki gibi *f.alnus*'un da meyveleri ve kabuklarından yararlanılarak bölge halkı tarafından ticareti yapılmaktadır (Küçük vd., 2000). Boya sanayisinde de sıkça kullanılan bu bitki doğal boya üretiminde tercih edilen ilk bitkilerden biridir (Karadağ, 2007).

1.5.5. *Fructus spp./Rosa canina*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Angiosperms* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Eudicots* (İki çenekliler)
Takım: *Rosales*
Familya: *Rosaceae* (Gülgiller)
Cins: *Rosa*
Tür: *R. canina*



Şekil 8. *Fructus spp.*

Rosaceae (gülgiller) familyasının bir üyesi olan kuşburnu yaklaşık 1-3 metre yüksekliğe sahip, köklerinin 4 metreye kadar toprağın altına inebildiği, uzun ömürlü bir çalıdır. Kuraklık, aşırı sıcak ve soğuk hava, pestisit gibi bitkiye zarar veren faktörlere karşı oldukça dayanıklıdır. Ana vatanı Kuzey Avrupa ve Batı Asya olduğu gibi Türkiye'nin her yöresinde, özellikle Doğu Karadeniz Bölgesinde Tokat ve Gümüşhane illeri çevresinde yetişen çok yıllık bir bitkidir (Yamankaradeniz, 1983). Halkın çoğunluğu tarafından kuşburnu adıyla bilinen bu bitki, bazı yörelerde itburnu (Anonim, 1995), yabangülü, şillan, deligül, gül burnu, gül elması olarak da bilinir (Rehder, 1949).

Zaten gülgiller ailesinin bir üyesi olan kuşburnunun tarihinin de gülle eşzamanlı olduğu bilinmektedir. Göze hitap eden estetik bir güzelliği olduğu için M.Ö. Akdeniz ülkelerinde peyzaj amaçlı yetiştirilmiştir. "Tanrıların Gıdası" olarak eski Yunan mitolojisinde anılmış ve birçok uygarlık tarafından da hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır (Yıldız, 2005). Kökleri 4 metre kadar derinliğe inebilir. Yayılıcı karaktere sahip olduğu için toprağın geçirgenliğini artırır ve birçok arazide erozyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır (Nas ve Gökalp 1993). Geleneksel tıptaki kullanımının Hippocrates zamanına dayandığı ve iltihaplı çiban ve yaraların tedavisi için ilaç yapımında kullanıldığı bilinmektedir. Orta Çağ'da da tenya gibi parazitlerin vücuttan uzaklaştırılmasında, böbrek, mesane ve safra rahatsızlıklarında, şeker hastalığı ve ishalin tedavisinde kullanılmıştır (Velioğlu ve Poyrazoğlu 1988).

Kuşburnunun potansiyeli aslında II. Dünya Savaşı döneminde İngiltere, Norveç ve İsveç hükümetlerinin yaptığı araştırmalar sonucu keşfedilmiştir. Savaş koşulları ve yetersiz beslenmeden dolayı gelişen vitamin eksikliğinin neden olduğu hastalıklar askerleri olumsuz etkilediği için yapılan araştırmalarda kuşburnunun birçok vitamin içerdiği özellikle C vitamini deposu olduğu keşfedilmiştir (Yıldız, 2005).

Aslında kuşburnunun sahip olduğu zenginlikler çok daha sonra keşfedilmiştir. Suda çözünür vitaminler, fenolik bileşik, antosiyanin ve minerallerce oldukça zengin bir yapıya sahip olduğu bildirilmiştir (Nas ve Gökalp 1993; Koca vd., 2008). Barındırdığı tüm bu özelliklerden dolayı peyzajdan ilaç sanayisine kadar oldukça geniş kullanım alanına sahiptir.

Taze meyve şeklinde tüketilbilen kuşburnu, kabuğu ve çekirdeğe yakın etli kısmı yenilebilen lezzetli bir meyveye sahiptir. Yüksek miktarda C vitamini içerdiği için çay formunda tüketimi özellikle kış aylarında oldukça ilgi görmektedir. Enfeksiyonlara ve soğuk algınlıklarına karşı iyileştirici özellik gösteren bu meyve vücudun bağışıklık sistemini güçlendirerek hastalığın yenilmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca marmelat, reçel, komposto, likör, şarap, nektar ve meyve suyu olarak tüketimi yaygın olduğu gibi bitkisel ilaç sektöründe de oldukça rağbet görmektedir. Düşük askorbik asit düzeyine sahip meyve ve sebze sularının zengileştirilmesinde, yiyecek sanayinde katkı maddesi olarak, tekstil sanayinde boyar madde ve yüksek oranda doymamış yağ asidi

içerdiğinden dolayı kozmetik sanayinde sıklıkla kullanılmaktadır (Türkben vd., 1996). Kuşburnu vitaminlerden; A vitamini, C vitamini, tiamin, riboflavin, K vitamini, P vitamini ve flavonidler içermektedir (Yamankaradeniz, 1983).

Kuşburnunun en önemli özelliklerinden biri bütün meyvelerden daha fazla miktarda C vitamini içermesidir. Meyvenin 100 gramında 500-1700 mg C vitamini bulunmaktadır (Adam 1973; Nas ve Gökalp, 1993). Bu miktar C vitamini deposu olarak bilinen portakalın sahip olduğu C vit. miktarından 8-20 kat daha fazladır (İskenderon ve Ragimow, 1973). Kuşburnunu değerli kılan diğer bir özellik ise doğada oldukça nadir bulunan P vitamini açısından zengin bir yapıya sahip olmasıdır (Melyantseva, 1978). Vitamin miktarı kuşburnu türlerinde değişiklik gösterebildiği gibi, meyvenin olgunluk derecesi, yetiştiği arazi şartları, toplanma zamanı, kurutma tarzı, meyvenin depolanma ve saklama şartlarına kadar birçok faktörden dolayı farklılık gösterebilmektedir (Kesikoğlu, 1989). Işıklanmanın bol olduğu yüksek arazilerdeki kuşburnu meyvesinde C vitamini miktarının artış gösterdiği, bunun aksine yağmur yağışının sık olduğu bölgelerdeki meyvelerde ise bu miktarın azaldığı görülmüştür (Vardjan vd., 1978). Ayrıca topraktaki fosfor eksikliği ve potasyum fazlalığı meyvedeki C vitamini miktarını olumsuz yönde etkilemektedir (Makarova ve Kharitonova, 1974). Yapılan başka bir çalışmada da açık renkli ve tam olgunluktaki meyvelere göre koyu renkli ve çok olgun meyvelerin daha düşük oranda C vitamini içerdiği tespit edilmiştir (Spiro ve Chen, 1993).

Soğuk kış aylarının vazgeçilmez içeceği olan kuşburnu çayı sahip olduğu değerli bileşenlerden dolayı birçok hastalığa karşı koruyucu ve bazen de tedavi edici ajan olarak kullanılmaktadır (Kadikal vd., 2002). Yüksek miktarda şeker, C vitamini, fenolik bileşik, mineral içermesi ve güçlü antioksidan özellik göstermesi kuşburnunu birçok ilacın veya besin takviyelerinin başrolü yapmaktadır. Bünyesindeki zengin içerik sayesinde bağışıklık sistemini güçlendirici etkisi vardır. Bu nedenle başta grip olmak üzere birçok enfeksiyon hastalıklarına ve kansere karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

1.5.6. *Ribes spp.*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Magnoliophyta* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Magnoliopsida* (İki çenekliler)
Takım: *Saxifragales*
Familiya: *Grossulariaceae*
Cins: *Ribes L.*
Tür: *Ribes rubrum*



Şekil 9. *Ribes spp.*

Üzümsü meyve gruplarından biri de *Grossulariaceae* familyasıdır. *Ribes rubrum*'un da içinde bulunduğu *Ribes* cinsinin dünyada 200 (Heywood vd., 2007), Türkiye'de ise 7 türü bulunmaktadır. *R. biebersteinii* Berl. ex.DC. , *R. nigrum* L. , *R. uva-crispa* L. , *R.alpinum* L., *R.orientale* Desf. , *R. multiflorum* Kit. ExRomer & Schultes, *R. anatolica* Behcet (endemik) türleri doğal olarak yetişmekte ve *R.rubrum* L.' un ise kültürü yapılmaktadır (Chamberlain, 1972; 1988).

Üzümsü meyveleri ile *Ribes rubrum* yüksek miktarda vitamin ve mineral içeren, insan sağlığı için önemli meyve türüdür. Halk arasında Frenk üzümü adı ile bilinmektedir. Tıbbi öneme sahip olan *R.rubrum* 'un hoş kokulu ve lezzetli olmaları birçok sektörde bu meyvelerin odak noktası olmalarını sağlamıştır. Meyve suyu, yoğurt ve dondurmalara aroma verici, konserve, reçel ve şarap yapımında gıda sektöründeki kullanımı katlanarak artmaktadır (Karaer ve Adak, 2006). İlaç ve kozmetik alanında en az gıda endüstrisinde olduğu kadar ünlü olan Frenk üzümü süs bitkisi olarak da kullanılmaktadır (Heywood vd., 2007).

Çoğunlukla kuzeydoğu Anadolu'da yerleşke gösteren bu bitkinin yaprakları diüretik ve antiromatizmal (Singh vd., 2009; Havlik vd., 2010), meyveleri ise laksatif olarak, mide ve üst solunum yolları rahatsızlarında halk tarafından kullanılmaktadır (Agelet ve Valles, 2001; Šarić-Kundalić vd., 2010). Kurutulmuş meyveleri ise alkalizatör olarak alternatif tıpta kullanılmaktadır (URL-5, 2017).

Ribes cinsi ile ilk bilimsel çalışma 1904 yılında Janczewski tarafından yapılmıştır (Eyduran ve Ağaoğlu, 2007). Güvenç vd., 2005 yılında yaptıkları çalışmada *R.rubrum* yaprak ve dallarında tanen, flavonoit, fenolik madde, uçucu yağ (sadece dalında) ve saponozit (sadece yaprakta) olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu türün antibakteriyal ve antifungal etkinliklerini de araştıran Güvenç vd. yaprak ve dallardan hazırlanan ekstrelerin *S.aureus* üzerinde güçlü bir etkisinin olduğunu ancak *K. pneumoniae*, *E.coli* gibi bakteriler ve *C. albicans*, *C.parapsilosis* gibi mayalara karşı bir etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir.

Vitamin, mineral, fenolik bileşiklerce oldukça zengin olan *R. rubrum* iyi bir antioksidan kaynağıdır. Bu nedenle birçok hastalıkta özellikle idrar yolları enfeksiyonlarına karşı kullanılmaktadır (Ronald, 2002).

1.5.7. *Rubus spp.*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Angiosperms* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Eudicots* (İki çenekliler)
Takım: *Rosales*
Familya: *Rosaceae* (Gülgiller)
Cins: *Rubus* L.
Tür: *Rubus fruticosus* L.



Şekil 10. *Rubus spp.*

Genellikle yol kenarları ve çalılıklarda yerleşke gösteren böğürtlen, doğal olarak yetişen bir bitki türüdür. Gülgiller (*Rosaceae*) familyasına ait ve latince adı *Rubus fruticosus* olan bu bitki aynı zamanda yabani üzüm, diken dutu, diken çileği ve blackberry isimleriyle bilinmektedir. Bitki 400'den fazla türe sahip kalabalık bir aileye sahiptir. Kendine özgü görüntüsü, rengi, kokusu ve tadıyla oldukça ilgi çekicidir. Halk tarafından çoğunlukla taze meyve olarak tüketilmekte ya da marmelat ve reçel yapımında kullanılmaktadır. Ekşimsi tadı sayesinde birçok yiyecek ve içecek sanayisinde aroma ve tad verici olarak kullanılmaktadır. İlaçtan gıdaya, kozmetikten peyzaja kadar birçok alanda tercih edildiği için böğürtlenin yüzlerce işlenmiş formuna rastlamak mümkündür.

Yaz sonu ve sonbahar mevsimlerinde meyveleri olgunlaşmaktadır. Farklı iklim şartlarına uyum sağlayan böğürtlen, aşırı soğuğa karşı duyarlı olup, sıcak ve kurak hava koşullarına karşı oldukça dayanıklıdır.

Kök, yaprak, meyve gibi birçok organının insan sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Organik asitler, vitamin ve mineral açısından oldukça zengin bir bitkidir. Meyvesinin diüretik etkisi olduğu, hemoroid şikayetlerinde kullanıldığı, tansiyonu düşürdüğü ve ayaklardaki ödemi vücuttan uzaklaştırdığı bilinmektedir. Özellikle ağız yaraları, boğazdaki iltihaplanma, dil ve diş eti hastalıklarında ki güçlü etkisi bilinmekte ve halk tarafından gargara haline getirilerek sıklıkla kullanılmaktadır. Yapragının ise yara iyileştirme, ağrı ve yanıkları dindirme özelliği vardır. Kökü kaynatılıp çay şeklinde tüketilerek yükselen kan şekerinin düzenlenmesini, mesanedeki

kum ve taşların düşmesini sağlamaktadır. İçeriğinde bulunan siyanidin maddesi sayesinde başta özofagus ve kolon kanseri olmak üzere birçok kanserin gelişimini engelleyip, kansere karşı koruyucu etkisi olduğu sanılmaktadır.

Meyvelerinde antioksidan, K ve C vitamini miktarları oldukça yüksektir. Bu nedenle immun sistemi güçlendirici, yaşlanmayı geciktirici, osteoporoza karşı koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. İçeriğindeki antosiyaninlerin şeker hastalığına karşı koruyucu etkisi, pektinin kolesterol seviyesini düşürücü, potasyumun ise kan basıncını ve tansiyonu düzenleyici etkileri vardır. Omega-3 ve omega-6 gibi değerli yağ asitleri yönünden de zengin bir meyve olan böğürtlen sinir sistemini onarıcı, depresyona karşı koruyucu ve hafızayı güçlendirici özelliği bulunmaktadır (URL-6, 2017). Böğürtlen yaprağı ve çiçek tomurcuklarından yapılan drog, içeriğindeki tanen, flavonoid, C vitamini ve organik asitler sayesinde anti-diyareik, anti-hemoroidal ve astrenjan olarak kullanılmaktadır.

1.5.8. *Solanum spp.*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Angiosperms* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Eudicots* (İki çenekliler)
Takım: *Solanales*
Familiya: *Solanaceae* (Patlıcangiller)
Cins: *Solanum*
Tür: *S.nigrum*



Şekil 11. *Solanum spp.*

Solanum nigrum 'un da içinde bulunduğu *Solanaceae* familyası ekonomik ve tıbbi öneme sahip bitkilerdir. Daha çok otsu ve tırmanıcı çalı formunda buldukları gibi ağaç formları da mevcuttur. *Solanaceae* familyasının dünya genelinde 85 cins ve 2200 den fazla türü, Türkiye'de ise sadece 9 cins ve 31 türü bulunmaktadır.

Bu familyadaki bitkilerden tropan alkaloitleri taşıyan türleri zehirlidir ve ilaç sanayinde sıklıkla kullanılmaktadır (Tanker, 2007). *Solanum nigrum*, halk arasında köpek üzümü veya it üzümü olarak da bilinmektedir. Beyaz çiçekler ve siyah meyvelere sahip olan bu bitki fazla miktarda tohum oluşturma yetisine sahiptir. Tohumları 40 yıl sonra çimlenebilir (Uygur vd., 1986).

Bitkinin yaprak ve meyvelerinde bulunan solanin alkaloidinin yatıştırıcı ve uyuşturucu etkisi vardır. Bu nedenle ağrı kesici olarak astım, epilepsi ve romatizma hastalıklarında kullanılmaktadır. *Solanaceae* familyasındaki bitkilerin temel bileşenlerinin oleik asit, linoleik asit ve palmitik asit olduğu bildirilmiştir (Dhellow vd., 2006).

S.nigrum meyvelerinin etanolde ekstraksiyonu ile fareler üzerinde yapılan bir çalışmada meyvenin antioksidan ve antihiperlipidemik aktivitesi araştırılmıştır. Sonuçlar bu iki aktivitenin de oldukça yüksek değerlerde olduğunu göstermiştir (Arulmozhi vd., 2010).

Jimoh vd. (2010) *S. nigrum* yapraklarının aseton, metanol ve su ile ekstraksiyonlarını kullanarak yaptıkları bir çalışmada yaprakların yüksek miktarda besinsel değerlere (protein, yağ) sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle polifenolik bileşikler bakımından oldukça zengin olan *S.nigrum*'un iyi bir antioksidan kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür (Al-Fatimi vd., 2007).

1.5.9. *Sorbus spp.*

Alem:	Plantae (Bitkiler)
Bölüm:	Magnoliophyta (Kapalıtohumlular)
Sınıf:	Magnoliopsida
Takım:	Rosales
Familiya:	Rosaceae (Gülgiller)
Cins:	<i>Sorbus</i>
Tür:	<i>S. torminalis</i>



Şekil 12. *Sorbus spp.*

Üvez cinsi (*Sorbus L.*); gülgiller (*Rosaceae*) familyasının bir üyesidir. Kışın yaprağını döken, farklı boylara (3-25 m.) sahip bu çalı türünün meyveleri yalancı meyve tipinde; kırmızı renkli, küremsi yada armut şeklindedir. Dünya çapında 80'den fazla türü, Türkiye'de de 12 türü ve 17 taksonu doğal olarak yetişmektedir. Sorbus sözcüğü Latince meyve anlamına gelen "*Sorbum*" sözcüğünden türemiştir.

Farklı toprak ve iklim şartlarına uyum sağlarlar, birçok türü kuraklığa ve hava kirliliğine karşı dayanıklıdır. Türkiye gibi Doğu Karadeniz bölgesi hariç ülkenin büyük bir kısmında dönemsel kuraklıkların hakim olduğu alanlarda uyumu oldukça iyidir. Türkiye dışında Avrupa, Kafkaslar ve Kuzey Afrika'da diğer bitki türleri ile karışık halde yetişmektedir.

Estetik görüntüsü ve sonbahar mevsiminde uzun süre dökülmeyen sarı, turuncu yapraklarının oluşturduğu hoş görüntü sayesinde peyzaj alanında sıkça tercih edilmektedir. Yüksek dağ kesimlerinde sıkça rastlanan *Sorbus L.* cinsi toprağın derinlerine inen kökleri nedeniyle de erozyon kontrolünde kullanılmaktadır. Odun cinsi

bakımından oldukça değerli olan *Sorbus tormunalis*, mobilya yapımında ya da yakacak kaynak olarak tercih edilmektedir. Ayrıca tabiatta birçok canlının besin kaynağı haline gelmiştir. Çiçekleri ile arılar, meyveleri ile bazı kuş cinsleri ve diğer canlılar (sincap, insan, ayı vb) için iyi bir enerji kaynağıdır. Bu canlılar tarafından tüketilen meyvelerin tohumları gübrelerle çok farklı alanlara yayılır ve burada çimlenirler. Bu nedenle *Sorbus L.* cinsi bitkiler oldukça fazla alana yayılmış halde bulunurlar.

Üvezlerin çeşitli organları modern ve alternatif tıpta çok amaçlı olarak kullanılır. Üvez meyve (*Fructos Sorbi domesticae*) ve yaprakları (*Folium Sorbi*) kabız giderici etkilerinden dolayı, infüzyon halinde (%5) dahilen kullanılır. Yaprakları halk arasında şeker hastalıklarına karşı kullanılır ve laboratuvar deneyleri de kan şekerini düşürücü etkiye sahip olduğunu göstermiş zararsız bir ilaçtır. Yine yaprakları, hafif müsil ve göğüs yumuşatıcı etkiye sahiptir (URL-7, 2017).

1.5.10. *Vaccinium spp.*

- Alem:** *Plantae* (Bitkiler)
Bölüm: *Magnoliophyta* (Kapalı tohumlular)
Sınıf: *Magnolipsida* (İki çenekliler)
Takım: *Ericales*
Familiya: *Ericaceae* (Fundagiller)
Cins: *Vaccinium*
Tür: *V. myrtilus*



Şekil 13. *Vaccinium spp.*

Ericaceae (Fundagiller) familyası içinde yer alan *Vaccinium* L. cinsinin birçok alt türü bulunmaktadır. Bu alt türlerden biri olan *Vaccinium myrtillus* L.'dir. Bilberry: Yaban mersini, çoban üzümü, ayı üzümü ve likapa adlarıyla da tanınmaktadır. Genellikle dağ ve yaylalar gibi rakımı yüksek alanlarda doğal olarak yetişen türlere (*V. vitis-idea* L., *V. myrtillus* L. ve *V. arctostaphylos* L.) sahiptir (Çelik, 2005).

ABD'de 1906 yılından itibaren başlatılan seleksiyon çalışmalarının bir ürünü olan Yaban mersini, Türkiye ve Avrupa ülkelerinde de tarımı yapılan popüler bir meyve haline gelmiştir. Özellikle 1970'li yıllardan sonra ilgi odağı olmaya başlayan Yaban mersini, koyu mavi rengi, sıkı meyve yapısı, hoş tat ve kokuya sahip olması, düşük kalorili olmasından dolayı kozmetik ve gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. Meyveleri lezzetli, tatlı, sulu ve besleyicidir. Likapa, taze veya kuru meyve olarak tüketilmektedir. Yüksek miktarda ve doğal şeker içerdiği için kurutulmuş olan meyveleri toz haline getirilip tatlandırıcı olarak şeker hastaları tarafından kullanılmaktadır. Ayrıca meyve suyu, herbal çay, puding, meyveli kek, ekmek ve çörek, reçel, marmelat, meyveli süt, yoğurt ve dondurma gibi gıdalarda kullanılmaktadır. Gıdaların dışında antioksidanlarca zengin olup serbest radikal oluşumunu önlediği ve yaşlanmayı geciktirici etkisi olduğu için birçok el ve yüz kremi, gözaltı kremi ve yüz temizleme sabunu üretiminin ham maddesi olarak da kullanılmaktadır (Cinbaş, 2005).

Önemli bir antioksidan kaynağı olan *V. myrtillus* kimyasal bileşiminde, meyve asitleri; kinik asit, malik asit, sitrik asit; tanenler başlıca kateşin tanenleri, oligomerik prositanidinler, antosiyanozitler; flavanoitler hiperozit, izkersetin, kesretinile klorojenik asit ve bazı kafeik asit türevleri yanı sıra çeşitli vitaminler bulunmaktadır (Nakajima, 2004). İfade edilen bu bileşiklerin büyük bir kısmı vücutta antioksidan ve antiinflamatuvar bileşikler olarak görev yapmaktadırlar (URL-10, 2013; Anonim, 2005).

Doğada yabani olarak yetişen bitkilerin kültür bitkilerine göre daha çok tıbbi özellik gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları da bu düşüneyi destekler niteliktedir. *Vaccinium myrtillus* L. (bilberry) türünün hem meyve kabuğunda hem de meyve etinde bulunan antosiyanin miktarının kültür formlarına göre yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu görülmüştür (Kalt vd., 1999; URL-11, 2012).

Diğer türlere göre daha az sulu olan *V. myrtillus* L.'nin içeriğindeki flavonol bileşiklerinin büyük çoğunluğunun myricetinden oluştuğu bildirilmektedir (Milivojevic vd., 2012). Likapa kendine özgü olan mavi rengini içeriğindeki antosiyaninler sayesinde alırlar. Bu maddeler meyve, sebze, çiçek, yaprak ve kök gibi farklı bitki organlarında bulunan, suda çözünebilir nitelikteki doğal renk maddeleridir (URL-12, 2013).

Antioksidan olarak fenolik bileşiklerce oldukça zengin olan Likapa'nın serbest radikal oluşumunu engelleyerek kalp hastalıklarını, antikanserojen etki göstererek kanseri engellediği, antosiyaninler sayesinde, retinayı oksijenin istenmeyen zararlarından (oksidatif stres) koruduğu, maküla dejenerasyonunu engellediği ve güneş ışığındaki zararlı UV ışınlarına karşı retinanın korunmasını sağladığı bildirilmektedir. Bu meyvenin tüketiminin hastalıklara yakalanma riskini azalttığı ve sağlık üzerine olumlu etki oluşturduğu düşünülmektedir (Nizamloğlu ve Nas, 2010). Çoğu üzümü meyveler gibi lifli yapısı sayesinde bağırsak metabolizmasını düzenlediği, yapısındaki fitokimyasallarca LDL kolesterol seviyesini düşürdüğü ve insülin benzeri maddeler sayesinde kan şekerini düşürdüğü bilinmektedir.

Meyvelerin farklı dönemlerde farklı miktarlarda fitokimyasal maddelere sahip oldukları yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır. Likapa üzerinde yapılan çalışma da meyvenin olgunlaşmaya doğru antosiyanin miktarının arttığı; buna karşın flavonollar ve hidroksisinnamik asitlerin miktarının azaldığı; antioksidan aktivitesinin ise toplam fenolik içeriğinde olduğu gibi olgunlaşma sırasında azalma gösterdiği belirlenmiştir (Castrejon vd., 2008).

Likapa bitkisinin meyveleri dışında yaprakları, çiçekleri ve kökleri de çeşitli şekillerde değerlendirilmektedir. Likapa yaprakları kullanılarak yapılan çay, diyabet hastalarında yüksek kan şekerini düşürmek için halk hekimliğinde kullanılmaktadır (Anonim, 1994). Ayrıca bu meyvenin düzenli olarak tüketiminin kolon kanseri riskini azaltabileceği (Yi vd., 2005), içeriğindeki polifenoller sayesinde Alzheimer gibi yaygın olarak görülen yaşlılığa bağlı meydana gelen motor koordinasyon ve hafızaya bağlı rahatsızlıkları ortadan kaldıracığı düşünülmektedir (Skupien, 2006).

Çözücü olarak su, etanol ve etil asetatın kullanıldığı in vitro yapılan çalışmalarda *V. myrtillus* L.'den elde edilen meyve ve yaprak ekstraktlarının, doğal antibakteriyel ajanlar ve antioksidan maddeler olarak insanlarda görülen patojenlerin büyümesini engellediği ve idrar yolu enfeksiyonunu önleyici etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Vucic vd., 2013).

V. myrtillus L. yapraklarından dekoksasyon ile elde edilen çay, ratlarda denenmiş ve dört haftalık bir uygulama sonrasında dolaşım sistemini koruyucu özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Elde edilen başarılı sonuçların, bitkinin yapraklarında bulunan bir tür glikozit bileşik olan ve “bitki insülini” olarak da bilinen “neomyrtillin” varlığına bağlı olabileceği buna karşılık, yüksek tanen içeriğinden dolayı yaprak çayı ile yapılan uzun dönem bir terapinin toksik etkilere yol açabileceği de bildirilmektedir (Ferreira vd., 2010).

1.5.11. *Vitis* spp.

Alem:	<i>Plantae</i> (Bitkiler)
Bölüm:	<i>Angiosperms</i> (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	<i>Eudicots</i> (İki çenekliler)
Takım:	<i>Vitales</i>
Familiya:	<i>Vitaceae</i> (Asmagiller)
Cins:	<i>Vitis</i> L.
Tür:	<i>Vitis Labrusca</i> L.



Şekil 14. *Vitis* spp.

Doğu Karadeniz Bölgesi, yüksek ve dik dağlara, sık bitki örtüsüne ve subtropikal iklime sahip olmasından dolayı biyolojik ve fiziksel yönden izole olmuş özel bir bölgedir. Bu özellikleri gerek endemik türlerin gerekse bitki çeşitliliğinin oldukça fazla olmasına neden olmuştur. Üzüm çeşitliliği açısından da bir gen havuzu haline gelmiş olan Doğu Karadeniz bölgesinde yetişen özel üzümlerden biri de *Vitis labrusca* L., bilinen adıyla kokulu siyah üzüm veya İzabella üzümüdür.

Kokulu üzüm, 15 metreye kadar uzayabilen, 700 metre rakıma kadar adaptasyonu iyi, soğuk hava koşullarına karşı duyarlı, yaprak döken bir bitki türüdür. Çiçekleri Mayıs-Temmuz ayları arasında açıp, meyveleri Eylül-Ekim ayları arasında olgunlaşmaktadır. Kendine has tadı ile oldukça hoş bir kokuya sahiptir. Yüksek miktarda fruktoz içeriği ile vücudun enerji ihtiyacını karşılar. Fruktoz, glukoza göre daha hızlı metabolize olduğu için enerji ihtiyacını çok hızlı bir şekilde karşılar.

Halk tarafından kuru veya yaş meyve olarak, şarap, pekmez, marmelat ve reçel yapımında kullanıldığı gibi geleneksel tedavi yöntemlerinde de sıkça kullanılmaktadır. Aminoasitler, B vitaminleri (B1, B2), mineraller, potasyum, magnezyum ve demir bakımından zengindir. Kokulu üzüm lifli bir yapıya sahip olması, içerdiği meyve asitleri (tartarik, sitrik, malik, süksinik, fumarik, pyruvik, α -oxaglutarik, gliserik, glikolik, dimetil-süksinik, shikimic ve quinik asit), nişasta ve selüloz sayesinde laksatif etki oluşturur. Mideye zarar vermeden böbrek ve bağırsak sistemini düzenlerler. Yaşlı insanlarda ve kronik konstipasyonu olan hastalarda rahatsızlığın giderilmesi için kullanılmaktadır (URL-8, 2017). Ayrıca kolestrol seviyesini düzenleyici, yorgunluk giderici etkisi olduğu ve üriner hastalıklarda, santral sinir sistemi hastalıkları ve kalp-damar hastalıklarında etkili olduğu bildirilmiştir. Solunum yolu enfeksiyonlarında, akciğerdeki nemlenmeyi arttırarak solunuma yardımcı etkisi vardır. Kandaki nitrik asit seviyesini düşürerek antikoagülant özellik göstermektedir böylece kalp krizi riskini azaltmaktadır (URL-9, 2017).

Kokulu üzüm meyvesi, çekirdeği ve kabuğuyla oldukça değerli bir meyvedir. Bu yapıların sahip olduğu fenolik bileşikler sayesinde kuvvetli antioksidan ve antifungal özellik taşımaktadır. Bu etkiyi oluşturan maddelerden biri olan resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene), üzüm gibi birçok bitkide bulunan doğal bir fitoaleksindir.

Fitoaleksinler, bitkilerde UV ışınının oluşturduğu hasar, yaralanma ve infeksiyonlara karşı gelişen savunma mekanizmasının yapılarıdır (Mazza, 1995).

Kokulu üzümün kabuğunda bol miktarda resveratrol bulunduğu için Doğu Karadeniz gibi aşırı nemli bölgelerde oluşan mantar hastalıklarına karşı bu maddenin direnç oluşturduğu tespit edilmiştir. Yani kokulu üzümün kabuğundaki resveratrol antifungal etkinliğe sahip bir antioksidandır (Lecas ve Brillouet, 1994; Therefall vd., 1999).

Modern tıpta *V. labrusca*'nın önemi yapılan araştırmalarla henüz yeni anlaşılmaktadır. Ancak geleneksel tedavide halk tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. İçerdiği bioflavonoidler sayesinde C vitamini aktivitesini artırır, bağışıklık sistemini güçlendirir.

Üzümde bulunan antioksidanlar damarları tıkayan LDL (düşük yoğunluktaki lipoprotein) lipoproteinini okside ederek kolesterol seviyesinin artmasını önlemektedir. Ayrıca apolipoprotein ve lipid sentezinin modülasyonu ile kılcal damarlarda trombosit birikmesini engellediği in vitro ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu nedenle kalp ve damar hastalıklarında kullanılmakta ve kalp krizi riskini azalttığı bildirilmektedir (Meyer vd., 1997; 1998).

Antifungal etkinliğinin bilindiği resveratrol maddesinin kanser üzerinde de etkili olduğu 1985 yılında Japonya'da yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Fitoaleksin grubu bileşiklerden olan resveratrol, hücrelerde tümör oluşumuna neden olan serbest radikalleri yok ederek başta meme kanseri olmak üzere birçok kanserin oluşumunu engellemektedir (Jang, 1997).

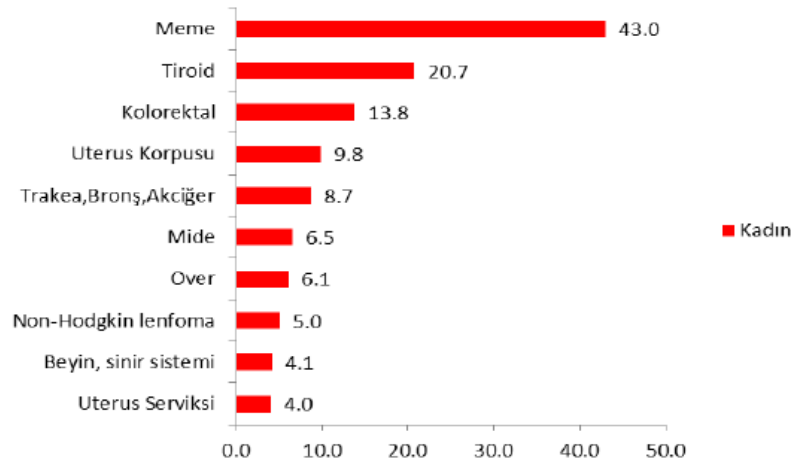
Doğu Karadeniz bölgesinin sahil kesiminde yetişen ve %75'in üstündeki nem oranına dayanıklı olan İzabella üzümü yöre halkı tarafından sıklıkla tüketilmektedir. Kendine has tat ve kokuya sahip bu meyve kalın kabuklara sahip olduğu için yeme sırasında kabukları atılmaktadır. Ancak resveratrolün bitkiler arasında en iyi kaynağı üzümler olduğu, özellikle de kara üzümlerin kabuklarında bulunduğu tespit edilmiştir. Resveratrolün anti-proliferatif etkisi tümör aşılınmış fareler üzerinde denenmiştir.

Haftada 2 kere 1, 5, 10 ve 25 µm resveratrol verilen farelerde tümörün sırasıyla %50, %63, %63 ve %88 oranında azaldığı görülmüştür (Jang, 1997).

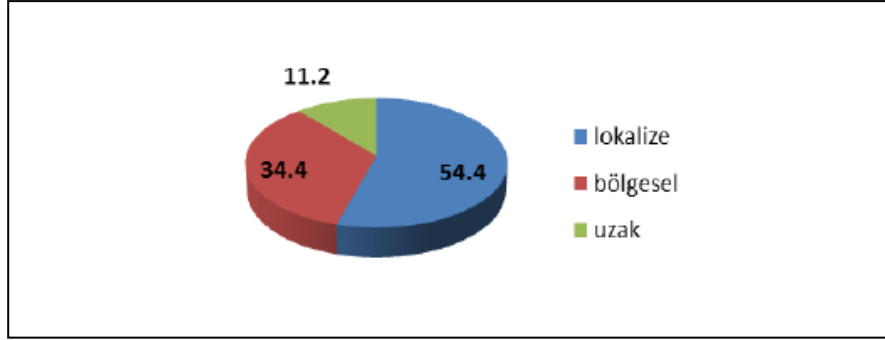
1.6. Kanser

Kanser insan sağlığını ve yaşamını tehdit eden büyük bir problemdir. Bu nedenle yıllar boyunca bilimsel çalışmalara konu olmuştur. Günümüz teknolojisi sayesinde erken tanıların yapılması, modern tedavi yöntemleri ve antikanser özellik taşıyan gıda takviyelerine rağmen kanser, hâlâ dünya çapında milyonlarca insanın ölümüne neden olmaktadır. Yapılan araştırmalara göre kanserin Türkiye’de kalp ve damar hastalıklarından sonra ikincil ölüm sebebi olduğu tespit edilmiştir (Bilir, 2008).

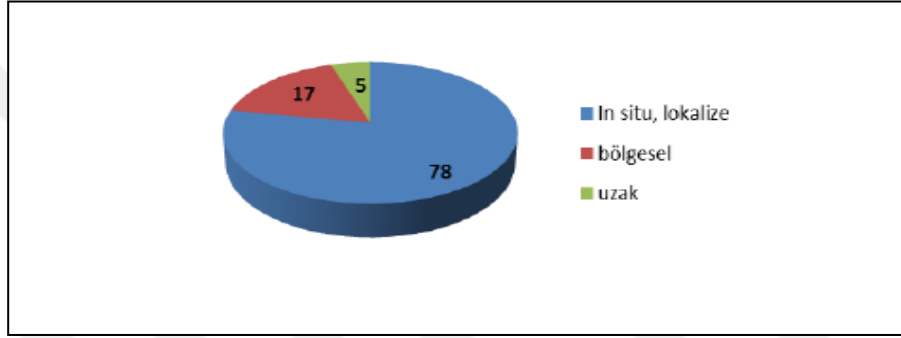
Hasta sayısının her geçen yıl katlanarak arttığı kanser hastalığının, dünya genelinde yaklaşık 25 milyon hastası bulunmaktadır. Mide, akciğer, meme, kolon ve rektum, serviks, over, prostat, orofarenks ve cilt gibi çok farklı organ ve yapılar uyum sağlar ve burada hastalık oluştururlar. Sağlık bakanlığı tarafından yapılan istatistiklere göre 2014 yılında Türkiye’de en sık görülen kanser çeşitleri; erkeklerde akciğer, prostat, kalın barsak, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda meme, akciğer, tiroid, rektum, serviks, yumurtalık, mide ve pankreas kanseri’dir.



Şekil 15. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 16. Servikal Kanser Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)



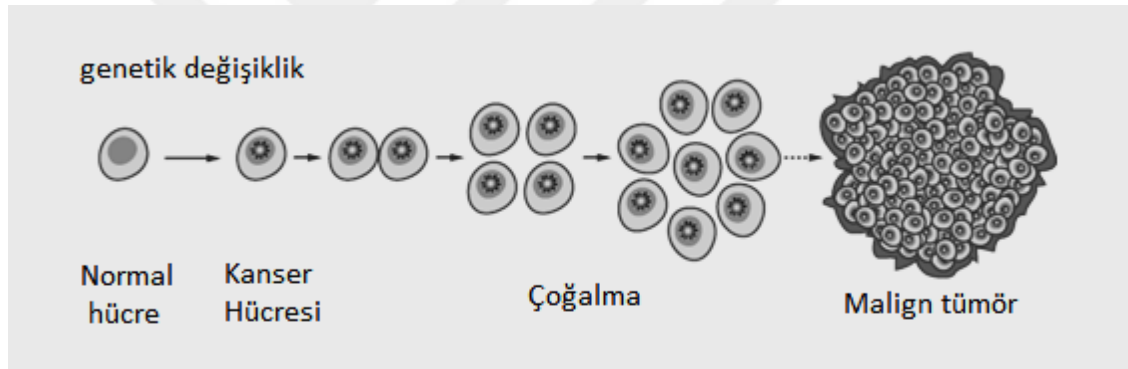
Şekil 17. Servikal Kanser Evrelerinin In Situ Kanserler Dâhil Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre kanserin görülme sıklığı çevre faktörlerinden (kirlilik, kimyasal maddeler, X ve UV ışınları gibi), yaşam tarzından (sigara ve alkol alışkanlığı gibi) ve beslenme şeklinden (antioksidan faktörlerin, vitaminlerin, lifli veya yağlı yiyeceklerin varlığı veya yokluğu gibi) etkilenmektedir (Bahçeci, 1999).

Günümüz teknoloji ve cihazları nedeniyle insanlar sıkça X-ışınları, gama ışınları, ultraviyole ışınları ve radyasyon etkisi altında kalmaktadırlar. Etkilenen doku hücrelerinde yüksek derecede reaktif özellik gösteren iyonlar oluşur. Sonuç olarak bu iyonlar DNA zincirini kopararak birçok mutasyonun oluşmasına neden olmaktadır. Bazı kimyasal maddeler (anilin gibi), özellikle tahriş edici maddeler dokulara zarar verirler. Zarar görmüş dokularda mutasyon ve mitotik çoğalma gerçekleşerek dokunun kanserleşmesine sebep olabilmektedirler.

Bazı kanser türleri kalıtsal eğilim göstermektedirler. Özellikle kansere yatkın olan ailelerin kalıtsal genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Bu bireylerde çok az sayıda ilave mutasyon olması bile kanseri başlatmak için yeterlidir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda belli tipteki virüslerin de kanser oluşumuna neden olabildiği gösterilmiştir. DNA virüsleri kendi DNA zincirini direkt olarak farenin kromozomlarından birine yerleştirerek mutasyona ve kanserleşmeye neden olmaktadır. Ters transkriptaz enzimi taşıyan bazı RNA virüsleri ise enzimleri sayesinde DNA'nın RNA'dan kopyalama yapmasını sağlayarak bir gen oluşturur. Farenin hücre genomuna kendini yerleştirerek kanserin oluşmasına neden olurlar (Guyton ve Hall, 2001; Özenoğlu vd., 2013).



Şekil 18. Kanserin gelişimi (Yavuz, 2016)

Kanser, hücre mitozunu kontrol eden genlerin mutasyona uğraması ve bunun sonucunda hücrelerin kontrolsüz, aşırı ve hızlı bir şekilde çoğalan hücrelere farklılaşmasıyla oluşmaktadır (Guyton ve Hall, 2001; Özenoğlu vd., 2013).

İnsan DNA'sında ki 23 bin kadar genin yaklaşık 3 bin veya 5 bin kadarı kanserde regülasyonu bozulan genetik programlarda rol oynayan proteinleri kodlamaktadır. İşlevini yitiren bir genin anormal bir proteinin sentezlenmesine, sentezlerde kilit rol oynayan bir proteinin anormal düzeylerde üretilmesine (çok az veya çok fazla) ya da bir proteinin hiç üretilmemesine neden olabilir. Bu anormal gelişmeler mutasyon olarak adlandırılır. Somatik hücre hattında oluşan bu mutasyon zamanla hücrelerde birikmeye başlar, çok sayıda genin fonksiyonunu değiştirir ve kanserli hücre oluşur. Kansereleşen

hücreler aşırı ve çok hızlı bir şekilde çoğalırlar. Aynı zamanda bu hücreler vücudun diğer bölümlerine yayılır yani metastaz yaparlar (Klug vd., 2011; Özenoğlu vd., 2013).

Normal hücre ile kanser hücresi farklı özellikler gösterirler. En bariz fark kanser hücresinin hücre normal büyüme sınırına uymamasıdır. Çünkü kanser hücreleri normal hücrelerin büyümesi için gerekli büyüme faktörlerine ihtiyaç duymamaktadırlar. Normal hücreler birbirine tutunma karakterini çok az gösterirken, kanser hücreleri kümeleşme ve katman oluşturma yeteneğine sahiptirler. Kanserleşen hücrelerin kan dolaşımına girerek dokular arasında dolaşmaya eğilimleri vardır. Böylece sayısız yeni kanser odakları oluşturmuş olurlar. Ayrıca çok sayıda damarlanma oluşturarak kanserin büyümesi için ihtiyaç duyulan besin maddelerini sağlarlar (Guyton ve Hall, 2001; Özenoğlu vd, 2013).

Kanserin oluşmasında birçok etken rol oynamaktadır. Bunlardan biri oksijen merkezli serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türevlerinin fazla sentezlenerek lipidler, proteinler ve DNA gibi biyomolekülleri oksidatif hasara uğratmasıdır. Genetik materyalde meydana gelen bu hasar tamir edilemezse, tek veya birden fazla nükleotid değişikliğine yol açarak DNA sekans değişikliğine neden olmaktadır. Böylece hücrelerde mutasyon, doku hasarı, yaşlanma ve kanser gibi problemler oluşabilmektedir.

DNA molekülündeki pürin ve pirimidin bazları ve şeker molekülleri ile reaksiyona giren veya kromozomların yapısında bulunan proteinlerle çarpaz bağlar oluşturan karsinojen ajanlar, DNA molekülündeki baz delesyonları, zincir kırıkları, inversiyon gibi yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Mutasyonlarla meydana gelen değişiklikler sonucunda DNA'nın replikasyonu, genlerin transkripsiyonu ve translokasyonu veya aktivasyonunda değişiklikler oluşmaktadır. Yapı ve fonksiyonundaki değişiklikler sonucu ekspresyonlarındaki ya da aktivitelerindeki düzenlemenin bozulmasıyla zamanla hücrelerde kanserleşme meydana gelmektedir (Herceg ve Hainaut, 2007).

Kültür ortamında normal hücreler komşu hücrelere yapışarak ilişkilerini devam ettirirler. Bu yapışma (adhezyon) noktalarında hücrelerde elektronca yoğun bir plak

oluşur. Bununla birlikte, hücrelerin ameboid uzantılarında yavaşlama ve durma görülür. Buna kontakt inhibisyonu denilmektedir. Hücre bölünmesi bu şekilde kontrol altına alınmış olur. Deneysel olarak, normal hücreler bir kültür ortamında kendilerine sağlanan ortam şartları ne kadar iyi olursa olsun kontak inhibisyon nedeniyle tek tabaka oluşturduktan sonra sınırlı sayıda bölünme olduğu için, daha fazla çoğalmazlar. Fakat, kanser hücreleri kontakt inhibisyonu oluşturmazlar ve yeterli sıcaklık ve besin olduğu sürece sürekli çoğalırlar ve birkaç tabakalı düzensiz kitleler oluştururlar (URL-14, 2017).

1.6.1. İnsan serviks (rahim ağzı) kanseri

Serviks kanseri, halk arasında rahim ağzı kanseri olarak bilinen rahimin servikal bölgesinde yani alt kısmında meydana gelen tehlikeli bir kanser türüdür. Serviks kanseri, dünya genelinde her 2 dakikada bir kadının ölümüne neden olmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre servikal kanser, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir (Ceyhan, 2007). Avrupa'da her yıl 50 bin, dünyada ise 500 bin kadına serviks kanseri teşhisi konulmakta ve Avrupa'da yılda 25 bin, dünyada ise 250 bin kadın bu nedenle ölmektedir (Bilir, 2007). Gelişmiş ülkelerde kadın kanserlerinin %3.6'sını oluştururken bu oran gelişmemiş ülkelerde daha yüksek olup, kadın kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır (Ceyhan, 2007). Türkiye'de ise en sık görülen ikinci kanser türüdür serviks kanseri. Bu hastalığa 35-39 yaş ve 60-64 yaş aralıklarında rastlansa da en sık ortalama 52 yaşında görülmektedir (Gökçe vd., 2011).

Günümüz teknolojisi, erken tanı yöntemleri ve tarama programları, her ne kadar serviks kanserinin azalmasında etkili olsa da hâlâ binlerce kadın bu kanserden dolayı hayatını kaybetmektedir. Serviks kanseri oldukça yavaş gelişen, bu nedenle uzun süre belirtisiz dönem oluşturup erken evrelerinde tipik olarak belirti oluşturmayan bir kanser türüdür. En erken bulgu muhtemelen rutin jinekolojik muayene esnasında saptanan anormal Pap smear sonucu olacaktır. Kanser geliştikçe ileri evrelerinde adet arası kanama, cinsel ilişki sonrası kanama ya da menopoz sonrası kanama gibi anormal vajinal kanama, sulu, pembe, soluk ve devamlı olan vajinal akıntı, normalden daha fazla kanama olan ve daha uzun süren adet dönemleri gibi farklı belirtiler oluşturmaktadır. Mesane, barsaklar, akciğerler ya da karaciğere yayılmış çok ileri düzeydeki serviks kanseri vakalarında ise; sırt ağrısı, kemik ağrısı ve kırıklar, yorgunluk, bitkinlik,

vajinadan idrar ve dışkı kaçağı, bacak ağrısı, iştah kaybı, pelvik ağrı, şişmiş ayaklar ve kilo kaybı gibi belirtiler de gözlenmektedir (URL-15, 2015).

1.6.1.1. İnsan serviks (rahim ağzı) kanseri hücreleri (HeLa)

İnsan kanser hücreleri, ilk kez 1951 yılında servikal karsinomalı (rahim kanalı kanseri) bir hasta olan Henrietta Lacks adlı hastadan alınarak hücre kültürü ortamında çoğaltılmıştır. Bu hücreye hastanın isminin baş harflerinden oluşan bir isim verilmiş ve hücre HeLa olarak adlandırılmıştır. Hücrelerin ait olduğu Henrietta Lacks isimli hasta 1951 yılında ölmesine rağmen, hastanın kanser hücrelerinin ölümsüz olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu HeLa hücre serisi günümüzde hâlâ dünya genelinde kanser çalışmaları için sıklıkla tercih edilmektedir. HeLa sıkça kullanılan kültürü yapılmış en eski insan hücrelerinden biridir (Akçalı, 2010).

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Çalışmada Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Tablo 3. Çalışmada kullanılan hücreler

HÜCRELER		ÖZELLİKLERİ
ARPE-19	(ATCC-CRL-2302)	Retina pigment epitel hücreleri. On dokuz yaşındaki bir erkekten izole edilmiş normal (2n) hücre hattı. Hücreler yüzeye adere olarak büyür. Dr. Muradiye Acar'ın tarafından hibe edilmiştir (Turgut Özal Üniversitesi, Ankara).
HeLa	(ATCC- CRM-CCL2)	İzole edilen ilk insan kaynaklı epitel kanser hücresidir. Serviks epitelyum adeno karsinom hücreleridir. 31 yaşında zenci bir kadından alınmış serviks epitelyum adeno karsinom hücreleridir. Prof. Dr. Fikrettin Şahin tarafından hibe edilmiştir (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul).

Tablo 4. Çalışmada kullanılan cihazlar

Cihaz Adı	Markası
Biyogüvenlik kabini	Scanlaf Mars Safety Class 2
İnkübatör	Thermo Scientific CO ₂ İnkübatörü 381
Soğutmalı santrifüj	Hettich Zentrifugen Rotina 380 R
Santrifüj	Hettich Zentrifugen Mikro 120
Buzdolabı	Arçelik, Bosch
Etüv	Ecocell
Deep Freeze (-80 °C)	New Brunswick Scientific Ultra Low Temperature Freezer U570
Mikroplate Çalkalayıcı	MX-100-4A Micro-Plate Shaker
Manyetik karıştırıcı	Wids Laboratory Instruments
Hassas terazi	Acculab ATL-224-I
Vorteks	Velp Scientifica Classic Vortex
Işık Mikroskobu	Olympus CKX41 inverted microscope
Mikroplate okuyucu	BioTek ELX800 Universal Microplate Reader
Evaporatör cihazı	LabTech EV311 ve VP30

Tablo 5. Çalışmada kullanılan kimyasallar

Kimyasal Adı	Markası
RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute_1640)	Hyclone veya Sigma
DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium)	Gibco veyaSigma
FBS (Fetal Bovine Serumu)	Gibco veyaSigma
100ug/ml streptomycin-100U/ml penicilin	Gibco veyaSigma
0.25% trypsin- EDTA (Etilendiamin Tetraasetik Asit)	Gibco veyaSigma
DMSO (Dimetilsülfoksit)	Gibco veya Sigma
Taxol	Gibco veya Sigma
MTT(3-[4,5-Dimethylthiazole-2-yl]-2,5 diphenyltetrazolium bromide)	Gibco veya Sigma
Trypan blue	Sigma
D-PBS (phosphate buffered saline)	Gibco
Methanol	MERCK

Tablo 6. Rize ve çevresinden toplanan meyve örnekleri

Meyvenin Latince Adı	Meyvenin Türkçe Adı
<i>Arbutus unedo</i>	Kocayemiş
<i>Aronia melanocarpa</i>	Rus Yaban Mersini
<i>Fragaria vesca L.</i>	Yabani Çilek
<i>Frangula alnus</i>	Barut Ağacı
<i>Fructus cynosbati</i>	Kuşburnu
<i>Ribes Rubrum</i>	Frenk üzümü
<i>Rubus fruticosus L.</i>	Böğürtlen
<i>Solanum nigrum</i>	Köpek üzümü
<i>Sorbus torminalis</i>	Akçaağaç Yapraklı Üvez
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Likapa
<i>Vitis Labrusca L.</i>	İsabella Üzümü

2.2. Meyvelerin Toplanması ve Muhafaza Edilmesi

Çalışmada Rize ve çevresinde yetişen *Arbutus spp.*, *Ribes spp.* ve *Vitis spp.* halk pazarından satın alınmıştır. Geriye kalan sekiz cins meyve Rize'nin İkizdere ilçesinde, tercihen yüksek kesimli ve hava kirliliği oranının az olduğu düşünülen bölgelerinden toplanılmıştır. *Aronia spp.*, *Fragaria spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.*, *Rubus spp.*, *Solanum spp.*, *Sorbus spp.* ve *Vaccinium spp.* cinslerinin meyveleri yaz ve sonbahar aylarında toplanarak kilitli saklama poşetlerinde etiketlendi ve özüt yapılmaya kadar -20°C de muhafaza edildi.

2.3. Toplanan Meyvelerin Ekstraksiyonu

Çalışmada kullanılan meyveler, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarında ekstraksiyona tabi tutulmuştur. Uygun koşullarda saklanan donmuş meyveler havanda ezilerek homojen hale getirilmiş, daha sonra 15-20 gr. meyve tartılarak erlenlere konulup üzerlerine yaklaşık 100 ml metanol eklenmiştir. Homojen hale getirilen meyvelerin ekstraksiyonu için çözücü-örnek karışımları 1:5 (mg/ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Erlenin ağzı parafilmle kapatılıp, oda sıcaklığında 150 rpm hızında gece boyunca manyetik karıştırıcıda bırakılmış, ekstraksiyon süresi tamamlanan örnekler filtre kâğıdından süzölmüştür. Evaporatör cihazında, balon jojeler içindeki ekstraktlarda çözücü olarak kullanılan metanol, 40°C sıcaklık, 50 rpm dönme hızı ve orta basınçta uçurulmuştur. Başlangıçta daraları alınan balon jojeler tekrar tartılarak net ağırlıkları not edilmiştir. Elde edilen özütlerin stok solüsyonları 50 veya 200 mg/ml olacak şekilde DMSO'da hazırlanmış ve tekrar -20°C'de saklanmıştır.

2.4. Hücre Hatlarının Kültürü

Çalışmanın hücre kültürü kısmı tamamen in vitro laboratuvar koşulları altında Recep Tayyip Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Hücre Kültürü Laboratuvarında yapılmıştır. Kullanılan Hela (servikal-adenokarsinoma) ve ARPE hücre hatlarının kültürü tamamen steril koşullarda, sınıf II güvenlik kabini içinde gerçekleştirilmiştir. Tüm sıvı malzemeler kullanılmadan önce, 0,22 µm filtrelerden

geçirilerek steril edilmiştir. Hücre hatlarının üretiminde RPMI, %10 Fetal bovine serumu (FBS), 100 µg/ml streptomycin-100 U/ml penicilin kullanılmıştır. Ayrıca bu hücre hatları %5 CO₂ destekli 37°C'deki inkübatörlerde, 25 cm² steril flasklarında ve 24 veya 96 kuyucuklu steril pleytlerde üretilmiştir. Flask tabanına adere olmuş hücreler, %0,25 tripsin-EDTA solusyonu ile flask yüzeyinden koparılarak seri pasajları ve kültürün devamlılığı sağlanmıştır.

2.5. Anti-tümör Aktivite Tayini (Sitotoksiste Testi)

2.5.1. MTT Yöntemi

Sitotoksik aktivite 1983'te Mosmann tarafından yayınlanan protokole göre test edilmiştir. MTT testi; kolorimetrik bir yöntem olup, hücrelerin canlılığını ve proliferasyonu ölçmede kullanılmaktadır. Yöntem canlı hücrelerdeki mitokondrilerde bulunan dehidrogenazların 3-[4,5-Dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) boyasındaki tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır (Mossman, 1983). Tetrazolium halkasının dehidrogenaz enzimlerince parçalanması sonucu oluşan mor renkli çözünmez formazan kristalleri, izopropanol veya DMSO gibi çözücüler yardımı ile çözünür hale getirilir. Bunun sonucunda oluşan renk reaksiyonu spektrofotometrik olarak okunup değerlendirilir.

2.5.2. MTT ile Sitotoksiste Tayini

Kanser hücre hatlarının (HeLa) hücre yoğunluğu $1 \times 10^3/100 \mu\text{l}$ ve diploid hücre hattı (ARPE) $2 \times 10^3/100 \mu\text{l}$ hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu mikropleytlere ekimleri yapıldı ve 24 saat sonra inverted mikroskobu ile gözlenerek adere olup olmadıkları gözlemlendi. Adere olmuş sağlıklı kültürlerle test maddelerinin istenilen başlangıç konsantrasyonları ve kontrol maddesi olarak DMSO mikropleytlerin ilk kuyucuklarına eklenerek seri dilusyonları yapıldı. Pozitif kontrol olarak tek bir kuyucuğa TAXOL konularak, mikropleytler %5 CO₂'li inkübatörde, 37°C'de üremeye bırakıldı. Test maddelerinin eklenmesinden 48 saat sonra her bir kuyucuğa daha önce suda çözündürülmüş ve -20°C'de saklanan MTT stok solüsyonundan (5mg/ml) 8-10 µl eklenerek hücreler, aynı inkübatörde 4 saat daha inkübe edildi. İnkübasyon sonrası,

mikropleytlar 500 rpm'de 5 dakika santrifuj edildikten sonra kuyucuklardaki vasat çekilerek her bir kuyucuğa insoluble formazan kristellerinin çözünmesini sağlayacak 100 µl DMSO ilave edildi. 37°C'deki inkübatörde 10 dakika bekletildi. Mikropleytlar 150 rpm'de pleyt çalkalayıcısında çözünmenin tamamen gerçekleşmesi için 1-2 dk. çalkalandı. Insoluble formazan kristellerinin çözünmesi sonrası oluşan renk reaksiyonu Mikropleyt okuyucuda, 570 nm dalga boyunda absorbans değerleri (O.D) olarak okundu.

Kullanılan maddelerin hücreler üzerindeki;

$$\% \text{ çoğalma inhibisyonu} = [(Kontrol O.D - Örnek O.D) / Kontrol ODX100]$$

formülü ile hesaplandı (Yin, 2004).

Hücrelerin IC₅₀ (hücrelerin %50'sinin proliferasyonunu inhibe eden konsantrasyon) değeri Excell de oluşturulan doz-yanıt eğrisinden (µg/ml) cinsinde hesaplandı. Deneyler en az 2 kez tekrarlandı.

2.5.3. Hücrelerdeki Morfolojik Değişikliklerin Belirlenmesi

HeLa ve ARPE hücre hatları trypan blue ile boyandıktan sonra, hemocytometer ile sayılarak 12 kuyucuklu pleytların her bir kuyucuğuna 1x10⁴/ml hücre olacak şekilde ekildi. Bunu takiben hücreler 37°C'de %5 CO₂'li inkübatörde 24 saat inkübe edildi. Bu periyod sonunda ortamdaki vasat taze besiyeri ile değiştirildi. Meyve özütleri ve kontrol maddeleri (DMSO, Taxol, vasat) belirlenen konsantrasyonlarda hücreler üzerine eklendi. 24 saat sonra hücrelerde oluşan morfolojik değişiklikler inverted mikroskop (Olympus inverted mikroskobu CKX41, 10X) ile incelendi ve sonuçlar fotoğraflandı. Özüt eklenen hücrelerle kontrol maddelerinin eklenmiş olduğu hücreler gözlemlenerek, özütlerin oluşturmuş olduğu morfolojik etkiler değerlendirildi.

2.5.4. İstatistiksel Analiz

Büyüme inhibisyonları % değer olarak (kontrol OD-Örnek OD/ kontrol ODX100) formülü ile hesaplanmıştır. Sonuçlar unpaired t-testi kullanılarak test edilmiştir. p değeri 0.05'ten küçük olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

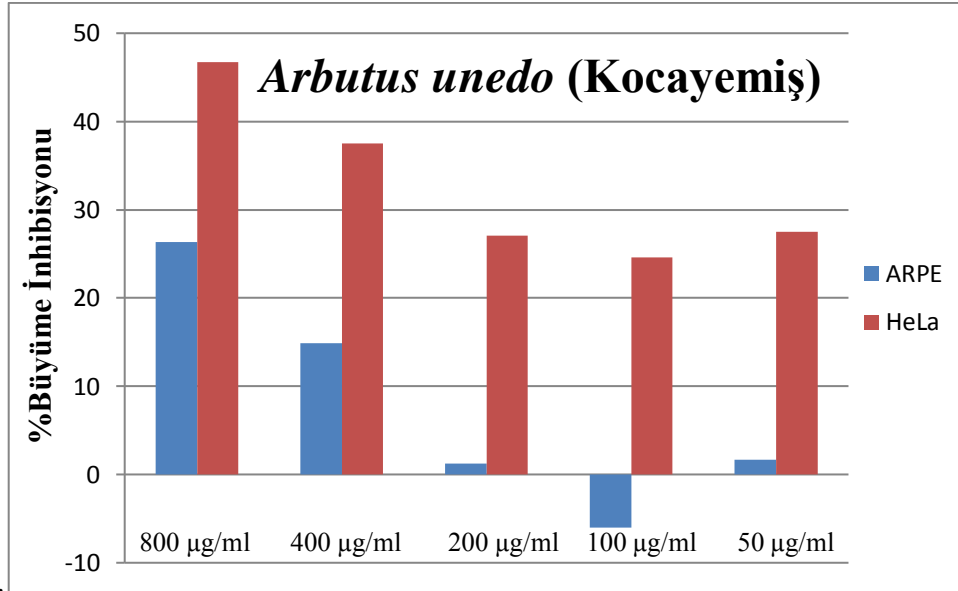
3.1. Anti-Proliferatif Etki Bulguları

3.1.1. *Arbutus spp.*

Tablo 7. *Arbutus unedo* (Kocayemiş) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon değerleri

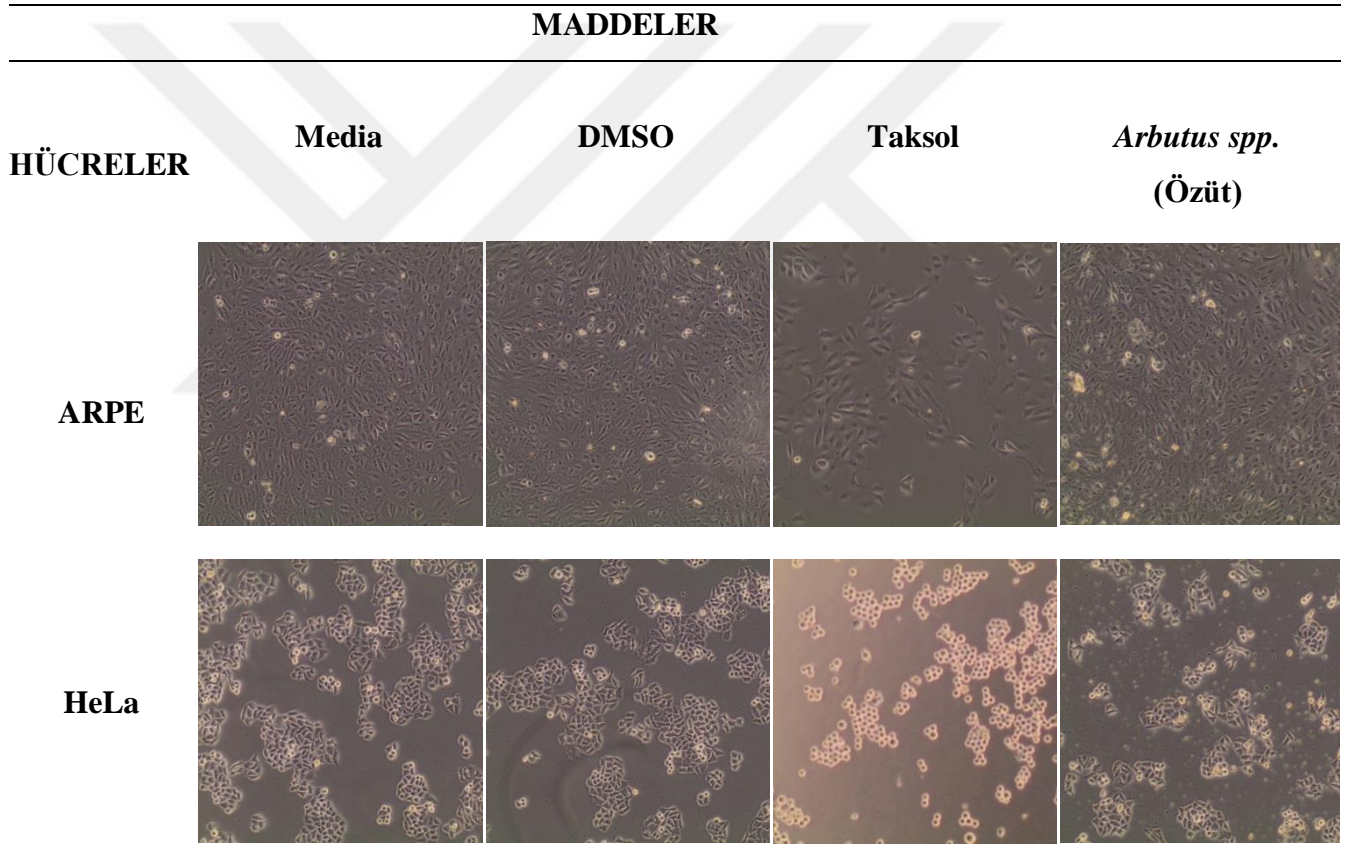
HÜCRELER		
Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	ARPE	HeLa
800 $\mu\text{g/ml}$	26,37	46,7
400 $\mu\text{g/ml}$	14,86	37,51
200 $\mu\text{g/ml}$	1,23	27,10
100 $\mu\text{g/ml}$	-5,99	24,58
50 $\mu\text{g/ml}$	1,67	27,48
IC ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	HE	HE

HE: hesap edilmedi. **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstraktın etkili olmadığını göstermektedir. **IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$:** Hücrelerin %50'nı öldüren $\mu\text{g/ml}$ 'deki özüt miktarı.



Şekil 19. *Arbutus unedo* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo-7 ve Şekil-19'daki *Arbutus unedo* meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, 800 µg/ml ve 400 µg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda diploid hücre hattı (ARPE) ve serviks kanser hücre hattı (HeLa) üzerinde hafif anti-proliferatif etki gösterdiği görülmüştür (ARPE'de sırasıyla %26,37 ve %14,86; HeLa'da sırasıyla %46,7 ve %37,51). Özütün seri dilüsyonlarla konsantrasyonu düşürüldüğünde (200 µg/ml, 100 µg/ml ve 50 µg/ml) ARPE hücreleri üzerindeki etkinin tamamen yok olduğu fakat HeLa hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinin azda olsa devam ettiği tespit edilmiştir. ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Bu özüt için hücrelerin IC_{50} değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 20. *Arbutus unedo* özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri

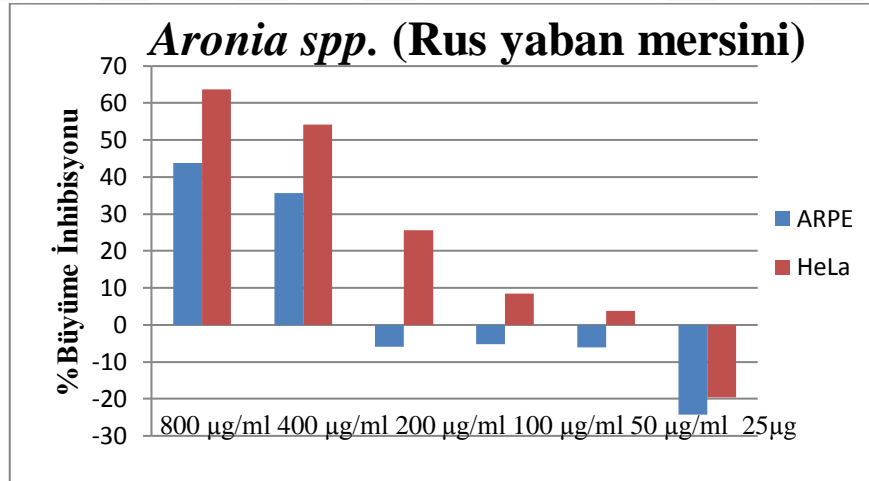
Meyve özütü 500 µg/ml, Medium (vasat-negatif kontrol), DMSO (negatif kontrol) %0.2 ve Taxol (pozitif kontrol) 5nM miktarlarında kullanılmıştır. Özüt, DMSO, Taxol ve medium ile 24 saat inkübe edilen hücrelerde, sadece Taxol'un HeLa hücreleri üzerinde morfolojik değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir. Toplu sonuçlar; HeLa hücrelerinin bu özüte daha hassas olabileceğini göstermektedir.

3.1.2. Aronia spp.

Tablo 8. *Aronia spp.* meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	HÜCRELER	
	ARPE	HeLa
800 $\mu\text{g/ml}$	43,75	63,74
400 $\mu\text{g/ml}$	35,64	54,22
200 $\mu\text{g/ml}$	-5,85	25,67
100 $\mu\text{g/ml}$	-5,25	8,47
50 $\mu\text{g/ml}$	-6,07	3,79
25 $\mu\text{g/ml}$	-24,17	-19,5
IC ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	HE	343,4

HE: hesap edilmedi. **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstraktın etkili olmadığını göstermektedir. **IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$:** Hücrelerin %50'nı öldüren $\mu\text{g/ml}$ 'deki özüt miktarı.

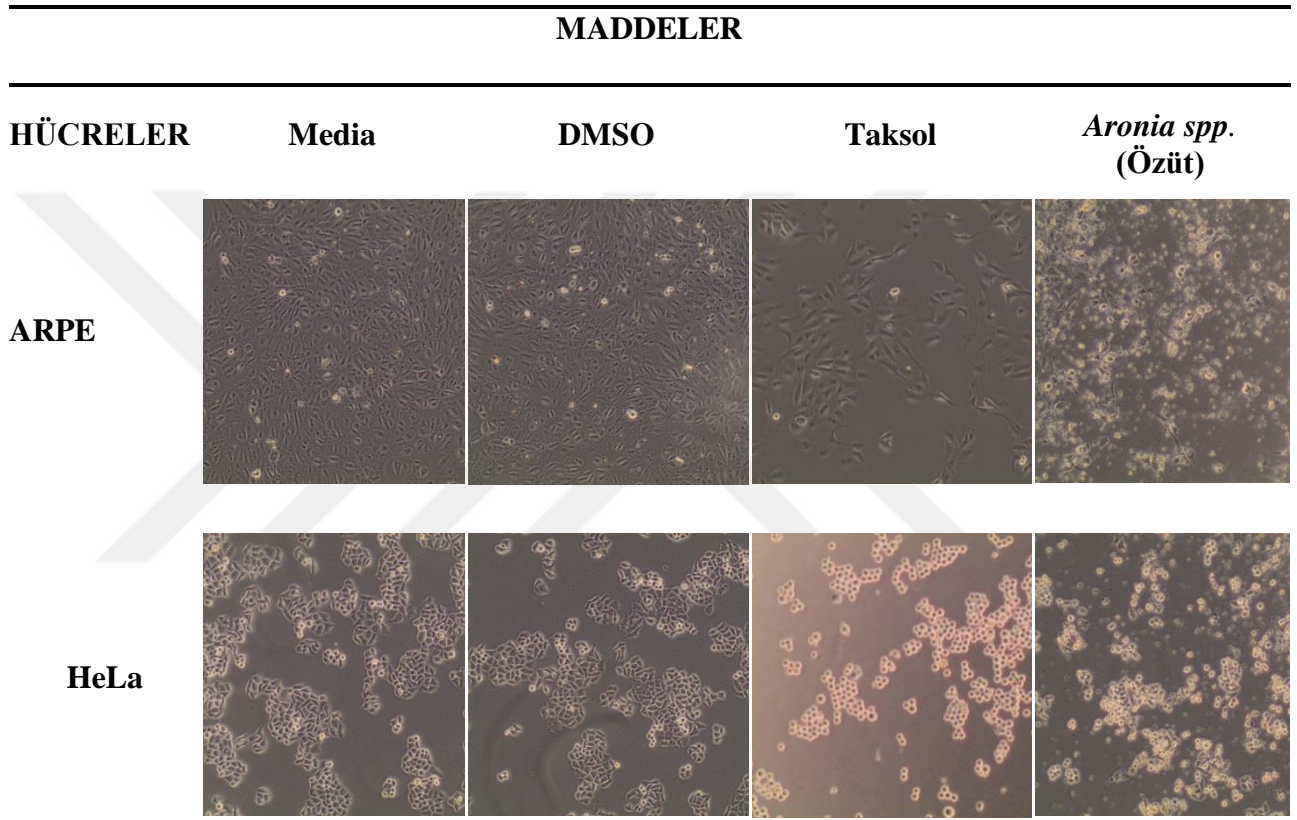


Şekil 21. *Aronia spp.* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 8 ve Şekil 21’de ki *Aronia spp.* meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, 800 $\mu\text{g/ml}$ ve 400 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda ARPE ve HeLa üzerinde anti-proleferatif etki göstererek, ARPE’de sırasıyla %43,75 ve %35,64; HeLa’da sırasıyla %63,74 ve %54,22 çoğalma inhibisyonuna neden olmuştur. 200 $\mu\text{g/ml}$ dozda ARPE hücrelerinde

etki görülmezken HeLa hücrelerinin %25,67'nı inhibe ettiği saptanmıştır. Düşük dozlarda (100 µg/ml, 50 µg/ml ve 25µg/ml) iki hücre hattı üzerinde de bir etki saptanamamıştır.

400 µg/ml konsantrasyonda ki p değeri (0.0032) hesaplanmış olup ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). ARPE için IC₅₀ hesaplanamazken HeLa için bu değer 343,4 µg/ml olarak bulunmuştur.



Şekil 22. *Aronia spp.* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri

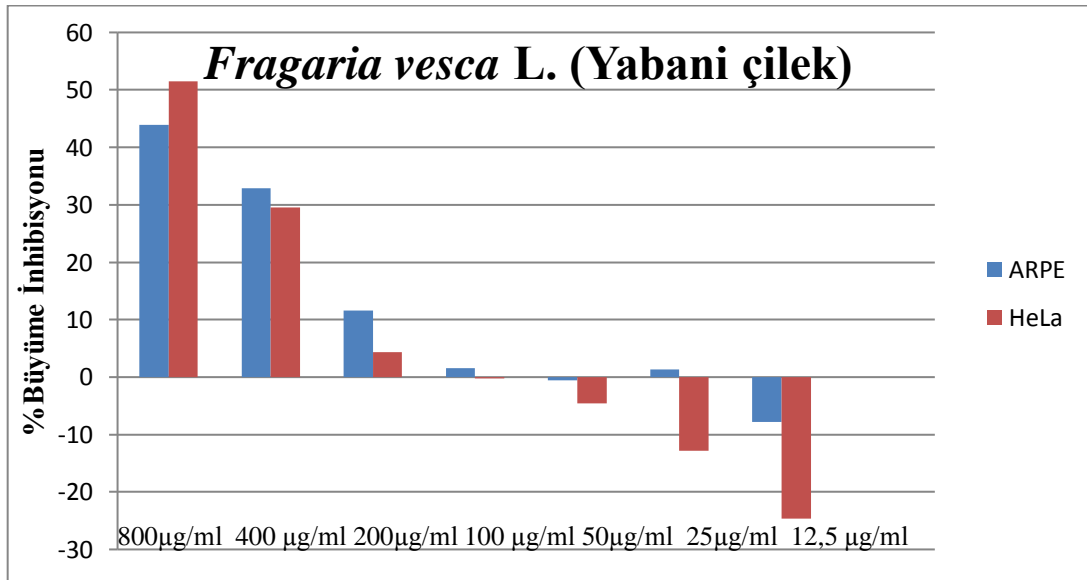
Meyve özütü 500 µg/ml, Medium (vasat-negatif kontrol), DMSO (negatif kontrol) %0.2 ve Taxol (pozitif kontrol) 5nM konsantrasyonlarında kullanılmıştır. Özüt, DMSO, taxol ve medium ile 24 saat inkübe edilen hücelerde, pozitif kontrol olarak kullanılan Taxol'un sadece HeLa hücreleri üzerinde morfolojik değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca özütün HeLa hücrelerini ARPE hücrelerinden daha fazla etkilediği görülmektedir. Çalışma sonucunda elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde; HeLa hücrelerinin bu özüte daha hassas olduğu görülmüştür. Sonuçlar, *Aronia spp.* meyve özütünün servikal antikarsinogenik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bunun ortaya çıkarılabilmesi için daha kapsamlı deneylere ihtiyaç duyulmaktadır.

3.1.3. *Fragaria spp.*

Tablo 9. *Fragaria vesca* L. meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	HÜCRELER	
	ARPE	HeLa
800 $\mu\text{g/ml}$	43,91	51,44
400 $\mu\text{g/ml}$	32,92	29,52
200 $\mu\text{g/ml}$	11,62	4,33
100 $\mu\text{g/ml}$	1,55	-0,20
50 $\mu\text{g/ml}$	-0,61	-4,62
25 $\mu\text{g/ml}$	1,31	-12,83
12,5 $\mu\text{g/ml}$	-7,79	-24,62
IC ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	HE	$\geq 800 \mu\text{g/ml}$

HE: hesap edilmedi. **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstreinin etkili olmadığını göstermektedir. **IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$:** Hücrelerin %50'nı öldüren $\mu\text{g/ml}$ 'deki özüt miktarı.



Şekil 23. *Fragaria vesca* (yabani çilek) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerinde % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 9 ve Şekil 23'deki *Fragaria vesca* (yabani çilek) meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, 800 $\mu\text{g/ml}$ ve 400 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda ARPE ve HeLa

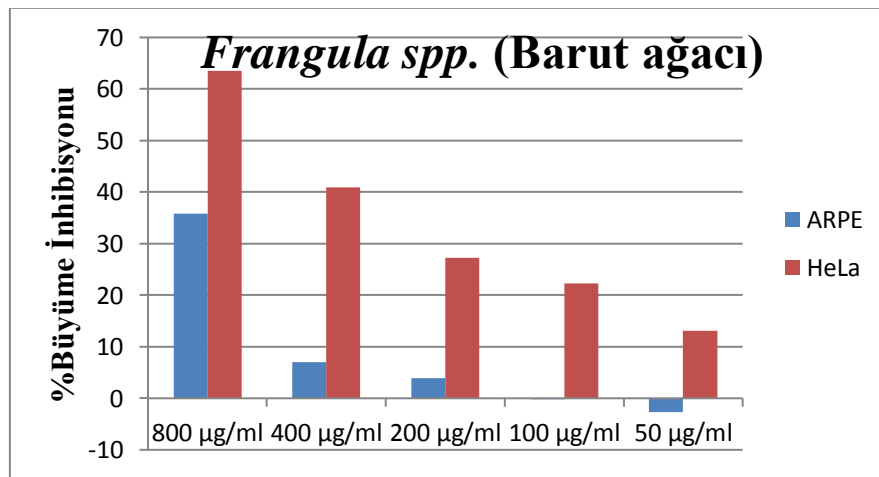
üzerinde anti-proleferatif etki göstererek (ARPE’de sırasıyla %43,91 ve %32,92; HeLa’da sırasıyla %51,44 ve %29,52) çoğalma inhibisyonuna neden olmuştur. 200 µg/ml ve daha düşük dozlarda sitotosisite, değişen dozlara paralel olarak her iki hücre hattında aynı etkiyi göstermiştir. ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

3.1.4. *Frangula spp.*

Tablo 10. *Frangula spp.* meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

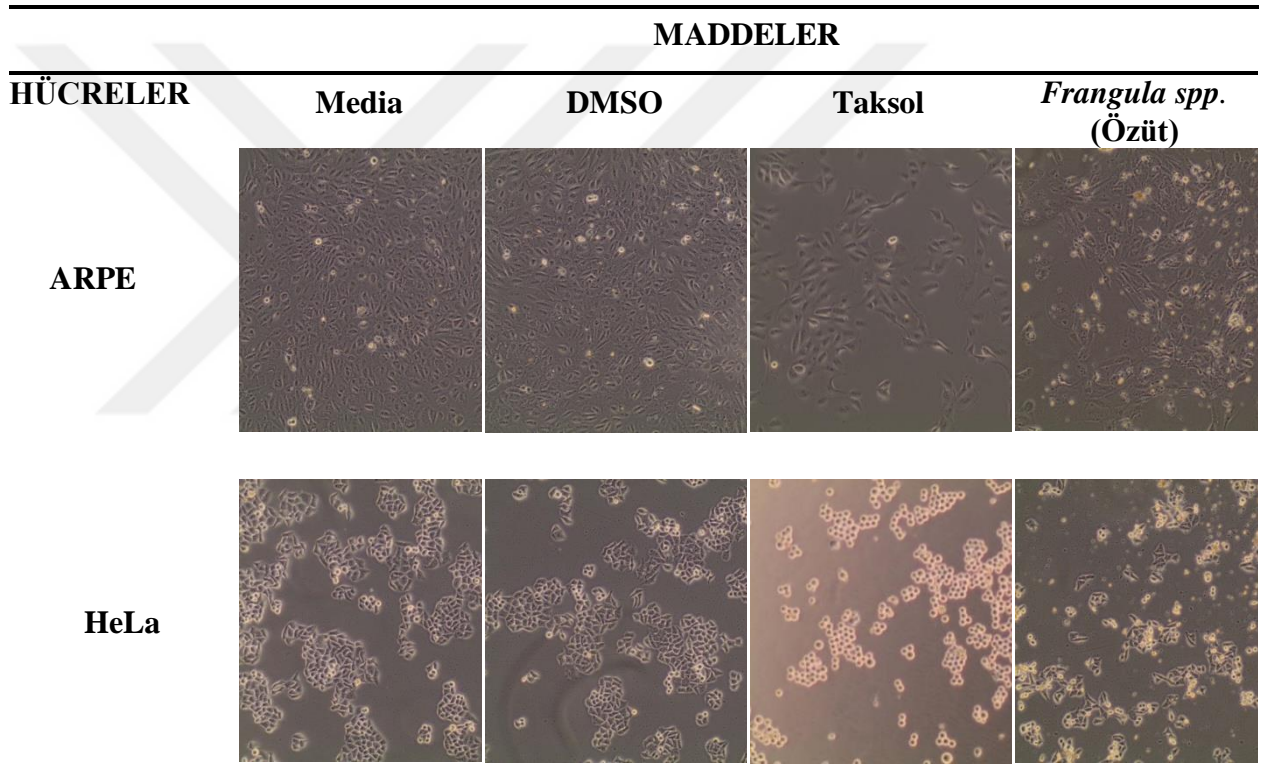
HÜCRELER		
Konsantrasyon (µg/ml)	ARPE	HeLa
800µg/ml	35,88	63,53
400µg/ml	7,00	40,90
200µg/ml	3,90	27,28
100µg/ml	-0,14	22,23
50 µg/ml	-2,69	13,07
IC ₅₀ µg/ml	HE	476.519

HE: hesap edilmedi. **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstrenin etkili olmadığını göstermektedir. **IC₅₀ µg/ml:** Hücrelerin %50’ını öldüren µg/ml’deki özüt miktarı.



Şekil 24. *Frangula spp.* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 10 ve Şekil 24'deki *Frangula spp.* meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, özütün 800 µg/ml dozda HeLa hücrelerinin %63,53'ünü inhibe ederken, ARPE hücrelerinin sadece 35,88'inde etkili olduğu bulunmuştur. 400 µg/ml ve alt konsantrasyonlarda diploid hücre hattı (ARPE) üzerindeki özüt etkisi yok olurken, serviks kanser hücresi (HeLa) üzerinde ki anti-proleferatif etkinin doza bağlı olarak devam ettiği saptanmıştır. ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). 400 µg/ml konsantrasyondaki p değeri hesaplanmış ve sonuç 0.0107 olarak bulunmuştur. IC₅₀ değerleri ARPE için hesaplanamazken HeLa hücreleri için bu değer 476 µg/ml olarak hesaplanmıştır.



Şekil 25. *Frangula spp.* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri

Meyve özütü 500 µg/ml, Medium (vasat-negatif kontrol), DMSO (negatif kontrol) %0.2 ve Taxol (pozitif kontrol) 5nM konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Özüt, DMSO, taxol ve medium ile 24 saat inkübe edilen hücelerde, pozitif kontrol olarak kullanılan Taxol'un sadece HeLa hücreleri üzerinde morfolojik değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir. Özütün HeLa hücreleri üzerindeki morfolojik etkisinin ARPE hücrelerinden daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışma sonucu elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde *Frangula* meyve özütünün düşük konsantrasyonlarda serviks

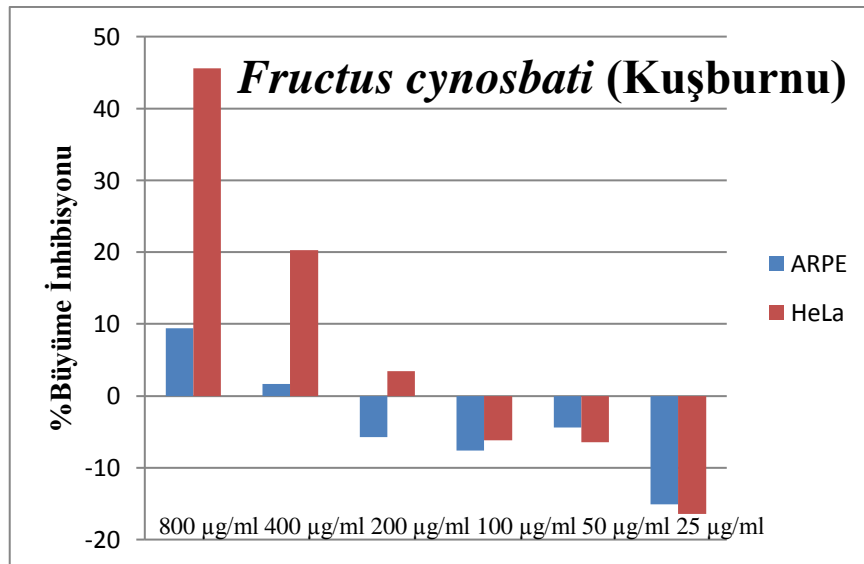
kanser hücresi (HeLa) üzerindeki etkisini devam ettirdiği saptanmıştır. Bu sonuç *Frangula* meyve özütünün antikanser ilacı olma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Bunun saptanması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3.1.5. *Fructus spp.*

Tablo 11. *Fructus cynosbati* (kuşburnu) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

HÜCRELER		
Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	ARPE	HeLa
800 $\mu\text{g/ml}$	9,45	45,59
400 $\mu\text{g/ml}$	1,69	20,32
200 $\mu\text{g/ml}$	-5,73	3,45
100 $\mu\text{g/ml}$	-7,62	-6,14
50 $\mu\text{g/ml}$	-4,36	-6,45
25 $\mu\text{g/ml}$	-15,06	-16,45
IC ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	HE	HE

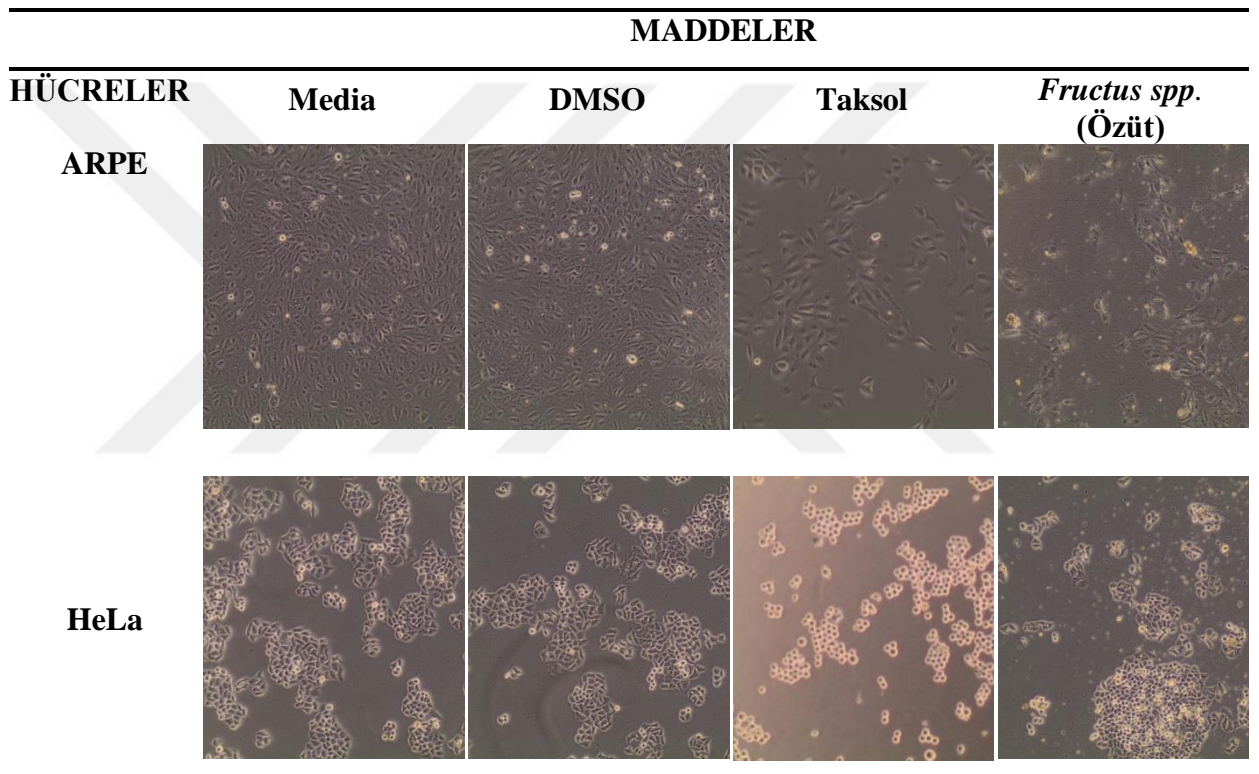
HE: hesap edilmedi. **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstraktın etkili olmadığını göstermektedir. **IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$:** Hücrelerin %50'ni öldüren $\mu\text{g/ml}$ 'deki özüt miktarı



Şekil 26. *Fructus cynosbati* (Kuşburnu) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 11 ve Şekil 26'da ki *Fructus cynosbati* meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, özütün 800 µg/ml ve 400 µg/ml konsantrasyonlarda serviks kanser hücrelerinde sırasıyla %45,59 ve %20,32 çoğalma inhibisyonuna neden olduğu ve daha alt dozlarda ise herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Diploid hücreler (ARPE) üzerinde hiçbir konsantrasyonun önemli bir etkisi gözlenmemiştir.

ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Bu özütün hücreler için IC_{50} değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 27. *Fructus cynosbati* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri

Meyve özütü 500 µg/ml, Medium (vasat-negatif kontrol), DMSO (negatif kontrol) %0.2 ve Taxol (pozitif kontrol) 5nM konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Özüt, DMSO, taxol ve medium ile 24 saat inkübe edilen hücelerde, pozitif kontrol olarak kullanılan Taxol'un sadece HeLa hücreleri üzerinde morfolojik değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir. Özütün HeLa ve ARPE hücreleri üzerindeki morfolojik etkisi saptanmamıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde; *Fructus*

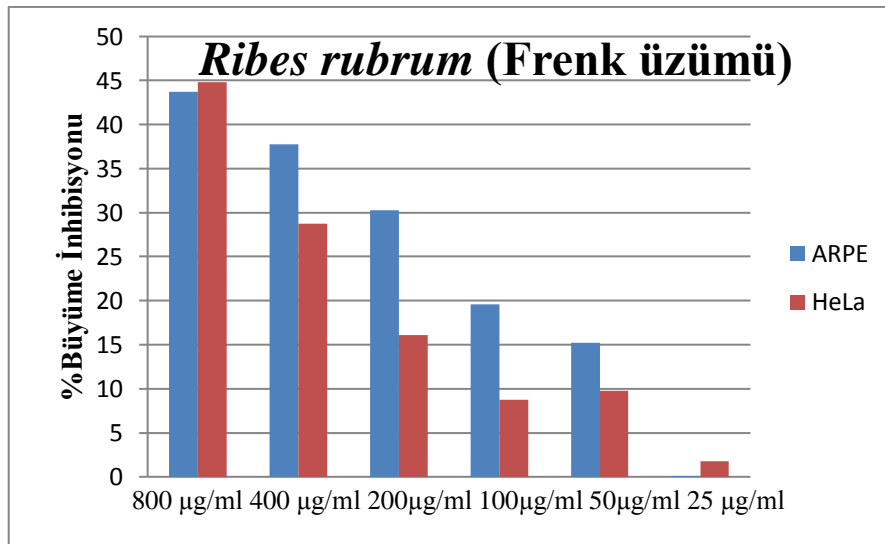
spp. meyve özütünün serviks kanser hücresi üzerinde antikarsinojen etki oluşturmadığı düşünülmektedir.

3.1.6. *Ribes rubrum*

Tablo 12. *Ribes rubrum* meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon (µg/ml)	HÜCRELER	
	ARPE	HeLa
800µg/ml	43,69	44,84
400µg/ml	37,75	28,78
200µg/ml	30,28	16,10
100µg/ml	19,57	8,72
50 µg/ml	15,20	9,75
25 µg/ml	0,12	1,79
IC ₅₀ µg/ml	HE	HE

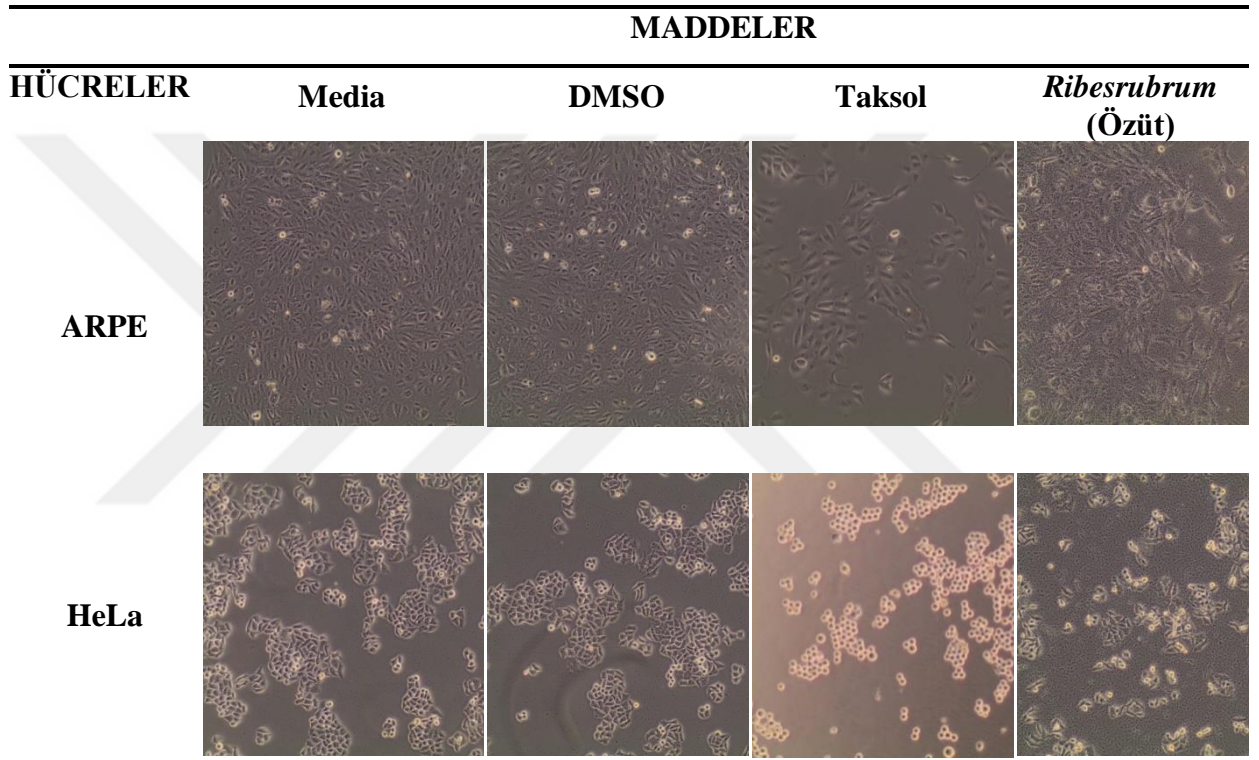
HE: hesap edilmedi. **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstrenin etkili olmadığını göstermektedir. **IC₅₀ µg/ml:** Hücrelerin %50'ni öldüren µg/ml'deki özüt miktarı.



Şekil 28. *Ribes rubrum* (Frenk üzümü) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 12 ve Şekil 28'de *Ribes rubrum* meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, özütün bütün konsantrasyonlarında insan epitelium hücresi

(ARPE) ve serviks kanser hücresinde (HeLa) doza bağılı olarak sitotoksik etki oluşturduğu görülmektedir. Bazı konsantrasyonlarında (400 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml ve 50 µg/ml) epitelyum hücrelerinde kanser hücrelerine oranla daha yüksek toksisite oluşmuştur (ARPE’de sırasıyla %37,75, %30,28, %19,57 ve %15,2; HeLa’da sırasıyla %28,78, %16,1, %8,72 ve %9,75). ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Özütün hücreler üzerindeki IC_{50} değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 29. *Ribes rubrum* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerinde ki morfolojik etkileri

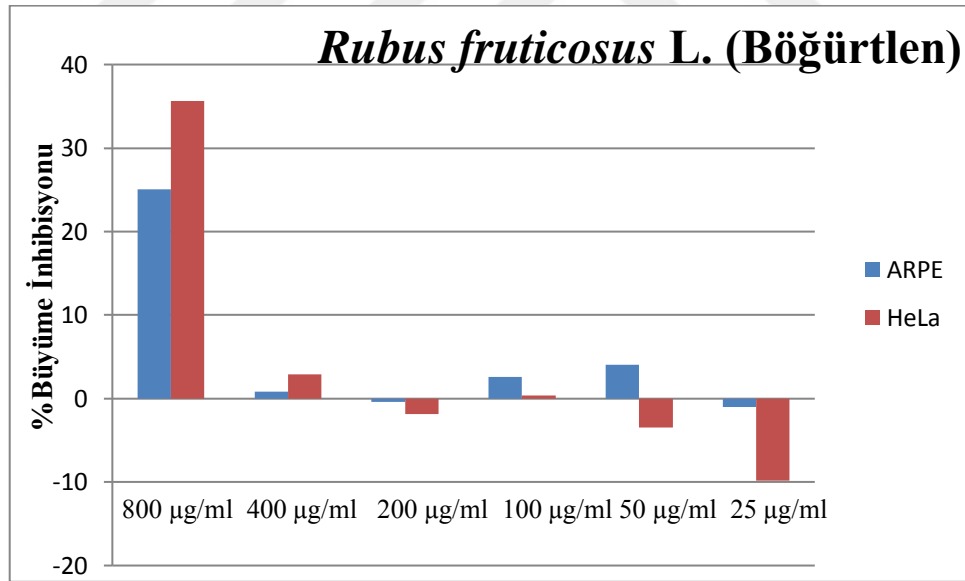
Meyve özütü 500 µg/ml, Medium (vasat-negatif kontrol), DMSO (negatif kontrol) %0.2 ve Taxol (pozitif kontrol) 5 nM konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Özüt, DMSO, taxol ve medium ile 24 saat inkübe edilen hücelerde, pozitif kontrol olarak kullanılan Taxol’un sadece HeLa hücreleri üzerinde morfolojik değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir. Özütün HeLa ve ARPE hücreleri üzerindeki morfolojik etkisi saptanmamıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde; *Ribes rubrum* meyve özütünün serviks kanser hücresi (HeLa) ve diploid (ARPE) hücre üzerinde benzer sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır.

3.1.7. *Rubus fruticosus* L.

Tablo 13. *Rubus fruticosus* L. (Böğürtlen) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	HÜCRELER	
	ARPE	HeLa
800 $\mu\text{g/ml}$	25,035	35,65
400 $\mu\text{g/ml}$	0,82	2,87
200 $\mu\text{g/ml}$	-0,41	-1,88
100 $\mu\text{g/ml}$	2,615	0,37
50 $\mu\text{g/ml}$	4,04	-3,44
25 $\mu\text{g/ml}$	-1,01	-9,82
IC ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	HE	HE

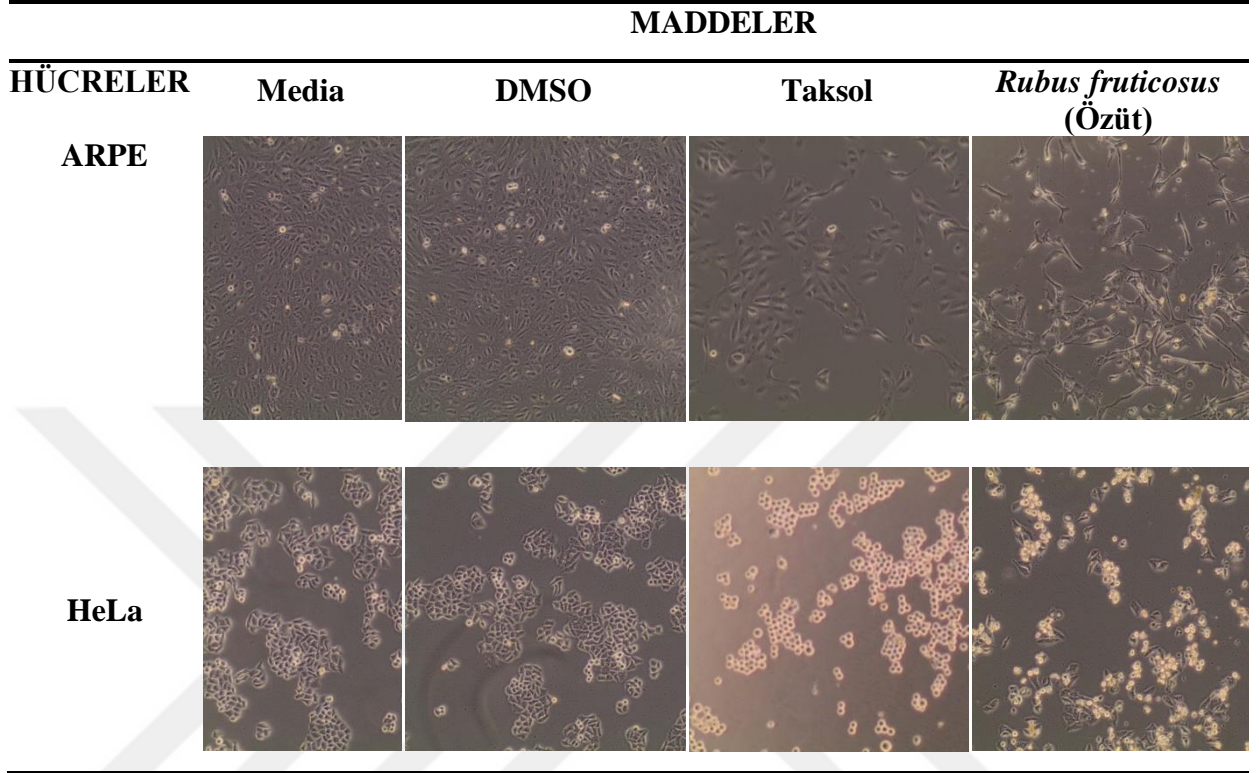
HE: hesap edilmedi; **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstrenin etkili olmadığını göstermektedir. **IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$:** Hücrelerin %50'nı öldüren $\mu\text{g/ml}$ 'deki özüt miktarı.



Şekil 30. *Rubus fruticosus* L. (Böğürtlen) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 13 ve Şekil 30'da *Rubus fruticosus* (Böğürtlen) meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, özütün 800 $\mu\text{g/ml}$ 'deki konsantrasyonunda ARPE ve HeLa hücrelerinde hafif sitotoksik etki olduğu (ARPE'de %25,03, HeLa'da %35,65) saptanmıştır. 400 $\mu\text{g/ml}$ ve alt konsantrasyonlarda iki hücre hattı üzerinde de herhangi

bir etki saptanmamıştır. ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Özütün hücreler üzerindeki IC_{50} değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 31. *Rubus fruticosus* L. (Böğürtlen) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki morfolojik etkileri

Meyve özütü (500 μ g/ml), Medium (vasat-negatif kontrol), DMSO % 0.2, (negatif kontrol) ve Taxol 5nM (pozitif kontrol) konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Özüt, DMSO, taxol ve medium ile 24 saat inkübe edilen hücelerde, pozitif kontrol olarak kullanılan taxol sadece HeLa hücreleri üzerinde etkili bulunmuştur. Ayrıca özütün ARPE ve HeLa hücre hatları üzerinde hafif morfolojik değişikliklere neden olduğu saptanmıştır.

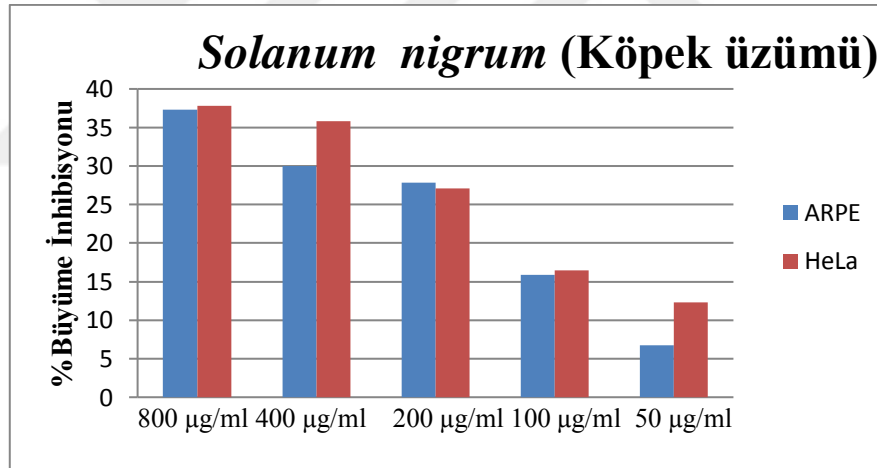
Çalışma sonucunda elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde bu özütün antikanser ajan olarak bir önem taşımadığı düşünülmektedir.

3.1.8. *Solanum nigrum*

Tablo 14. *Solanum nigrum* (Köpek üzümü) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

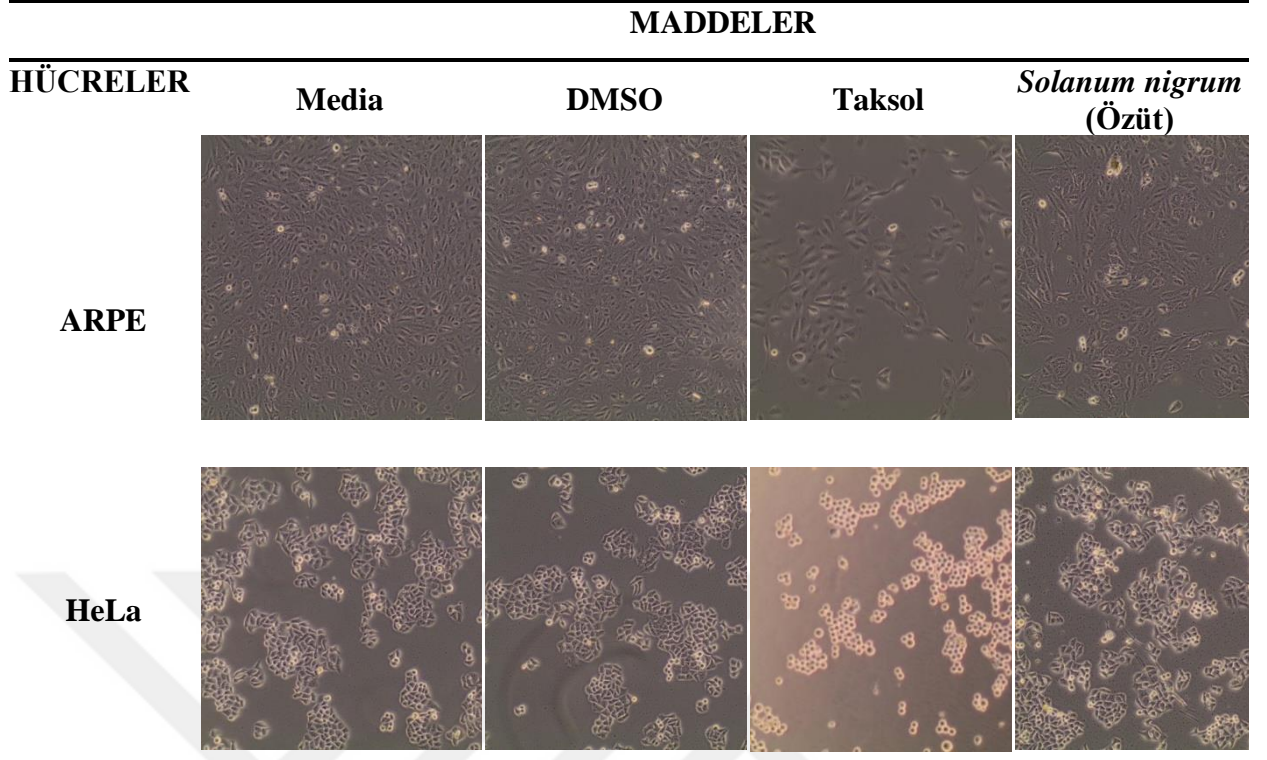
HÜCRELER		
Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	ARPE	HeLa
800 $\mu\text{g/ml}$	37,27	37,83
400 $\mu\text{g/ml}$	29,99	35,85
200 $\mu\text{g/ml}$	27,83	27,12
100 $\mu\text{g/ml}$	15,90	16,46
50 $\mu\text{g/ml}$	6,78	12,32
IC ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	HE	HE

HE: hesap edilmedi. **IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$:** Hücrelerin %50'nı öldüren $\mu\text{g/ml}$ 'deki özüt miktarı



Şekil 32. *Solanum nigrum* (Köpek üzümü) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 14 ve Şekil 32'de *Solanum nigrum* (Köpek üzümü) meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, özütün bütün konsantrasyonlarda insan epitelyum hücresi (ARPE) ve serviks kanser hücresi (HeLa) üzerinde doza bağlı olarak hafif bir sitotoksik etki oluşturduğu görülmektedir (ARPE'de sırasıyla %37,27, %29,99, %27,83, %15,9 ve %6,78; HeLa'da sırasıyla %37,83, %35,85, %27,12, %16,46 ve %12,32). ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Özütün hücreler üzerindeki IC₅₀ değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 33. *Solanum nigrum* (Köpek üzümü) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerinde ki morfolojik etkileri

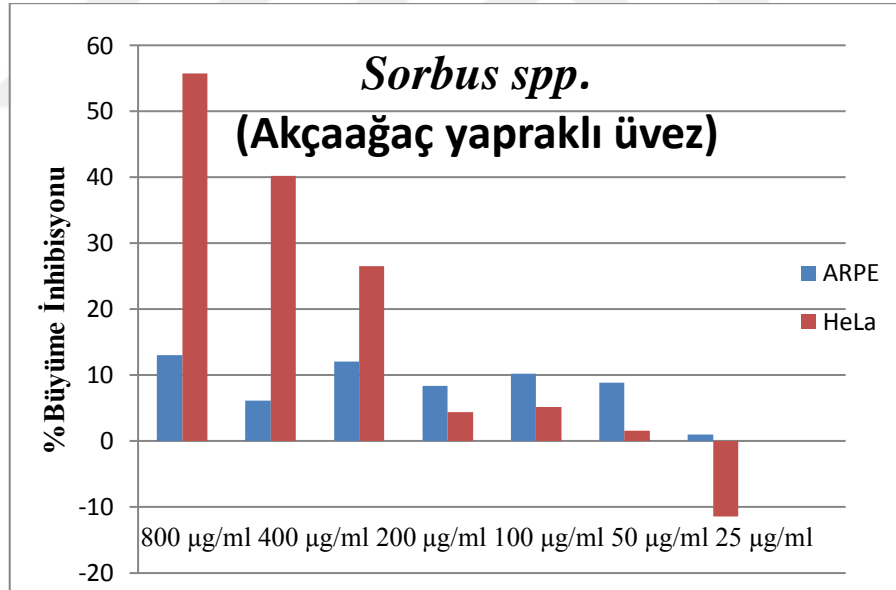
Meyve özütü (500µg/ml), Medium (vasat-negatif kontrol), DMSO %0.2 (negatif kontrol) ve Taxol 5nM (pozitif kontrol) konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Özüt, DMSO, taxol ve medium ile 24 saat inkübe edilen hücelerde, pozitif kontrol olarak kullanılan taxol sadece HeLa hücreleri üzerinde etkili bulunmuştur. Özütün ARPE ve HeLa hücre hatları üzerinde hiçbir morfolojik etkisi saptanmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde bu özütün antikanser ajan potansiyeli olmadığı düşünülmektedir.

3.1.9. *Sorbus spp.*

Tablo 15. *Sorbus spp.* meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

HÜCRELER		
Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	ARPE	HeLa
800 $\mu\text{g/ml}$	13,06	55,75
400 $\mu\text{g/ml}$	6,12	40,16
200 $\mu\text{g/ml}$	12,05	26,50
100 $\mu\text{g/ml}$	8,41	4,37
50 $\mu\text{g/ml}$	10,20	5,17
25 $\mu\text{g/ml}$	8,90	1,58
IC ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	HE	264.819

HE: hesap edilmedi. IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$: Hücrelerin %50'nı öldüren $\mu\text{g/ml}$ 'deki özüt miktarı



Şekil 34. *Sorbus spp.* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 15 ve Şekil 34'de *Sorbus spp.* meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, özütün 800 $\mu\text{g/ml}$ dozda HeLa hücrelerinin %55.75'ini inhibe ederken ARPE hücrelerinin sadece 13,06'sında etkili olduğu bulunmuştur. 400 $\mu\text{g/ml}$ ve alt konsantrasyonlarda diploid hücre hattı (ARPE) üzerindeki özüt etkisi tamamen yok olurken serviks kanser hücresi (HeLa) üzerinde ki anti-proliferatif etkinin doza bağlı

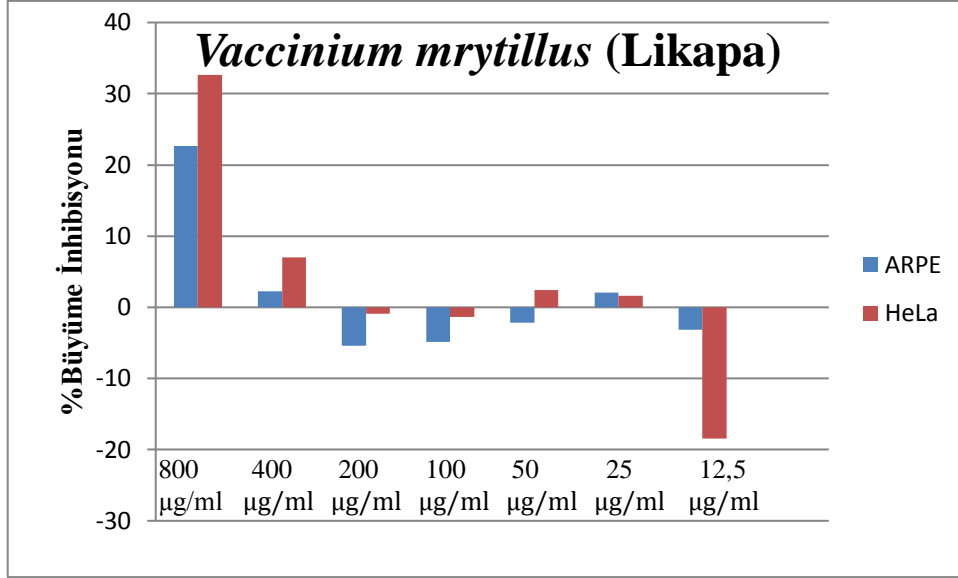
olarak devam ettiği saptanmıştır. 800 µg/ml ve 400 µg/ml dozlarda ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). p değeri sırasıyla 0.008 ve 0.01 olarak hesaplanmıştır. APRE hücreleri için IC₅₀ değeri hesaplanamazken bu değer HeLa hücreleri için 264 µg/ml olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucu elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde *Sorbus spp.* meyve özütünün doza bağlı olarak serviks kanser hücresi (HeLa) üzerindeki antiproliferatif etki gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuç ışığında *Sorbus spp.* meyve özütünün potansiyel antikanser etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Bunun saptanması için detaylı çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

3.1.10. *Vaccinium spp.*

Tablo 16. *Vaccinium myrtillus* (likapa) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon (µg/ml)	HÜCRELER	
	ARPE	HeLa
800µg/ml	22,69	32,61
400µg/ml	2,20	6,96
200µg/ml	-5,37	-0,89
100µg/ml	-4,88	-1,38
50 µg/ml	-2,20	2,44
25 µg/ml	2,07	1,57
12.5 µg/ml	-3,18	-18,46
IC ₅₀ µg/ml	HE	HE

HE: hesap edilmedi. **Not:** (-) olarak verilen değerler hücre çoğalmasının devam ettiğini, ekstrenin toksik etki oluşturmadığını göstermektedir. **IC₅₀ µg/ml:** Hücrelerin %50'sini öldüren µg/ml'deki özüt miktarı.



Şekil 35. *Vaccinium myrtillus* (lıkapa) meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

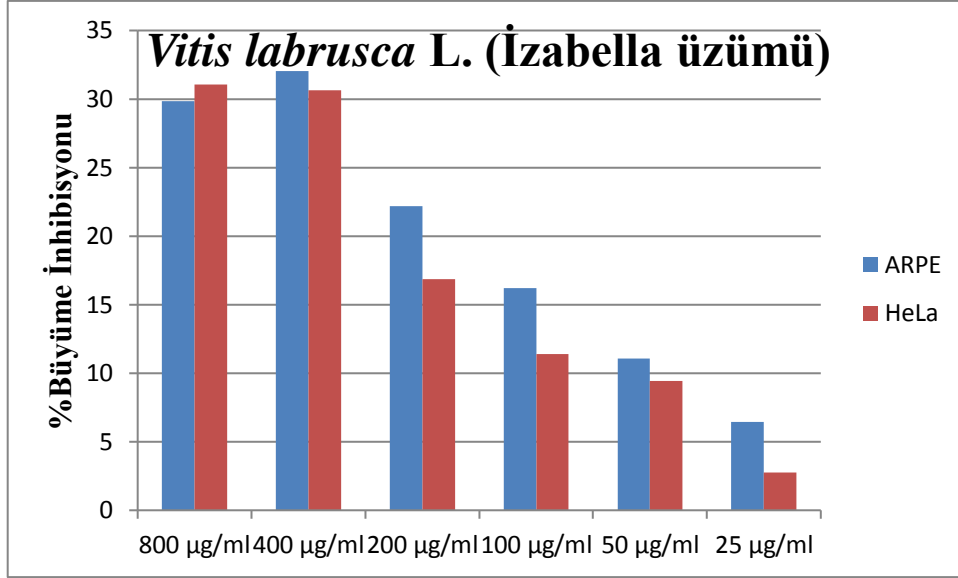
Tablo 16 ve Şekil 35’de *Vaccinium myrtillus* (lıkapa) meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde; 800 µg/ml konsantrasyonlarda her iki hücrede hafif bir sitotoksik etki gösterdiği ancak daha alt dozlarda herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu özütün serviks kanseri için herhangi bir antikanser etkisinin olmadığı düşünülmemektedir.

3.1.11. *Vitis labrusca*

Tablo 17. *Vitis labrusca* (isabella üzümü/kokulu üzüm) meyvesinin metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyonu

Konsantrasyon (µg/ml)	HÜCRELER	
	ARPE	HeLa
800µg/ml	29,83	31,05
400µg/ml	32,05	30,62
200µg/ml	22,19	16,87
100µg/ml	16,21	11,38
50 µg/ml	11,09	9,43
25 µg/ml	6,46	2,76
IC ₅₀ µg/ml	HE	HE

HE: hesap edilmedi. **IC₅₀ µg/ml:** Hücrelerin %50’nı öldüren µg/ml’deki özüt miktarı



Şekil 36. *Vitis labrusca* meyve metanol özütünün hücre hatları üzerindeki % büyüme inhibisyon grafiği

Tablo 17 ve Şekil 36’da *Vitis spp.* meyve özütü sonuçları değerlendirildiğinde, özütün doza bağlı olarak her iki hücre hattı üzerinde antiproliferatif bir etki oluşturduğu saptanmıştır. ARPE’de sırasıyla inhibisyon değerleri %29,83, %32,05, %22,19, %16,21, %11,09 ve %6,46; HeLa’da sırasıyla %31,05, %30,62, %16,87, %11,38, %9,43 ve %2,76’dır. ARPE ve HeLa hücre hatları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Hücreler için IC_{50} değerleri hesaplanamamış olup, özüt doza bağlı hafif bir sitotoksosite göstermiştir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bitkiler insanlık tarihi boyunca çeşitli amaçlar için kullanılmıştır. Özellikle geleneksel tedavi yöntemi olarak adlandırılan, hastalıkların tedavisinde bitkilerin kullanımı oldukça yaygındır. Son yıllarda modern tıpta da bitki bünyesindeki etken maddelerin önemi keşfedilmiş ve ilaçların yapımında bitkisel kaynakların kullanımı yaygınlaştırılmıştır. Özellikle kanser hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla olması ve bu ilaçların kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücreler üzerinde de toksik etki oluşturması, doğal ilaç olan bitkilerin kanser üzerinde yan etkisiz tedavi oluşturabileceği düşünülmüştür.

