

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI



**HATAY BÖLGESİNDE BAZI TIBBİ BİTKİLERİN ÇEŞİTLİ
KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE ANTİKANSEROJEN
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emrah AY

Danışman

Prof. Dr. Nizami DURAN

HATAY-2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**HATAY BÖLGESİNDE BAZI TIBBİ BİTKİLERİN ÇEŞİTLİ
KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE ANTİKANSEROJEN
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emrah AY

Danışman

Prof. Dr. Nizami DURAN

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
16465 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2019

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**HATAY BÖLGESİNDE BAZI TIBBİ BİTKİLERİN ÇEŞİTLİ
KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE ANTİKANSEROJEN
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi
Emrah AY

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 25/07/2019 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri Başkanı : Prof. Dr. Nizami DURAN

Üye : Prof. Dr.Özkan ASLANTAŞ

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Pınar ETİZ

Bu tez, Enstitümüz (Tıp) Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında ilgisini, anlayışını, her konuda desteğini ve bilgilerini benden esirgemeyen, tez çalışmalarımın baştan sona büyük bir titizlikle yürütülmesini sağlayan değerli danışman hocam ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nizami DURAN'a,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile katkılarını esirgemeyen hocalarım; Sayın Prof.Dr. Burçin ÖZER'e, Sayın Prof. Dr. Meryem ÇETİN ve Sayın Prof. Dr. Özkan ASLANTAŞ'a,

Çalışmamda esansiyel yağların elde edilmesi ve analizlerinin yapılmasında emeği geçen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Tıbbi Bitkiler Anabilim Dalından Sayın Doç. Dr. Durmuş Alpaslan KAYA'ya ve Arş. Gör. Musa TÜRKMEN'e,

Tanıştığım ilk günden bugüne kadar her türlü yardım desteğiyle dosttan öte kardeş bildiğim Dr. Sezin ÇOLAK HALLUM'a,

Eğitimim süresince bana kattığı dostluğu ve her türlü yardımlarıyla Uzman Funda ÇİMEN AÇIKGÜL'e,

Çalışmamda emeği geçen Dr. Ali ATEŞ'e, Sayın Elif YAPRAK'a, Mücella BAYIRLI'ya ve Sayın Emine HAMŞUOĞLU'na,

Manevi desteklerini her zaman hissettiğim Sema ASLAN ve Muhammet NAHIRCI'ya,

Bu günlere gelmemde sonsuz emekleri olan babam Mehmet AY'a, annem Matia AY'a ,

Ve son olarak hayat arkadaşım, can eşim Sevgi ÇELİK AY'a ve hayatımın en değerli, en güzel hediyesi oğlum Ali Uygur AY'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENELBİLGİLER	6
2.1. Biberiye (<i>Rosmarinus officinalis</i>).....	6
2.1.1. Taksonomik Sınıflandırma	7
2.1.2. Farmakolojik Özellikleri.....	7
2.2. <i>Laurus nobilis</i>	8
2.2.1. Taksonomik Sınıflandırma	9
2.2.2. Farmakolojik Özellikleri.....	9
2.3. <i>Thymbra spicata</i>	10
2.3.1. Taksonomik Sınıflandırma	11
2.3.2. Farmakolojik Özellikleri.....	12
2.4. <i>Lavandula angustifolia</i>	13
2.5. <i>Myrtus communis</i>	15
2.6. <i>Hypericum perforatum</i>	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Araç ve Gereçler	19
3.1.1. Araçlar.	19
3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Besiyerleri.	20
3.1.2.1. RPMI-1640 besiyerinin hazırlanması.....	21
3.1.2.2. