

Sivas yöresine özgü bazı bitki özütlerinin anti neoplastik etkileri

Antineoplastic properties of some plant extracts which are endemic in Sivas

Mustafa Turan, Atalay Sökmen, Kürşat Karadayı, Zübeyde Akın Polat, Metin Şen

Genel Cerrahi Anabilim Dalı (Prof. Dr. M. Turan, Doç. Dr. K. Karadayı, Prof. Dr. M. Şen); CÜTFAM (Doç. Dr. Z. A. Polat), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas; Botanik Anabilim Dalı (Prof. Dr. A. Sökmen), Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, TR-61080 Trabzon

Özet

Amaç. Bitkiler antineoplastik özelliği bilinen bazı ilaçların ham maddesini oluşturmaktadır. Bu çalışmada yöremize özgü ve halk arasında da antineoplastik özellikleri olduğuna dair şüpheler bulunan bitkilerin özütlerinin bu özellikleri araştırılmıştır. **Yöntem.** In vitro sitotoksitesite çalışmaları MDA-MB-231, MDA-MB-468 hazır kanser hücre serilerine karşı “Tripan mavisi ekstraksiyon yöntemi” kullanılarak yapılmıştır. **Bulgular.** Bu çalışmalar sonrasında *Salvia cryptantha*, *Ferula Orientalis*, *Allium sivasicum*, *Helichrysum arenarium subsp. aucheri*, *Thymus pectinatus*, *Tanacetum parthenium*, *Achillea teretifolia*, *Pelargonium endlicherianum*, *Origanum acutidens*, *Melissa officinalis*, *Berberis vulgaris*, *Rhodiola rosae* ve *Urtica dioica*’da umut vaadecek antineoplastik sonuçlara ulaşılmıştır. **Sonuç.** Bu bitkiler üzerinde ileri düzeyde çalışmalardan sonra elde edilecek ajanlar, kanser hastalarının tedavilerinde ve/veya kansere karşı kemoprotektif olarak yer alabilir.

Anahtar sözcükler: Kanser, antineoplastik, bitki özütleri

Abstract

Aim. Plants are well known source of some antineoplastic drugs. In this study, we investigated the antineoplastic potential of some plant extracts which are endemic in Sivas. **Methods.** In vitro cytotoxicity studies were performed with “Trypan blue exclusion assay” against MDA-MB-231, MDA-MB-468 cell lines. **Results.** After these studies, we detected hopeful antitumoral activities in *Salvia cryptantha*, *Ferula Orientalis*, *Allium sivasicum*, *Helichrysum arenarium subsp. aucheri*, *Thymus pectinatus*, *Tanacetum parthenium*, *Achillea teretifolia*, *Pelargonium endlicherianum*, *Origanum acutidens*, *Melissa officinalis*, *Berberis vulgaris*, *Rhodiola rosae* and *Urtica dioica* extracts. **Conclusion.** Further studies on these plant extracts were needed. The agents which will be detected at the end of those studies, may be helpful in the treatment of some cancer patients or useful in the chemoprevention of cancer.

Keywords: Cancer, antineoplastic, plant extracts

Geliş Tarihi/Received: 14 Ekim 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:** 08 Aralık 2009

İletişim Adresi:

Dr. Mustafa Turan, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. Eposta: mturan9@gmail.com

Giriş

Antineoplastik özelliği bilinen birçok ilacın kökeni bitkilerdir. Örneğin, paklitaksel (paclitaxel) ve dokotaksel (docetaxel) *Taxus baccata*’dan, etoposide *Podophyllum peltatum*’dan, camptothecin *Camptotheca acuminata*’dan, vinblastin ise *Vinca rosae*’dan (*Catharanthus roseus*) üretilmiştir [1]. Çağımızın en önemli hastalığı olan kanser

türlerine karşı tedavi yöntemleri ve bu yöntemler arasında bitkisel kökenli kimyasallarla tedavi olanaklarının araştırılması güncel bir konudur. Bitki özütlerinin antineoplastik özelliklerinin araştırılmaları konusunda ülkemizde büyük bir açık bulunmaktadır.

Bu ciddi hastalık konusunda hala yeterli bir tedavi yönteminin geliştirilmemiş olması tedavi konusunda birçok spekülasyona neden olmaktadır. Halk arasında da antineoplastik özellikleri olduğuna dair şüpheli bulgular bulunan birçok bitki, çeşitli kişiler tarafından hastalara önerilmektedir. Ancak bu bitkilerin antineoplastik aktiviteleri bilimsel olarak yeterince sorgulanmamıştır. Bu çalışmada yöremize özgü ve halk arasında da antineoplastik özellikleri olduğuna dair şüpheler bulunan bitkilerin özütlerinin bu özellikleri araştırılmıştır.

Yöntem

Bitki seçimi

Sivas yöresinde yer alan endemik bitkiler hakkında yapılan ve üniversitemiz araştırma fonu tarafından desteklenen “Sivas yöresine ait bazı endemik bitkilerin ve bu bitkilerden başlatılacak doku kültürlerinin antibakteriyel, antikandidal ve sitotoksik özelliklerinin incelenmesi” başlıklı F-88 No’lu proje kapsamında toplanan bitkiler arasından antineoplastik özellik göstermeye aday bitkiler seçilmiştir. Bu bitkilerin yakın akraba türlerinin antineoplastik aktivite gösterip göstermediğine dair bilgi edinmek amacıyla literatür taraması yapılmıştır. Bitki seçiminde kullanılan ikinci yöntem ise halk arasında antineoplastik özellikler gösterdiğine inanılan bitkilerin test edilmesi olmuştur. Bu çalışmada antineoplastik etkileri araştırılan bitki özütleri şunlardır; *Tanacetum parthenium*, *Thymus pectinatus*, *Thymus sipyleus subsp. rosulans*, *Thymus sipyleus subsp. spyleus var. spyleus*, *Achillea teretifolia*, *Pelargonium endlicherianum*, *Origanum acutidens*, *Salvia cryptantha*, *Scutellaria orientalis subsp. orientalis*, *Helchrysum arenarium*, *Helchrysum plicatum*, *Helichrysum arenarium subsp. Aucheri*, *Allium sivasicum*, *Allium dictyoprosom*, *Allium nevsheriensis*, *Allium scorodoprosom*, *Rhodiola rosae*, *Melissa officinalis*, *Verbascum thapsiforme*, *Agrimonia eupotaria*, *Ferula orientalis*, *Cichorium intybus*, *Urtica dioica*, *Berberis vulgaris*, *Salvia nemerosa*, *Salvia verticillata* ve *Salvia pocolata*.

Bitki özütlerinin hazırlanması

Yukarıda belirtildiği gibi araştırma kapsamında yer alan bitkilerin araziden toplanan örnekleri genelde metanol ile özütlenmiş ve daha sonra suda çözünen (polar, water-soluble) ve suda çözünmeyen (non-polar, water-insoluble) olarak fraksiyonlanmıştır.

Reagent ve ilaçlar

Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium (DMEM), RPMI-1640 Medium, fetal bovine serum, %2,5 trypsin, plastik kültür kapları and trypan blue solüsyonu Sigma Chemical Company (St. Louis, MO, USA)’dan temin edilmiştir. DMEM’e penisilin 100 U/mL, streptomycin 100 µg/mL ve %10 fetal bovine serum Life Technologies(Paisley, Scotland, U.K.) eklenmiştir. Bitki özütleri suda çözündürülmüştür. Pozitif kontrol olarak kullanılan paclitaxel, Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)’dan temin edilmiştir. Paclitaxel, dimethyl sulfoxide (DMSO) içinde çözündürülmüştür. Tedavi konsantrasyonları DMEM veya RPMI-1640 içinde hazırlanmıştır.

Hazır kanser hücreleri serileri

MDA-MB-231 meme kanseri hücre serisi Dr. Uygur Tazebay (Bilkent Üniversitesi Genetik Anabilim Dalı, Ankara), ve MDA-MB-468 meme kanseri hücre serisi ise ATTC (Rockville, MD, USA)’den temin edilmiştir.

Kültür şartları

Bu hücrelere 10% fetal bovine serum eklenmiş Dulbecco’s modified Eagle’s medium (DMEM) veya RPMI içinde kültür şartları hazırlanmıştır. Yine bu hücreler plastik plateelerde, 37°C ve %5 CO₂ ortamında inkübe edilmişlerdir. Hücre ortamları bakteriyel

ve mantar yönünden periodik olarak test edilmişlerdir. Yine hücreler her 5 günde bir kez pasajlanmışlardır ve 1:6 oranında tekrar ekilmişlerdir. Fazla olan hücreler saklanmaya hazırlık prosedürlerinden geçerek -80 °C 'de saklanmışlardır [2,3].

Büyüme hızları

60x15 mm'lik kültür kabına "Tripan mavisi ekstraksiyon yöntemi" ile her bir kültür kabına 5×10^5 hücre olacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Hücrelerin 48 saat plak tabanına yerleşmeleri beklendikten sonra tedavi grubunda 5, 10, 20, 40, 80, 160 $\mu\text{g/mL}$ derişimlerinde bitki özütleri her bir kültür kabına yerleştirilmiştir. Kontrol grubunda ise bitki özütü yerine herhangi bir tedavi materyali içermeyen besi yeri eklenmiştir. Daha sonra bu hücre kültürleri her seri ve derişim için 72 saat 37 °C ve %5 CO₂ destekli etüvde inkübasyona tabii tutulmuşlardır. Bu sürenin sonunda her bir kültür kabındaki hücreler yine Tripan mavisi ekstraksiyon yöntemi ile sayılmıştır. Bitki özütlerinin Inhibitor Concentration 50(IC-50)'lerini tespit etmek için ek derişimler de yapılmıştır. Deneysel prosedürler her grupta en az 3 kere tekrarlandı ve veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu.

Bulgular

In vitro sitotoksisite çalışmalarından sonra MDA-MB-231, MDA-MB-468 kanser hücre serilerine karşı bitki özütlerinin IC-50 değerleri ortalama \pm standart sapma olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. Bazı Salvia türlerinden elde edilen polar özütlerin ve pozitif kontrolün (paclitaxel) meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksisite (IC-50) değerleri.

Salvia türleri	MDA-MB-231 meme kanseri hücresi serisi	MDA-MB-468 meme kanseri hücresi serisi
<i>S. cryptantha</i>	19 \pm 3 $\mu\text{g/mL}$	22 \pm 3 $\mu\text{g/mL}$
<i>S. nemerosa</i>	42 \pm 4 $\mu\text{g/mL}$	45 \pm 4 $\mu\text{g/mL}$
<i>S. verticillata</i>	89 \pm 8 $\mu\text{g/mL}$	95 \pm 9 $\mu\text{g/mL}$
<i>S. pocolata</i>	102 \pm 9 $\mu\text{g/mL}$	108 \pm 9 $\mu\text{g/mL}$
Paclitaxel	10 \pm 3 ng/mL	13 \pm 3 ng/mL

Tablo 2. Ferula orientalis bitkisinin polar özütü ve pozitif kontrolün (paclitaxel) meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksisite (IC-50) değerleri.

	MDA-MB-231 meme kanseri hücresi serisi	MDA-MB-468 meme kanseri hücresi serisi
<i>Ferula orientalis</i>	14 \pm 3 $\mu\text{g/mL}$	18 \pm 4 $\mu\text{g/mL}$
Paclitaxel	10 \pm 3 ng/mL	13 \pm 3 ng/mL

Tablo 3. Bazı Allium türlerinden elde edilen özütlerin ve paclitaxelin meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksisite (IC-50) değerleri.

Allium türleri	MDA-MB-231 meme kanseri hücresi serisi	MDA-MB-468 meme kanseri hücresi serisi
<i>A. sivasicum</i>	24 \pm 3 $\mu\text{g/mL}$	22 \pm 3 $\mu\text{g/mL}$
<i>A. dictyoprosum</i>	98 \pm 4 $\mu\text{g/mL}$	95 \pm 4 $\mu\text{g/mL}$
<i>A. nevsheriensis</i>	109 \pm 8 $\mu\text{g/mL}$	105 \pm 9 $\mu\text{g/mL}$
<i>A. scorodoprosum</i>	102 \pm 9 $\mu\text{g/mL}$	108 \pm 9 $\mu\text{g/mL}$
Paclitaxel	10 \pm 3 ng/mL	13 \pm 3 ng/mL

Tablo 4. Bazı *Helichrysum* türlerinden elde edilen özütlerin ve paclitaxelin meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksosite değerleri.

	MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri serisi	MDA-MB-468 meme kanseri hücreleri serisi
<i>Helichrysum arenarium subsp. aucheri</i>	20 ± 3 µg/mL	21 ± 3 µg/mL
<i>Helichrysum arenarium</i>	98 ± 4 µg/mL	95 ± 4 µg/mL
<i>Helichrysum plicatum</i>	109 ± 8 µg/mL	105 ± 9 µg/mL
Paclitaxel	10 ± 3 ng/mL	13 ± 3 ng/mL

Tablo 5. Diğer özütlerin ve paclitaxelin meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksosite değerleri.

Bitki türleri	MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri serisi	MDA-MB-468 meme kanseri hücreleri serisi
<i>Tanacetum parthenium</i>	17±4 µg/mL	14±4 µg/mL
<i>Achillea teretifolia</i>	10±3 µg/mL	9±4 µg/mL
<i>Pelargonium endlicherianum</i>	20±4 µg/mL	19±4 µg/mL
<i>Origanum acutidens</i>	14±3 µg/mL	13±4 µg/mL
<i>Rhodiola rosae</i>	5±3 µg/mL	7±3 µg/mL
<i>Melissa officinalis</i>	19±3 µg/mL	17±4 µg/mL
<i>Urtica dioica</i>	14±4 µg/mL	17±4 µg/mL
<i>Berberis vulgaris</i>	30±7 µg/mL	34±5 µg/mL
<i>Scutellaria orientalis subsp. orientalis</i>	49 ± 8 µg/mL	41 ± 9 µg/mL
<i>Agrimonia eupatoria</i>	159 ± 8 µg/mL	205 ± 9 µg/mL
<i>Cichorium intybus</i>	148 ± 4 µg/mL	199 ± 4 µg/mL
Paclitaxel	10 ± 3 ng/mL	13 ± 3 ng/mL

Tablo 6. *Thymus* özütlerinin ve paclitaxelin meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksosite (IC-50) değerleri.

	MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri serisi	MDA-MB-468 meme kanseri hücreleri serisi
<i>Thymus pectinatus</i>	18 ± 3 µg/mL	20 ± 3 µg/mL
<i>Thymus sipyleus subsp. spyleus var. spyleus</i>	34 ± 4 µg/mL	37 ± 4 µg/mL
<i>Thymus sipyleus subsp. rosulans</i>	107 ± 8 µg/mL	105 ± 9 µg/mL
Paclitaxel	10 ± 3 ng/mL	13 ± 3 ng/mL

Tartışma

Bitkiler antineoplastik özelliği bilinen birçok ilacın ham maddesini oluşturmaktadırlar. *Taxus baccata* ve *Taxus brewifolia*'dan elde edilen taxol türevleri (paclitaxel ve dokotaksel), *Podophyllum peltatum*'dan etoposide, *Camptotheca acuminata*'dan camptothecin, *Catharanthus roseus*'tan (*Vinca rosae*, *V. minor*) vinblastin ve vincristin bitkilerden elde edilen antineoplastik ajanların en iyi bilinenleridir [1]. Antineoplastik-antitümoral özellik taşıyan bitkisel kökenli kimyasalların sayısı yeni bitki türlerinin araştırılması ile artırılabilir. Bu konuda Sivas yöresi bitki çeşitliliği ve endemizm oranı ile Türkiye florasındaki önemi nedeniyle ideal bir araştırma bölgesidir. Bu bölgede yer alan bazı bitkilerin akraba türlerinin antineoplastik aktivitelerine dair literatür bilgileri de mevcuttur. Bu çalışmada yöremize özgü ve halk arasında da antineoplastik özellikleri olduğuna dair gözlemler bulunan bazı bitkilerin özütlerinin antineoplastik özellikleri test edilmiştir.

Bu bağlamda, bu çalışma kapsamında değerlendirilen ilk bitki grubu *Salvia*'dır. *Salvia miltiorrhiza* Çin'de kanama kontrolü, menstrual düzensizliklerde ve ödem tedavisinde

kullanılmaktadır [4,5]. Tanshionone IIA bu bitkiden elde edilen ana bileşiklerden birisidir. Tanshionone IIA'nın çeşitli kanser hücreleri serilerine karşı sitotoksik etkileri tespit edilmiştir [6]. Tanshionone IIA'nın mitokondrilerdeki reaktif oksijen ürünlerini stimüle etmesinin bu sitotoksik etkilerin muhtemel bir mekanizması olabileceği belirtilmiştir [7]. Yine Yang ve ark. [5] Tanshionone IIA'nın NQO1'i aktive ederek hücre içi kalsiyum imbalansına yol açtığını ve sonuçta caspase aktivasyonuna neden olarak tümör hücrelerinde sitotoksik fonksiyonunun geliştiğini belirtmişlerdir. *S. miltiorrhiza*'dan elde edilen neo-tanshinlactone'in ER(+) meme kanseri hücrelerine karşı tamoxifen'den 10 kat daha potent ve 20 kat daha selektif olduğu belirtilmiştir. ER(-), HER-2-neu overexpressing meme kanseri hücrelerine karşı etkili olduğu belirtilmiştir [5]. Bu çalışmada *Salvia cryptantha*, *S. nemerosa*, *S. verticillata* ve *S. pocolata*'nin hazır meme kanseri hücre serileri MDA-MB-231 ve MDA-MB-468 üzerinde antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir. *S. cryptantha*'da anlamlı düzeyde, *S. nemerosa*'da orta düzeyde, *S. verticillata* ve *S. pocolata*'da ise yetersiz düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 1).

Ferula asafoetida'nin ratlarda oluşturulan deneysel kanser oluşturma modellerinde kemopreventif bir etkisinin olduğu belirtilmiştir [8,9]. Yine Saleem ve ark. [10] bir tümör promotör olan TPA ile düşürülen hücre antioksidan aktivitesini *F. asafoetida* uygulamasının normal hale getirdiğini ve serbest oksijen radikalleri ile oluşturulan carcinogenesis'e karşı koruyucu işlevi olduğunu belirtmişlerdir. Tamemoto ve ark. [11]'da *Ferula kuhistanica*'nin insan kolon kanser hücrelerine karşı orta düzeyde bir sitotoksikite rapor etmişlerdir. Biz de bu çalışmamızda *Ferula orientalis*'de meme kanser serilerine karşı umut vaat edecek düzeyde bir aktivite tespit ettik (Tablo 2).

Sarımsak (*Allium sativum*) ile ilgili M.Ö. 1500'lu yıllarda Mısır belgelerinde kalp hastalıklarında, baş ağrısı ve tümör tedavisinde yararlandığına ait bulgular vardır [12] Günümüzde sarımsaktan elde edilen ajanların antitrombotik, antiarteriosklerotik, antiinflamatuvar ve antitümöral etkileri olduğu bildirilmektedir [12,13]. In vitro ve deneysel çalışmalarda elde edilen bu bulguların epidemiyolojik ve klinik çalışmaları devam etmektedir. Deneysel kanser oluşturma modellerinde *Allium sativum* türevi olan allyl sulfide'in kolon, akciğer ve cilt kanserlerinde inhibitor rolü olduğu belirlenmiştir [14]. Shirin ve ark[13], *A. sativum*'dan elde edilen S-Allylmercaptocysteine'in tümör hücrelerinde inhibitor rolü olduğunu, hücreleri M fazında durdurduğunu ve apoptozisi indüklediğini tespit etmişlerdir . Yine *allium sativum*'in MDA-MB-435 meme kanseri hücrelerini mitoz düzeyinde durdurduğunu, proapoptotic BH3-only protein BimEL'i fosforile ederek apoptozisi artırdığı belirtilmiştir [15]. Keiss ve ark.[16] *A. sativum*'un antiinflamatory etkisinin NF-kB'yi inhibe ederek çevresel sitokin aktivitesini modüle ederek oluştuğunu belirtmişlerdir . Bu çalışmada doğada kendiliğinden yetişen yabancı sarımsak türlerinin (*Allium sivasicum*, *Allium dictyoprosum*, *Allium nevsheriensis* ve *Allium scorodoprosum*'un) antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir. *Allium sivasicum*'da umut vaat edecek düzeyde, diğer *Allium* türlerinde ise yetersiz düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 3).

Meyer ve ark. [17] *Helichrysum aureonitens*'un HSV-1 and CoxB1'ye karşı antiviral etkilerini rapor etmişlerdir. *Helichrysum aureonitens*'in da içinde bulunduğu Phitomix-40 adlı bir bitki içeriğinin antitümöral etkileri belirtilmektedir [18]. Bu çalışmada *Helichrysum arenarium subsp. aucheri*, *Helichrysum arenarium* ve *Helichrysum plicatum*'un antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir. *Helichrysum arenarium subsp. aucheri* de umut vaat edecek düzeyde, *Helichrysum arenarium* ve *Helichrysum plicatum*'da ise yetersiz düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tanacetum parthenium'un içinde tespit edilen parthenolide'in NF-kB'yi inhibe ettiği ve kanserli hücrelerin inflamatuvar işlevlerinde mekanizmaları etkileyerek inhibitor fonksiyonu olabileceği belirtilmiştir [19]. *Tanacetum parthenium* aminoasit metabolizmasında önemli bir enzim olan 5-lipoxigenase'i inhibe etmektedir. Bu enzimin normal işlevi sonrası oluşan hydroxy-eicosatetraenoic acid (HETE) kanser hücrelerinin

beslenmesi ve anjiogenezinde önemli bir işlevi vardır [20]. Bu çalışmada *Tanacetum parthenium*'un antineoplastik aktiviteleri test edilmiş ve umut vaat edecek düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Agrimonia pilosa Ledeb'in antitümöral aktivitesi olduğunu Koshiura ve ark. [21] rapor etmişlerdir. Miyamoto ve ark. [22] bu etkilerin muhtemelen vücudun bağışıklık kapasitesinin artırılarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada yöremize özgü *Agrimonia eupatoria*'ın antineoplastik aktiviteleri test edilmiş ve yetersiz düzeyde antitümöral aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5). *Achillea millefolium subsp. millefolium* Afan. (*Asteraceae*)'in antioksidan and antimikrobial aktivitesi rapor edilmiştir [23]. *Achillea alexandri-regis*'in Anti-inflamatuar and anti-ülser aktiviteleri de olduğu tespit edilmiştir. [24]. Yine *Achillea alexandri-regis*'in sitotoksik ve antioksidan aktivitesi tespit edilmiştir [25]. Bu çalışmada *Achillea teretifolia* 'ın antineoplastik aktiviteleri test edilmiş ve umut vaat edecek düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Pelargonium graveoleus'dan elde edilen eterik yağların (citronellol, citronellyl formate, geraniol ve citronellyl acetate) antitümöral aktiviteleri rapor edilmiştir [26]. Biz de bu çalışmamızda *Pelargonium endlicherianum*'de meme kanser serilerine karşı umut vaat edecek düzeyde bir aktivite tespit ettik.

Melissa officinalis bitkisel tedavide sedatif, spasmolitik ve antibakteriyel olarak kullanılmaktadır [27]. deSousa ve ark. [27] bu bitkiden elde edilen yağın A549, MCF-7, Caco-2, HL-60, K562 kanser hücreleri serilerinde antitümöral etkileri olduğunu belirtmişlerdir. *Melissa officinalis*'den elde edilen citral 3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-al'ın hematopoietic kanser hücreleri serilerinde sitotoksik ve apoptotik etkileri bildirilmiştir. Bu apoptotik etkilerinin de caspase-3'un aktivasyonu yolu ile olduğu belirtilmiştir [28] Bu çalışmada *Melissa officinalis*'in antineoplastik aktiviteleri test edilmiş ve umut vaat edecek düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Origanum cinsine ait birçok bitki türünün antioksidan ve antimikrobial aktiviteleri rapor edilmiştir ve bu etkileri sayesinde yiyecek endüstrisinde ürünlerin güvenlik ve kullanım ömrünü artırmak için kullanılabileceği belirtilmiştir [29]. Ayrıca, antitümöral etkileri olduğu belirtilmektedir [29]. Goun ve ark. [30] *Origanum vulgare*'den elde edilen Aristolochic acid I ve II'nin antitümöral etkileri olduğunu bu etkilerin de muhtemel bir mekanizmasının antitrombin aktivitesi olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada *Origanum acutidens*'in antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir ve umut vaat edecek düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Scutellaria barbata geleneksel Çin bitkisel tıbbında anti-inflamatuar ve diuretik olarak kullanılmaktadır [31]. Bu bitki özütlerinin akciğer, sindirim sistemi ve meme kanserine karşı etkili olduğu bildirilmektedir [32, 33]. Bu çalışmada *Scutellaria orientalis subsp. orientalis*'in antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir ve orta düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5). *Cichorium intybus* kökleri bitkisel tıpta laksatif ve diuretik olarak kullanılmaktadır. [34]. *Cichorium intybus*'da farelerde in-vivo deneysel kanser oluşturma modelinde 300-700 mg/kg dozunda tümör inhibitör etkileri tespit edilmiştir [35]. Bu çalışmada yöremize özgü *Cichorium intybus* bitki özütünde yetersiz düzeyde bir antitümöral aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Berberis vulgaris'de bulunan berberinin antibakterial ve antiparazitik etkileri bildirilmiştir [36]. In-vitro çalışmalarda da berberinin inflamasyon ve kanser oluşturma modellerinde önemli bir basamak olan aktivator protein-1(AP-1)'i inhibe ettiği belirtilmektedir [37]. Yine berberinin immunostimulator ve antitümöral etkileri etkileri olduğu bildirilmektedir [38]. Antitümöral etkinin muhtemel mekanizmasının da COX-2 transkripsiyon ve N-asetiltransferaz inhibisyonu ile olduğu belirtilmektedir (39). Bu çalışmada *Berberis vulgaris*'in antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir ve umut vaat edecek düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Isırgan otu (Urtica dioica L.) özütlerinin LNCaP prostat epitel kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi bildirilmiştir [40]. *Urtica dioica*'dan elde edilen özütün prostat

kanserli dokularda adenosine deaminase aktivitesini inhibe ettiği bu etkinin bu özütün antitümöral potansiyelinin bir mekanizması olabileceği belirtilmiştir [41]. Bu çalışmada da *Urtica dioica*'in antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir ve umut vaat edecek düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Rhodiola rosea geleneksel tıpta sinir sistemini uyardığı depresyonu azalttığı, vücut performansını arttırdığı, yüksek irtifa hastalığını azalttığı belirtilmektedir [42]. Rus bilim adamları da bu bitkinin kimyasal, biyolojik ve fiziksel kaynaklı strese karşı direnci artırdığını belirtmişlerdir [42]. Bu etkinin de muhtemel nedenlerinden birisinin beta-endorphinler gibi opioid peptidler ve monoaminelerin aktivite ve düzeylerini değiştirmesinden kaynaklandığını bildirmişlerdir [43]. *Rhodiola* özütünün, Ehrlich's adenocarcinoma, NK/Ly, melanoma B16, Lewis lung carcinoma ve Pliss' lymphosarcoma deneysel tümör modellerinde sağkalımı artırıcı etkileri tespit edilmiştir [42, 44]. Yine transplante edilen Lewis lung carcinoma deneysel modellerinde *Rhodiola* özütünün cyclophosphamide'in etkisini artırdığı bildirilmiştir [45]. *Rhodiola rosea*'nin adriamycin ile birlikte kullanıldığında da hem adriamycin'in etkisini artırdığını hem de bu ajanın karaciğere olan yan etkilerini azalttığını belirtmişlerdir [46]. *Rhodiola sachalinensis* ve *Rhodiola crenulata*'in antitümöral aktiviteleri bildirilmiştir [47, 48]. Bu çalışmada da *R. rosae*'in in-vitro antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir ve olumlu düzeyde antineoplastik aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

Portekizde yetişen bir *Thymus* (*kekik*) türünden elde edilen özütlerin antimikrobal aktivitesi rapor edilmektedir [49]. Esasen literatürde *Thymus* türlerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerine dair çok sayıda rapor bulunmaktadır. Keza Sivas yöresinin endemik kekik türü *Thymus pectinatus*'tan elde edilen uçucu yağ ve metanol özütlerinde antimikrobiyal ve antioksidan aktivite bildirilmiştir [50]. Pina-Vaz ve ark[51]. ise *Thymus* özütlerinde antifungal aktivite bildirmiştir. Bu çalışmada ise yöremize özgü *Thymus* türlerinin antineoplastik aktiviteleri test edilmiştir. *Thymus pectinatus*'da umut vaat edecek düzeyde, *Thymus sipyleus subsp. spyleus* da orta düzeyde ve *Thymus sipyleus subsp. rosulans*'da yetersiz düzeyde antitümöral aktivite tespit edilmiştir (Tablo 6).

Bu çalışmada antineoplastik olarak *Salvia cryptantha*, *Ferula Orientalis*, *Allium sivasicum*, *Helichrysum arenarium subsp. aucheri*, *Thymus pectinatus*, *Tanacetum parthenium*, *Achillea teretifolia*, *Pelargonium endlicherianum*, *Origanum acutidens*, *Melissa officinalis*, *Berberis vulgaris*, *Rhodiola rosae* ve *Urtica dioica*'da umut vaadecek sonuçlara ulaşılmıştır. Bu bitkiler üzerinde daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalardan sonra bu bitkilerden elde edilecek ajanların kanser tedavilerinde ve/veya normal hayatımızda kansere karşı kemoprotektif olarak yer alması en büyük dileğimizdir.

Teşekkür

Bu çalışma Devlet Planlama Teşkilatı tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Mantle D, Lennard TW, Pickering AT. Therapeutic applications of medicinal plants in the treatment of breast cancer : a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2000; 19: 233-40.
2. Rodica S, Liat D, Judith R, Yoram B, Shai Y and Ilan C. Tamoxifen Modulates Apoptotic Pathways in Primary Endometrial Cell Cultures *Experimental Therapeutics, Preclinical Pharmacology Clinical Cancer Research* 2001; 7, 415-20.
3. Dran G, Luthy IA, Molinolo AA, Montecchia F. Effect of medroxyprogesterone acetate (MPA) and serum factors on cell proliferation in primary cultures of an MPA-induced mammary adenocarcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 1995; 35:173-86.
4. Wang X, Bastow KF, Sun CM, Lin YL, Yu HJ, Don MJ, Wu TS, Nakamura S, Lee KH. Antitumor Agents. Isolation, structure elucidation, total synthesis, and anti-breast cancer activity of neo-tanshinlactone from *Salvia miltiorrhiza*. *J Med Chem.* 2004; 47:5816-9.
5. Yang L, Chung J, Kung H. Tanshinone IIA isolated from *Salvia miltiorrhiza* elicits the cell death of human endothelial cells. *J Biomedical Science* 2005; 12: 347-61.

6. Wu W, Chang W, Chen C. Cytotoxic activities of Tanshinones against human carcinoma cell lines. *Am J Chinese Med.* 1991; 19:207-16.
7. Halinska A, Belej T. Cytotoxic mechanisms of antitumor quinones in parental and resistant lymphoblasts. *Br J Cancer –Supp.* 1996; 27:23-7.
8. Mallikarjuna GU, Dhanalakshmi S, Raisuddin S, Rao AR. Chemomodulatory influence of *Ferula asafoetida* on mammary epithelial differentiation, hepatic drug metabolizing enzymes, antioxidant profiles and N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in rats. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 81:1-10.
9. Unnikrishnan MC, Kuttan R. Tumour reducing and anticarcinogenic activity of selected spices. *Cancer Lett.* 1990;51: 85-9.
10. Saleem M, Alam A, Sultana S. Asafoetida inhibits early events of carcinogenesis: a chemopreventive study. *Life Sci.* 2001; 68:1913-21.
11. Tamemoto K, Takaishi Y, Kawazoe K, Honda G, Ito M, Kiuchi F, Takeda Y, Kodzhimatov OK, Ashurmetov O, Shimizu K, Nagasawa H, Uto Y, Hori H. An unusual sesquiterpene derivative from *Ferula kuhistanica*. *J Nat Prod.* 2002; 65:1323-4.
12. Biedermann B. Garlic--a "secret miracle of God"? *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1995; 84:7-10.
13. Shirin H, Pinto J. Antiproliferative effects of S-Allylmercaptocysteine on colon cancer cells when tested alone or in combination with sulindac sulfide. *Cancer Res.* 2001; 61: 725-31.
14. Pinto T, Lapsia S, Shah A. Antiproliferative effects of garlic derived and other *Allium* related compounds. In: American Institute For Cancer Research(eds). *Nutrition and Cancer Prevention: New Insights into Role of Phytochemicals*, pp.83-106; New York:Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000.
15. Lund T, Stokke T, Olsen OE, Fodstad O. Garlic arrests MDA-MB-435 cancer cells in mitosis, phosphorylates the proapoptotic BH3-only protein BimEL and induces apoptosis. *Br J Cancer.* 2005; 92:1773-81.
16. Keiss H, Verena M, Hartung T. Garlic (*Allium sativum*) modulates cytokine expression in lipopolysaccharide-activated human blood thereby inhibiting NF-KB activity. *Biochemical and molecular actions of nutrients.* 2003; 5: 2171-5.
17. Meyer JJ, Afolayan AJ, Taylor MB, Erasmus D. Antiviral activity of galangin isolated from the aerial parts of *Helichrysum aureonitens*. *J Ethnopharmacol.* 1997; 56:165-9.
18. Bocharova OA, Karpova RV, Golubeva VA, Kasatkina NN, Kurenniaia ON, A toxicological study of the preparation Phytomix-40. *Gig Sanit.* 1999; 5:60-1.
19. Kwok BH, Koh B, Ndubuisi MI, Eloffsson M, Crews CM. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits I κ B kinase. *Chem Biol.* 2001 ;8:759-66.
20. Makheja AN, Bailey JM. A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*). *Prostaglandins Leukot Med.* 1982 ;8:653-60.
21. Koshiura R, Miyamoto K, Ikeya Y, Taguchi H. Antitumor activity of methanol extract from roots of *Agrimonia pilosa* Ledeb. *Jpn J Pharmacol.* 1985; 38:9-16.
22. Miyamoto K, Kishi N, Koshiura R. Antitumor effect of agrimoniin, a tannin of *Agrimonia pilosa* Ledeb., on transplantable rodent tumors. *Jpn J Pharmacol.* 1987; 43:187-95.
23. Candan F, Unlu M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sokmen A, Akpulat HA. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *J Ethnopharmacol.* 2003; 87:215-20.
24. Kundakovic T, Dobric S, Boknjic D, Dragojevic-Simic V, Kilibarda V, Kovacevic N. Anti-inflammatory and anti-ulcer activity of *Achillea alexandri-regis*. *Pharmazie.* 2000; 55:866-7.
25. Kundakovic T, Stanojkovic T, Juranic Z, Kovacevic N. Cytotoxic and antioxidant activity of *Achillea alexandri-regis*. *Pharmazie.* 2005; 60:319-20.

26. Fang HJ, Su XL, Liu HY, Chen YH, Ni JH. Studies on the chemical components and anti-tumor action of the volatile oils from *Pelargonium graveoleus*. Yao Xue Xue Bao. 1989;24:366-71.
27. de Sousa AC, Alviano DS, Blank AF, Alves PB, Alviano CS, Gattass CR. *Melissa officinalis* L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities. J Pharm Pharmacol. 2004;56:677-81.
28. Dudai N, Weinstein Y, Krup M, Rabinski T, Ofir R. Citral is a new inducer of caspase-3 in tumor cell lines. Planta Med. 2005;71:484-8.
29. Arcila-Lozano CC, Loarca-Pina G, Lecona-Urbe S, Gonzalez de Mejia E. Oregano: properties, composition and biological activity. Arch Latinoam Nutr. 2004;54:100-11.
30. Goun E, Cunningham G, Solodnikov S, Krasnykch O, Miles H. Antithrombin activity of some constituents from *Origanum vulgare*. Fitoterapia. 2002;73:692-4.
31. Yin X, Zhou J, Jie C, Xing D, Zhang Y. Anticancer activity and mechanism of *Scutellaria barbata* extract on human lung cancer cell line A549. Life Sci. 2004;17;75:2233-44.
32. Lee TK, Lee DK, Kim DI, Lee YC, Chang YC, Kim CH. Inhibitory effects of *Scutellaria barbata* D. Don on human uterine leiomyoma smooth muscle cell proliferation through cell cycle analysis. Int Immunopharmacol. 2004;4:447-54.
33. Zhang DY, Wu J, Ye F, Xue L, Jiang S, Yi J, Zhang W, Wei H, Sung M, Wang W, Li X. Inhibition of cancer cell proliferation and prostaglandin E2 synthesis by *Scutellaria baicalensis*. Cancer Res. 2003;15:4037-43.
34. Chopra RN, Nayar SL, Chopra IC, editors. Glossary of Indian medicinal plants. New Delhi: Council of scientific and Industrial Research, 1956; p: 64.
35. Hazra B, Sarkar R, Roy P. Tumor inhibitory activity of chiory root extract against Ehrlich's ascites carcinoma in mice. Fitoterapia 2002; 73:730-3.
36. Betsy B. Singh Berberine. Alternative Medicine Review, 2000;5:175-7.
37. Fukuda K, Hibiya Y, Mutoh M. Inhibition of activator protein 1 activity by berberine in human hepatoma cells. Planta Med 1999;65:381-3.
38. Lin JG, Chung JG. Effects of berberine on arylamine N-acetyltransferase activity in human colon tumor cells. Am J Chin Med 1999;27:265-75.
39. Fukuda K, Hibiya Y, Mutoh M. Inhibition by berberine of COX-2 transcriptional activity in human colon tumor cells. J Ethnopharmacol 1999;66:227-33.
40. Konrad L, Muller HH, Lenz C, Laubinger H, Aumuller G, Lichius JJ. Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. Planta Med. 2000;66:44-7.
41. Durak I, Biri H, Devrim E, Sozen S, Avci A. Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. Cancer Biol Ther. 2004 ;3:855-7.
42. Dement'eva LA, Iaremenko KV. Effect of a *Rhodiola* extract on the tumor process in an experiment. Vopr Onkol. 1987;33:57-60.
43. Kelly GS. *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. Altern Med Rev. 2001;6:293-302.
44. Udintsev SN, Shakhov VP. Decrease in the growth rate of Ehrlich's tumor and Pliss' lymphosarcoma with partial hepatectomy. Vopr Onkol. 1989;35:1072-5.
45. Razina TG, Zueva EP, Amosova EN, Krylova SG. Medicinal plant preparations used as adjuvant therapeutics in experimental Oncology. Eksp Klin Farmakol. 2000;63:59-61.
46. Udintsev SN, Krylova SG, Fomina TI. The enhancement of the efficacy of adriamycin by using hepatoprotectors of plant origin in metastases of Ehrlich's adenocarcinoma to the liver in mice. Vopr Onkol. 1992;38:1217-22.
47. Zhao X, Zuo L, Zhong ZQ. *Rhodiola sachalinensis* suppresses T241 fibrosarcoma tumor cells proliferation in vitro and growth in vivo. Zhong Yao Cai. 2008;31:1377-80.
48. Tu Y, Roberts L, Shetty K, Schneider SS. *Rhodiola crenulata* induces death and inhibits growth of breast cancer cell lines. J Med Food. 2008 ;11:413-23.
49. Faleiro ML, Miguel MG, Ladeiro F, Venancio F, Tavares R, Brito JC, Antimicrobial

- activity of essential oils isolated from Portuguese endemic species of *Thymus*. *Lett Appl Microbiol.* 2003;36:35-40.
50. Vardar-Unlu G, Candan F, Sokmen A, Daferera D, Polissiou M, Sokmen M, Donmez E, Tepe B. Antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil and methanol extracts of *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. Var. *pectinatus* (Lamiaceae). *J Agric Food Chem.* 2003;51:63-7.
51. Pina-Vaz C, Goncalves Rodrigues A, Pinto E, Costa-de-Oliveira S, Tavares C, Salgueiro L, Cavaleiro C, Goncalves MJ, Martinez-de-Oliveira J. Antifungal activity of *Thymus* oils and their major compounds. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:73-8.