Bitkiler bünyelerinde tıbbi öneme sahip birçok fitokimyasal barındırmaktadır. Bu maddelerin miktarı bitkinin çeşitli organlarında farklılık göstermektedir. Bitkilerin bir parçası olan meyveler doğal biyoaktif maddeler içeren ve bu sayede tedavi edici özellik gösteren değerli besinlerdir. Son yıllarda kanser gibi tehlikeli hastalıkların üzerinde bitkiler veya bitkilerden elde edilen etken maddelerin antiproliferatif etkisinin olduğu bilinmektedir (Benzie ve Wachtel-Galor, 2011). Meyvelerdeki bu maddelerin bir kısmının kanser kemopreventif ya da antikanser aktiviyeye sahip olup kanser hücreleri üzerinde apoptozisin indüklenmesini sağladına inanılmaktadır (Pezzutto, 1997, Christou vd., 2001, Mukherjee vd., 2001).

Bu çalışmada, Rize ve çevresinde yetişen *Arbutus spp.*, *Aronia spp.*, *Fragaria spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.*, *Ribes spp.*, *Rubus spp.*, *Solanum spp.*, *Sorbus spp.*, *Vaccinium spp.* ve *Vitis spp.* cinslerinin meyvelerinden metanol özütleri elde edilmiştir. Bu özütlerin ARPE (retina pigment hücresi) ve HeLa (serviks kanser hücresi) hücreleri üzerinde 800µg/mL, 400µg/mL, 200µg/mL, 100µg/mL, 50 µg/mL ve 25 µg/mL konsantrasyonlarda oluşturdukları antiproliferatif etki incelenmiştir. Bitkisel kaynaklı kanser ilacı olan Taxol (pozitif kontrol), DMSO (negatif kontrol) ve meyve özütlerinin 48 saatlik inkübasyonu sonucunda, insan servikal kanser (HeLa) hücre hattında ve retina pigment epitelyum (ARPE) hücreleri üzerindeki in vitro sitotoksik etki MTT canlılık testi kullanılarak araştırılmıştır.

MTT testinden faydalanılarak hesaplanan % büyüme inhibisyon değerleri incelenmiştir. Bu sonuçlara göre *Solanum spp.*, *Ribes spp.* ve *Vitis spp.* özütleri iki hücre hattında da doza bağımlı sitotoksik bir aktivite göstermişlerdir. Buna ek olarak *Aronia spp.*, *Fragaria spp.*, *Vaccinium spp.* ve *Rubus spp.* özütleri yüksek konsantrasyonlarda her iki hücre hattı üzerinde hafif sitotoksik etki göstermiştir. Ancak *Arbutus spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.* ve *Sorbus spp.* meyvelerinin metanol özütleri sadece HeLa'da doza bağımlı olarak hücre canlılığını inhibe etmiştir. *Aronia spp.*, *Frangula spp.*, ve *Sorbus spp.*'de ki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu bulgular doğrultusunda özellikle *Arbutus spp.*, *Frangula spp.*, *Fructus spp.* ve *Sorbus spp.* cinslerinin potansiyel antikanser ajan niteliğinde olabileceğini düşündürüp daha ileri düzeydeki çalışmaları gerektirdiği kanısına varılmıştır. Öncelikle, biyolojik etkili bileşik eldesi için kromatografik fraksiyonlama çalışmaları yapılmalıdır. Daha sonra, elde edilen bileşiklerin HeLa dışındaki diğer kanser hücreleri ve in vivo çalışmalar yapılarak hayvanlar üzerindeki etkilerinin belirlenmesi gerektiği önerisi sunulmuştur. Çalışmalardan alınacak sonuçlar doğrultusunda potansiyel antikanser çalışmalarına geçilebileceği düşünülmüştür.

Yapılan bir çalışmada *Aronia melanocarpa* özütünün ve kombinasyonlarının Pankreas kanseri üzerinde etkili olup kanser hücrelerin apoptozis yoluna gittikleri görülmüştür. Bu nedenle *A.melanocarpa*'nın kemoterapi ilaçlarında takviye olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (Thani vd., 2014). Bin vd. (2018)'in yayınlanan çalışmalarında *A.melanocarpa*'nın Blueberry ve Haskap berry'e göre daha fazla antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *Aronia*'nın kandaki total kolesterolü azalttığı ve (HepG2) insan karaciğer kanser hücresi üzerinde yüksek antiproliferatif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.

Rubus spp. cinsi ile yapılan bir çalışmada bitki içeriğindeki fenolik bileşiklerin kanser üzerinde oluşturduğu etki in vivo ve in vitro olarak araştırılmıştır. *Rubus* cinsi köklerinde bulunan biyoaktif bileşiklerin (MCF-7) insan göğüs kanser hücreleri üzerinde apoptozisi indüklediği görülmüştür (Blassan, 2017).

Türkiye'de birçok türü bulunan *Rosa spp.* ile yapılan çalışmada, *Rosa* cinsinin fenolik bileşik ve antioksidan bileşiklerce zengin bir yapıya sahip olduğu tespit

edilmiştir. Sonuç olarak bu bitki cins ve türlerinin antikanser özellik gösterdiği ve kansere karşı koruyucu etkili olduğu kanısına varılmıştır (Demir vd., 2013). Kuşburnunda bulunan aktif maddelerin antienflamatuar ve antitümör özellik gösterdiği, bu nedenle de başta romatizmal hastalıklar olmak üzere astım ve sedef hastalıklarındaki olumlu etkileri yapılan başka çalışmalarca kanıtlanmıştır (Artık ve Ekşi, 1988).

Antosiyenin gibi biyoaktif bileşiklerce zengin bir yapıya sahip olan *Sorbus spp.* cinsinin akciğer kanseri üzerindeki antitümör ve antimetastaz etkinliği incelenmiştir (Razina vd., 2015). You vd. (2016)'nin yaptıkları çalışmada ise *Sorbus spp.* meyve özütünün (HepG2) insan hepatoselüler kansinom ve (A549) insan akciğer adenokarsinom hücreleri üzerinde bir etki oluşturmadığı görülmüştür. Ancak aynı meyve özütünün (HT29) insan kolon adenokarsinom hücreleri üzerinde güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği test edilmiştir.

Arbutus unedo özütünün kolon kanseri üzerindeki sitotoksik etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, *A.unedo*'nun kemopreventif ajan olduğu tespit edilmiştir (Afrin, 2016). Çalışmalar sonucunda bünyelerindeki fitokimyasallar sayesinde bazı bitki türlerinin kansere karşı koruyucu etkili veya kanser hücrelerinin ölümünü indükleyici etkilerinin olduğu görülmüştür. Fortalezas vd. (2010), *A.unedo* meyvelerinin nöroblastoma üzerinde oluşturduğu etkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonucunda *A.unedo*'nun herhangi bir etki oluşturmadığı görülürken, kontrol olarak kullanılan *Rubus idaeus*'un nöroblastoma hücreleri üzerinde apoptozisi indüklediği tespit edilmiştir.

Frangula spp. cinsi yapısında antranoid denilen aktif bileşenleri bulundurur. Bu madde bitkinin laksatif karakter göstermesinde rol oynar. Kronik kabızlık çeken hastaların uzun süreli antranoid içeren laksatif ilaç kullanmaları kolorektal kanser riskini arttırdığı keşfedilmiştir (Siegers vd., 1993). Buna karşın, başka bir çalışmada *Frangula L.*'nin tohumlarından elde edilen özütün (P-388) lenfositik lösemiye karşı belirgin antilösemik etkinlik gösterdiği görülmüştür (Kupchan ve Karim, 1976).

Birçok hastalığın tedavisinde adjuvant etki oluşturmak için kullanılan tıbbi bitkiler kanser tedavisinde de alternatif olarak kullanılmaktadır. Tez çalışmasında

kullanılan *Arbutus spp.*, *Frangula spp.* ve *Sorbus spp.* meyve özütlerinin serviks kanseri tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde rutin tedavilerin yetersiz kaldığı hastalıkların tedavisi için yeni bitkilerin ve ilaçların keşfi büyük önem arz etmektedir. İleriye dönük olarak; *Arbutus spp.*, *Frangula spp.* ve *Sorbus spp.* meyve özütlerinin servikal kanser dışında ki diğer kanser hücreleri ve hayvanlar üzerinde denenerek oluşabilecekleri etkilerin detaylı araştırılması gerektiği kanısındayız.



KAYNAKLAR

- Adam, R.C., 1973.** Vitaminler ve Antivitaminler. Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Yayınları, 33: 107, İzmir, Türkiye.
- Adams R.P., 2004.** Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy. Allured publishing Co, Carol Stream, IL, USA, pp.1-456.
- Afkir, S., Nguelfack, T.B., Aziz, M., Zoheir, J., Cuisinaud, G. and Bnouham, M., 2008.** *Arbutus unedo* prevents cardiovascular and morphological alterations in L-NAME-induced hypertensive rats Part I: Cardiovascular and renal hemodynamic effects of *Arbutus unedo* in L-NAME-induced hypertensive rats. Journal of Ethnopharmacology, 116, 288–295.
- Afrin, S., Forbes-Hernandez T.Y., Gasparrini M., Bompadre S., Quiles, J.L., Sanna G., Spano N., Giampieri, F. and Battino, M., 2016.** Strawberry-Tree Honey Induces Growth Inhibition of Human Colon Cancer Cells and Increases ROS Generation: A Comparison with Manuka Honey. Department of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Polytechnic University of Marche, via Ranieri 65, Ancona 60131, Italy.
- Agelet, A. and Valles, J., 2001.** Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Pallars (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). Part I. General results and new or veryrare medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology, 77(1): 57-70.
- Akçalı, A., 2010.** Araştırmalarda tanımlanmış hücre hatlarının kullanılmasının önemi. Türk Onkoloji Dergisi, 25(3): 119-123.
- Al-Fatimi, M., Wurster, M., Schroder, G. and Lindequist, U., 2007.** Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Selected Medicinal Plants From Yemen, Journal of Ethnopharmacology, 111, 657–666.
- Anonim, 1994.** Dictionary of Healthful Food Terms. USA. <http://books.google.com.tr/>
- Anonim, 1995.** Alternatif tedavi kuşburnu. Ekoloji Çevre Dergisi, 17: 20-24.
- Anonim, 2005.** Composition of Blueberries, US Highbush Blueberry Council USDA National Nutrient Database For Standard Reference, Release 17.
- Anşın, R., Okatan, A., Özkan, Z., 1994.** Doğu Karadeniz Bölgesinin önemli yan ürün veren odunsu ve otsu bitkileri. TÜBİTAK TOAG-903.
- Arbuck, S.G., Blaylock, B.A., 1995.** Taxol: Clinical results and current issues in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 379-415.

- Arkan S., 2008.** Karvakrol ve Timolün İzole Sıçan Kalp Kası Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Eskişehir, Türkiye.
- Artık, N. ve Ekşi, A., 1988.** Bazı yaban meyvelerin (Kuşburnu, yemişen alaş, yaban mersini) kızamık kimyasal bileşimi üzerine araştırma. Gıda Sanayi, Cilt: 2, Sayı:4, s. 33-34.
- Arulmozhi, V., Krishnaveni, M. and Karthishwaran, K., 2010.** Antioxidant and Antihyperlipidemic Effect of *Solanum nigrum* Fruit Extract on the Experimental Model Against Chronic Ethanol Toxicity, Pharmacognosy Magazine, 6(21), 42-50.
- Bahçeci, Z., 1999.** Moleküler Biyoloji. Öğrenci Kitabevi Yayınları, Kırşehir, Türkiye.
- Barros, L., Carvalho, A.M., Morais, J.S. and Ferreira, I.C.F.R., 2010.** Strawberry-tree, blackthorn and rose fruits: Detailed characterisation in nutrients and phytochemicals with antioxidant properties. Food Chemistry 120, 247–254.
- Baytop, A., 1999.** Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. Nobel Tıp Kitapevleri Yayınları. İstanbul, Türkiye.
- Blassan, P.G., Heidi, A. and Nanjundaswamy, M. H., 2017.** Anticancer effects elicited by combination of *Rubus* extract with phthalocyanine photosensitiser on MCF-7 human breast cancer cells. Laser Research Centre, Faculty of Health Sciences, University of Johannesburg, Doornfontein, 2028, Johannesburg, South Africa.
- Benzie, I. F. F., Wachtel-Galor, S., 2011.** Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2. Baskı, CRC Press, Boca Raton ,Florida.
- Bilir, N. 2007.** Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı. Halk sağlığı uzmanları derneği teknik raporları: 3.
- Bilir, N. 2008.** Sigara ve Kanser. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Klasmat Matbaacılık.
- Bin, L., Enhui, L., Shurui, C., Xinyao, J., Yuehua, W. and Ningxuan, G., 2017.** Preparative Purification of Polyphenols from *Aronia melanocarpa* (Chokeberry) with Cellular Antioxidant and Antiproliferative Activity.
- Caldas, C. and McGuire, W.P., 1993.** Paclitaxel (Taxol) therapy in ovarian carcinoma. *Semin.Oncol.*, 20(4), Suppl. 3, 50-55.
- Castrejon, A.D.R., Eichholz, I., Rohn, S., Kroh, L. W. and Keil, S.H., 2008.** Phenolic Profile and Antioxidant Activity of Highbush Blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) During Fruit Maturation and Ripening. Food Chemistry. 109(3):564–572.

- Cemeroğlu, A. P. ve Cemeroğlu, B.S., 1998.** Sağlık açısından gıda fenolikleri. Gıda Teknolojisi, 3(9): 52-55.
- Ceyhan, M. 2007.** İnsan papilloma virusu (HPV) aşısı uygulamasında ülkemizde mevcut problemler. ANKEM Dergisi, 21(2): 102-104.
- Chamberlain, D.F., 1972.** Ribes. In: Flora of Turkey and The East Aegean Islands. Ed.: P. H. Davis, Edinburgh University Press, Edinburgh. Vol. 4, p.: 261-263.
- Chamberlain, D.F., 1988.** Ribes. In: Flora of Turkey and The East Aegean Islands. Ed.: P. H. Davis, R. R. Mill, K. Tan, Edinburgh University Press, Edinburgh. Vol. 10 (Supplement 1), p.: 145.
- Chambers, B.K. and Camire, M.E., 2003.** Can Cranberry supplementation Benefit Adults with Type 2 Diabetes, American Diabetes Association.
- Christou, L., Hatzimichael, E., Chaidos, A., Tsiara, S., Bourantas, K. L. 2001.** Treatment of plasma cell leukemia with vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone. European Journal of Hematology, 67: 51-53.
- Cinbaş, F. A., 2005.** Yoğurdun Fiziksel, Kimyasal ve Duyusal Özellikleri Üzerine Yaban Mersininin Etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 66 s.
- Ciociu, M., Badescu, L., Miron, A., and Badescu M., 2013.** The involvement of a polyphenol-rich extract of black chokeberry in oxidative stress on experimental arterial hypertension. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Corner, R., Mullen, N. Q., Khan, S. C., Marks, E. G., Wood, Carrier, M. J., Croizier, A., 2006.** Oenology: Red wine procyanidins and vascular health. Nature, 30: 444, 566.
- Çelik, H., 2005.** Yaban Mersini (Likapa) Yetiştiriciliği. HASAD Yayınları, Ankara, 128 s.
- Çetin, A., 2013.** Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. Bitirme Ödevi. Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri, Türkiye.
- Dağcı, E.K. ve Dığrak, M., 2005.** Bazı Meyve Ekstraktlarının Antibakteriyal ve Antifungal Aktiviteleri.” *KSU, Journal of Science and Engineering*, 8(2).
- Dara, R., 2006.** Vefalı Dostlarım Şifalı Otlarım. Alfa Yayınları, No:1665, İstanbul, Türkiye.
- Davidek, J., Velisek, J. and Pokorny, J., 1990.** Chemical changes during food processing. Medical Press, 302-320.
- Davis, P.H., 1985.** Flora of Turkey and the East Aegean Islands.vol.1-9 Edinburgh: University Press.

- Demir, N., Yildiz, O., Alpaslan, M. ve Hayaloğlu, A.A., 2013.** Evaluation of volatiles, phenolic compounds and antioxidant activities of rose hip (*Rosa L.*) fruits in Turkey. Department of Food Engineering, Inonu University, 44280 Malatya, Turkey.
- Dhellit, J.R., Matouba, E. and Maloumbi, M.G., 2006.** Extraction and Nutritional Properties of *Solanum nigrum L.* Seed Oil, African Journal of Biotechnology, 5(10), 987-991.
- Dib, M.E.A., Allali, H., Bendiabdellah, A., Meliani, N. ve Tabti, B., 2013.** Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Arbutus unedo L.* Journal of Saudi Chemical Society 17, 381-385.
- Doğanoğlu, Ö., Gezer, A., Yücedağ, C., 2006.** Göller Bölgesi-Yenişarbademli Yöresi'nin Önemli Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitki Taksonları Üzerine Araştırmalar, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 10-1 (2006),66-73.
- Doughari, J.H., 2012.** Phytochemicals: Extraction methods, basic structures and mode of action as potential chemotherapeutic agents, phytochemicals. A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health. Publisher InTech. China.
- Ettinger, D.S., 1993.** Overview of paclitaxel (Taxol®) in advanced lung cancer. *Semin.Oncol.*,20(4), Suppl. 3, 46-49.
- Eyduran, S. P. ve Ağaoğlu, Y.S. 2007.** Ankara (Ayaş) koşullarında yetiştirilen frenk üzümü çeşitlerinin bazı pomolojik ve bitkisel özellikleri. Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarım Bilimleri Dergisi, 13 (3): 293-298.
- Fabricant, D.S. and Farnsworth, N.R., 2001.** The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environmental Health Perspectives*, 109, 69-75.
- Ferreira, F.M., Peixoto, F.P., Nunes, E., Sena, C., Seiça, R., Santos, M. S., 2010.** *Vaccinium myrtillus* Improves Liver Mitochondrial Oxidative Phosphorylation of Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(8):692–696.
- Fortalezas, S., Tavares, L., Pimpao, R., Tyagi, M., Pontes, V., Alves, P.M., McDougall, G., Stewart, D., Ferreira, R.B. and Santos, C.N., 2010.** Antioxidant Properties and Neuroprotective Capacity of Strawberry Tree Fruit (*Arbutus unedo*).
- Gomes, MFFN., 2011.** Strategies for the improvement of *Arbutus unedo L.* (strawberry tree): *in vitro* propagation, mycorrhization and diversity analysis. Universidade De Coimbra PhD thesis, Portugal, 216 p.
- Gökçe, Ö., Yılmaz, A., Gürbüz, V., Konaç, E., Ekmekçi, A. 2011.** İnsan servikal kanser Hela hücrelerinde Vinorelbin'in apoptotik etkisi. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 25 (1): 05-14.

- Grassmann, J., Elstner, E., 2003.** Essential Oils: Properties and Uses. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition, Academic Press, London, United Kingdom.
- Guimaraes, R., Barros, L., Duenas, M., Carvalho, A.M., Queiroz, M.J.R.P., Santos-Buelga, C. and Ferreira, I.C.F.R., 2013.** Characterisation of phenolic compounds in wild fruits from Northeastern Portugal. Food Chemistry, 141, 3721–3730.
- Guyton, A.C. ve Hall, J.E. 2001.** Protein Sentezi, Hücre Fonksiyonu ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü. In: Çavuşcuoğlu H, eds. Tıbbi Fizyoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri: 24-37.
- Güvenç, A., Houghton, P.J., Duman, H., Coşkun, M. and Şahin, P., 2005.** Antioxidant activity studies on selected *Sideritis* species native to Turkey. Pharmaceutical Biology, 43(2): 173-177.
- Hacıoğlu, Ö., 2005.** *Achillea* (*Anthemideae*) cinsi *Filipendulinae* ve *Santolinoidea* seksiyonlarına ait yedi türün uçucu yağ kompozisyonları ve antimikrobiyal aktivite özellikleri.Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, Türkiye.
- Havlik, J., Gonzalez De La Huebra, R., Hejtmankova, K., Fernandez, J., Simonova, J., Melich, M. and Rada, V., 2010.** Xanthine oxidase inhibitory properties of Czech medicinal plants. J. Ethnopharmacol., 132(2): 461-465.
- Herceg, Z. and Hainaut, P. 2007.** Genetic and Epigenetic Alterations as Biomarkers for Cancer Detection, Diagnosis and Prognosis. Molecular Oncology, 1: 26-41.
- Hertog, M. G. L., Hollman, P. C. H. and Venema, D. P., 1992.** Optimization of a quantitative HPLC determination of potentially anticarcinogenic flavonoids in vegetables and fruits. Journal Agriculture Food Chem. 40: 1591-1598.
- Heywood, V.H., Brummitt, R.K., Culham, A. Ve Seberg, O., 2007.** Flowering Plant Families of The World. Firefly Books pres, Ontario, Canada, p.: 160.
- İskenderon, A. T. and Ragimow, M. A., 1973.** Seed germination in some species of wild rase in Azerbaijan. İzvestiya Akademi Nauk Azerbaidzhansk SSR. Biologicheskik Nauk, 3: 10-13.
- İşler, N., 2017.** Genel Tıbbi Bitkiler. Ders Notu. Mustafa Kemal Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Erişim Mayıs 2017.
- Jain, S., Shrivastava, S., Nayak, S. and Sumbhate, S., 2007.** Phcog Mag: Plant Review, Recent Trends İn Curcuma Longa Linn. Pharmacognosy Reviews, 1: 119-128.

- Jang, M., 1997.** Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275, 218-220.
- Jimoh, F.O., Adedapo, A.A. and Afolayan, A.J., 2010.** Comparison of the Nutritional Value and Biological Activities of the Acetone, Methanol and Water Extracts of the Leaves of *Solanum nigrum* and *Leonotis leonorus*, *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 964-971.
- Kadakal Ç., Nas, S., Artık N., 2002.** Kuşburnu (*Rosa canina* L.) meyve ve çekirdeğinin bileşimi ve insan beslenmesi açısından önemi. *Gıda*, 7: 111-117.
- Kalt, W., McDonald, J. E., Ricker, R. D. and Lu, X., 1999.** Anthocyanin Content and Profile within and among Blueberry Species. *Canadian Journal of Plant Science*, 79:617-623.
- Karadağ, R., 2007.** Doğal Boyamacılık. Döner Sermaye İşletmesi Genel Müdürlüğü. T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Yayınları. Ankara, syf 34-35.
- Karadeniz, F. ve Eksi, A. 2001.** Elma suyunda fenolik madde dağılımı üzerine araştırma. *Tarım Bilimleri Dergisi*, 7(3): 135-141.
- Karadeniz, T. ve Şişman, T., 2004.** Giresun'da Yetiştirilen Bir Kocayemiş (*Arbutus unedo* L.) Tipinin Bitkisel Özellikleri. *Alatırım*, 3(1):43-45.
- Karaer, F. ve Adak, Y., 2006.** Türkiye florasında üzüm sü meyve olarak kullanılan taksonların yayılış alanları ve ekolojik özellikleri. II. Ulusal Uzumsu Meyveler Sempozyumu, Bildiriler: 36-43, 14-16 Eylül 2006/Tokat.
- Karakaya, S. ve El, S. N., 1997.** Flavonoidler ve sağlık. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 26(2): 54-60.
- Kesikoğlu, C., 1989.** Gümüşhane çevresi kuşburnu türleri meyvelerinin bitkisel çay olarak değerlendirilmesi üzerinde çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 92s.
- Klug, W.S., Cummings, M.R. ve Spencer, A.C. 2011.** Genetik Kavramlar. *Palme yayınları*, pp.436-451. Ankara.
- Koca, İ., Koca, A. F. ve Yolcu, H., 2008.** Fonksiyonel gıda olarak kuşburnu. Türkiye 10. Gıda Kongresi, s.295-298, Erzurum, Türkiye.
- Kopar, N., 2010.** *Salvia Fruticosa* Bitki Ekstraktının Metabolik Aktivatör Varlığında ve Yokluğunda İnsan Lenfositlerinde Genotoksik ve Anti-Genotoksik Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye.
- Koster, D.A., Palle, K., Bot, E.S.M., Bjornsti, M.A., Dekker, N.H., 2007.** Antitumour drugs impede DNA uncoiling by topoisomerase I. *Nature* 2007; 448:213-7.

- Kremer, D., Kosalec, I., Locatelli, M., Epifano, F., Genovese, S., Carlucci, G. and Končić, Z.M., 2012.** Anthraquinone profiles, antioxidant and antimicrobial properties of *Frangula rupestris* (Scop.) Schur and *Frangula alnus* Mill. Bark. Food Chem.131:1714-1180.
- Kupchan, S.M. and Karim, A., 1976.** Tumor inhibitors. 114. Aloe emodin: antileukemic principle isolated from *Rhamnus frangula* L.
- Kuzu, A., 2015a.** Bilim Adamlarımız Serisi: Akşemsettin. Parola Yayınları, 1. Baskı, ISBN: 9786059121224.
- Kuzu, A., 2015b.** Bilim Adamlarımız Serisi: Biruni. Parola Yayınları, 1. Baskı, ISBN: 9786059121255.
- Kuzu, A., 2015c.** Bilim Adamlarımız Serisi: İbni Sina. Parola Yayınları, 1. Baskı, ISBN: 9786059121286.
- Küçük, M., Çetiner, Ş. and Ulu, F., 2000.** Medicinal and aromatic commercial native plants in the Eastern Black Sea region of Turkey. Harvesting Of Non-Wood Forest Products, Menemen İzmir, pp 33-40.
- Lecas, M. ve Brillouet, J., 1994.** Cell wall composition of grape berry skins. Phytochemistry, 35: 1242-1243.
- Makaravo, L. S. and Kharitonova, N. P., 1974.** The effect of certain ecological factors on the development and productivity of *R.Cinnamomaeae*. Hort. Abst., 44: (12).
- Mariotto, S., Esposito, E., Paola, R.D., Ciampa, A., Mazzon, E. and Prati, A.C., 2008.** Protective effect of *Arbutus unedo* aqueous extract in carrageenan-induced lung inflammation in mice. Pharmacological Research 57, 110-124.
- Mazza, G., 1995.** Anthocyanins in grapes and grape products. CRC Crit. Rev. Food. Sci.Nutr. 35: 341-371.
- Melyantseva, S. G., 1978.** Changes in Ascorbic Acid and polyphenolic substances in *Rosa Rugosa* during ripening. Konserunayai Ovoschesushinaya Promyshlennosti, 2: 13-14.
- Mendes, L., Freitas, V., Baptista, P. and Carvalho, M., 2011.** Comparative antihemolytic and radical scavenging activities of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) leaf and fruit. Food and Chemical Toxicology, 49, 2285–2291.
- Meyer, A.S., Yi, O.S., Pearson, D.A., Waterhouse, A.L. and Frankel, E.N., 1997.** Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation in relation to composition of phenolic antioxidants in grapes (*Vitis vinifera*). J. Agric. Food. Chem. 45: 1638-1643.

- Meyer, A.S., Jepsen, S.M. and Sorensen, N.S., 1998.** Enzymatic release of antioxidants for human low-density lipoprotein from grape pomace. *J. Of Agric. Food Chem.*, 46(7): 2439-2446.
- Miguel, M.G., Faleiro, M.L., Guerreiro, A.C. and Antunes, M.D., 2014.** *Arbutus unedo* L.: chemical and biological properties. *Molecules*, 19(10), 15799-15823.
- Milivojevic, J., Aksimovic, V., Maksimovic, J. D., Radivojevic, D., Poledica, M. and Ercişli, S., 2012.** A Comparison of Major Taste and Health-Related Compounds of *Vaccinium* Berries. *TÜBİTAK Türk J. Biol.*, 36:738-745.
- Mossman, T., 1983.** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65: 55-63.
- Mukherjee, A. K., Basu, S., Sarkar, N., Ghosh, A. C. 2001.** Advances in cancer therapy with plant-based natural product. *Current Medicinal Chemistry*, 8: 1467-1486.
- Murray. M.T., 1995.** *The Healing Power of Herbs*. New York, USA; pp.355-361.
- Nacar, Ç., 2005.** Alata Bahçe Kùltürleri Araştırma Enstitüsü. Web Page. (www.alata.gov.tr/yayınlar/broşürler /broşürler /cilek_yet.html)
- Nakajima J., Tanaka I.S.S., Yamazaki M., and Saito K.. 2004.** LC/PDA/ESI-MS Profiling and Radical Scavenging Activity of Anthocyanins in Various Berries, *Journal of Biomedicinal. Biotechnology*, 5; 241-247.
- Nas, S. ve Gökalp, H. Y., 1993.** Kuşburnu ve pestil teknolojisi ve gıda değeri. *Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakùltesi Dergisi*, 24: (2) 142-150.
- Nizamlioğlu, N. M. ve Nas, S., 2010.** Meyve ve Sebzelerde Bulunan Fenolik Bileşikler; Yapıları ve Önemleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5(1):20-35.
- Oliveira, I., Baptista, P., Malheiro, R., Casal, S., Bento, A. and Pereira, J.A., 2011a.** Influence of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) fruit ripening stage on chemical composition and antioxidant activity. *Food Research International* 44, 1401-1407.
- Oliveira, I., Pinho, P.G., Malheiro, R., Baptista, P. ve Pereira, J. A., 2011b.** Volatile profile of *Arbutus unedo* L. fruits through ripening stage. *Food Chemistry*, 128, 667-673.
- Özcan, M.M. and Haciseferioğulları, H., 2007.** The Strawberry (*Arbutus unedo* L.) fruits: Chemical composition, physical properties and mineral contents. *Journal of Food Engineering* 78, 1022-1028.

- Özenoğlu, S., Aydoğdu, G., Dinçsoy, A. B., Taghidizaj, A.A., Derici, K., Yılmaz, E., Aras, S., Cansaran-Duman, D. 2013.** Liken sekonder bileşiklerinin farklı insan kanser hücre tipleri üzerine antikanserojenik etkisi. *Türk Hijyen Den. Biyoloji Dergisi*, 70(4): 215-26.
- Pabuçoğlu, A., Kıvçak, B., Baş, M. ve Mert, T., 2003.** Antioxidant activity of *Arbutus unedo* leaves. *Fitoterapia* 74, 597–599.
- Pezutto, J. M., 1997.** Plant-derived anticancer agents. *Biochemcial Pharmacology*, 53: 121-133.
- Pierson, M. D. and Reddy, N. R., 1982.** Inhibition of *Clostridium botulinum* by antioxidants and related phenolic compounds in comminuted pork. *Journal Food Science*, 47-1926.
- Razina, T.G., Zueva1, E.P., Ulrich A.V., Rybalkina, O.Yu., 2015.** Antitumor Effects of *Sorbus aucuparia* L. Extract Highly Saturated with Anthocyanins and Their Mechanisms. Translated from *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*, Vol. 162, No. 7, pp. 107-112, July, 2016.
- Rehder, A., 1949.** Manual of cultivated trees and shrubs hardy in North America Exclusive of the subtropical and warmer temperate regions 2. O. Macmillan Co., New York, 996s.
- Ringel, I. and Horwitz, S.B., 1991.** Studies with RP 56976 (Taxotere): A semisynthetic analogue of taxol. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83, 288-91.
- Ronald, A., 2002.** The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am. J. Med.*, 113(1A): 14-19.
- Rowinsky, E.K., 1997.** Paclitaxel pharmacology and other tumor types. *Semin. Oncol.*, 24(6), Suppl. 19, 1-12.
- Šarić-Kundalić, B., Dobeš, C., Klatte-Asselmeyer, V. and Saukel, J., 2010.** Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, South and west Bosnia and Herzegovina. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(1): 33-55.
- Saymer, M., 2011.** Fitoterapinin Eczacılıktaki Önemi. Bitirme Tezi. Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri, Türkiye.
- Schiff, P.B., Fant, J., Horwitz, S.B., 1979.** Promotion of microtubule assembly *in vitro* by Taxol. *Nature*, 277, 665-667.
- Schobinger, U., 1988.** Meyve ve Sebze Suyu Üretim Teknolojisi.(Çeviren J. Acar) Eugen Ulmer GmbH and Co. Stuttgart. German.
- Sezgin, C., 2010.** Bitkilerle tedavi senpozyumu. Ege Üniversitesi, Tıp fakültesi, İç hastalıklar Anabilim Dalı. İzmir, Türkiye.

- Shahidi, F. and Naczk, M., 1995.** Food phenolics: Sources, chemistry effects, applications, Lancaster: Technomics, 312.
- Siegers, C.P., von Hertzberg-Lottin, E., Otte, M. and Schneider, B., 1993.** Anthranoid laxative abuse a risk for colorectal cancer?
- Simon, B.F., Perez-Izarbe, J., Hernandez, T., Gomez-Cardoves, C., Estrella, I., 1992.** Importance of phenolic compounds for the characterization of fruit juices. Journal Agriculture Food Chemistry, 4: 1531-1535.
- Singh, A., Lal, M. and Samant, S.S., 2009.** Diversity, indigenous uses and conservation prioritization of medicinal plants in Lahaul valley, proposed cold desert biosphere reserve, India. International Journal of Biodiversity Science, Ecosystem Services & Management, 5(3): 132-154.
- Skupien, K., 2006.** Chemical Composition of Selected Cultivars of Highbush Blueberry Fruit (*Vaccinium corymbosum* L.) Folia Horticulturae. Ann. 18/2, 47–56.
- Spiro, M. and Chen, S. S., 1993.** Rose hip tea: Equilibrium and kinetic study of L-Ascorbic Acid extraction. Food Chemistry, 48: 39-45.
- Stiffness, M., Wall, M.E., 1995.** Discovery and development of taxol in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 3-25.
- Şen, C., 2011.** *Hibiscus Sabdariffa* L. Bitkisinin Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitesinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye.
- Tanker, N., Koyuncu, M. ve Coşkun, M., 2007.** Solanaceae, Farmasötik Botanik, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 296-301.
- Thani, N.A., Keshavarz, S., Lwaleed, B.A., Cooper, A.J., Rooprai, H.K., 2014.** Cytotoxicity of gemcitabine enhanced by polyphenolics from *Aronia melanocarpa* in pancreatic cancer cell line AsPC-1. J Clin Pathol. 2014 Nov;67(11):949-54. doi: 10.1136/jclinpath-2013-202075.
- Therelfall, R.T., Morris, J.R., and Mauromoustakos, 1999.** Effects of fining agents on transresveratrol.
- Toksoy D., Bayramoğlu M. and Hacisalihoğlu S., 2010.** Usage and the economic potential of the medicinal plants in Eastern Black Sea Region of Turkey. Journal of Environmental, 31(5): 623-628.
- Turhan, E., ve Paydaş Kargı, S., 2007.** Strawberry Production in Turkey. Chronica Horticulturae, 47(2):18–20.
- Türkben, C., Çopur, U., Tamer, E. ve Şenel, Y., 1996.** Bursa yöresinde doğal olarak yetişen kuşburnu (*Rosa spp.*) meyvelerinin bazı özelliklerinin belirlenmesi üzerine

bir araştırma. Gümüşhane Kuşburnu Sempozyumu Bildiriler Kitabı, Gümüşhane, s.809-814.

URL-1,2017.http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf(7 Ekim 2017).

URL-2, 2017.<http://www.herbs-tech.com/product/camptothecin.asp> (20 Mayıs 2017).

URL-3, 2018 <https://prezi.com/hyqoawou1ex/vinca-alkaloitleri/> (2 Ocak 2018).

URL-4, 2017.<http://www.angelfire.com/ar2/fitoterapi/saglik/etkenmadde.htm> (10 Mayıs 2017).

URL-5, 2017.<http://www.bitkiselyag.org/frenk-uzumu-ribes/> (4 Ekim 2017).

URL-6, 2017.www.grafimx.com/photo/83181 (23 Mayıs 2017).

URL-7,2017.<http://www.tropikmeyveci.com/siradisi-meyvagaclari/uvezvefidanuretimi/>(4 Ekim 2017).

URL-8, 2017.<http://rizeziraaodasi.com/kokulu-uzum/> (8 Mayıs 2017).

URL-9, 2017. <https://biyologum.wordpress.com/tag/vitis-labrusca/>(10 Aralık 2017).

URL-10, 2013. Blueberries. <http://whfoods.org/genpage.php?dbid=8&tname=foodspice> (2 Mayıs 2013).

URL-11, 2012.www.mirtoselect.info/public/bilberry_blueberry.asp (7 Kasım 2012).

URL-12, 2013.www.belgeler.com/blg/2ru0/antosiyeninler (19 Şubat 2013).

URL13,2017.<https://www.dogalTEDAVI.com.tr/vb5/forum/alternatifip/sifalibitkiler/1451%C3%A7ilek-erdbeere-fragaria-vesca-l>(8 Mayıs 2017).

URL-14, 2017. <http://www.genetikbilimi.com> (4 Kasım 2017).

URL-15, 2015.<http://www.trsgo.org/menu/152/rahim-agzi-serviks-kanseri> (16 Kasım 2015).

Uygur, F.N., Koch, W. ve Walter, H., 1986. Çukurova Bölgesi Buğday-Pamuk Ekim Sistemindeki Önemli Yabancı Otların Tanımı. PLTS 4(1). Josef Margraf, Aichtal.

Ünal, L., 2006. Türkiye florasında doğal olarak yetişen bazı bitki türlerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi.Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum

- Vardjan, M., Tomazic, M. D., Lorger, A., Ravnikar, M. P. and Palusteiner, J., 1978.** Variability in The Ascorbic Acid content of the ripening fruit of some rosaceae in relation to the light and temperature conditions of their habitats. Hort. Abst., 48: (10) 62-93.
- Veliöglu, S. ve Poyrazoğlu, E. S., 1988.** Kuşburnu bitkisinin insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı Dergisi, 32: 36-37.
- Venditto, V.J. and Simanek, E.E., 2010.** Cancer therapies utilizing the camptothecins: A review of the in vivo literature. Mol Pharmaceut 2010; 7: 307-49.
- Verma, R.P. and Hansch, C., 2009.** Camptothecins: A SAR/QSAR study. Chem. Rev. 2009; 109: 213-35.
- Visioli, F., Caruso, D., Galli, C., Viappiani, S., Galli, G. and Sala, A., 2000.** Olive oils rich in natural catecholic phenols decrease. Biochemical and Biophysical Research Communications, 278: 797-799.
- Vucic, D.M., Petkovic, M.R., Rodic-Grabovac, B.B., Stefanovic, O.D., Vasic, S.M. and Comic, L.R., 2013.** Antibacterial and Antioxidant Activities of Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) in vitro. African Journal of Microbiology Research. 7(45):5130-5136.
- Wanasundara, U.N. and Shahidi, F., 1998.** Antioxidant and prooxidant activity of green tea extracts in marine oils. Food Chemistry, 63(3): 335-342.
- Wani, M.C., Taylor, H.L., Wall, M.E., Coggon, P., McPhail, A.T., 1971.** Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. J. Am. Chem. Soc, 93(9),2325-2327.
- Wawer, I., Wolniak, M., and Paradowska, K., 2006.** Solid state NMR study of dietary fiber powders from aronia, bilberry, black currant and apple. Solid state nuclear magnetic resonance, 30(2), 106-113.
- Yamankaradeniz, R., 1983.** Kuşburnu (*Rosa spp.*) değerlendirme olanakları. Trakya Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Gıda Dergisi, 8: (4) 157-162.
- Yavuz, B., 2016.** Klorojenik Asidin İnsan Servikal Kanser Hücreleri (Hela) Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Türkiye.
- Yıldız, O., 2005.** Bazı işlem proseslerinin kuşburnu meyvesine uygulanması. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği ABD, Malatya, 81s.
- Yi, W., Fischer, J., Krewer, G. and Akoh, C.C., 2005.** Phenolic Compounds from Blueberries Can Inhibit Colon Cancer Cell Proliferation. J. Agric. Food Chem., 53(18):7320-7329.

Yin, X., Zhou, J., Jie, C., Xing, D. and Zhang, Y., 2004. Anticancer activity and mechanism of *Scutellaria barbata* extract on human lung cancer cell line A549 *Life Sciences*.2004;75-. (18):2233-2244.

You, N.O., Soojung, J., Hyun-Jin, P., Hyun, J. K. and Byung W.K., 2016. *Sorbus rufopilosa* Extract Exhibits Antioxidant and Anticancer Activities by Including Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Colon Adenocarcinoma HT29 Cells.



ÖZGEÇMİŞ

Sena ŞAHİN, 07.11.1991'de Mersin'de doğdu. İlköğretimini ve Orta öğretimini 2006 yılında Malatya Derme İlköğretim Okulunda tamamladı. 2010 yılında Malatya'da Yeşilyurt Kolukısa Anadolu Lisesini bitirdi. Konya Selçuk Üniversitesi/Montana University çift diploma programı kapsamında Biyokimya bölümünü kazandı. Hazırlık sınıfının bir kısmını Amerika'da, birinci sınıfı Konya Selçuk Üniversitesi'nde tamamladıktan sonra İzmir Ege Üniversitesi Biyokimya bölümüne geçiş yaptı ve lisansını burada tamamladı. 2016 yılında Rize'de Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalında başladığı yüksek lisans öğrenimine halen devam etmektedir.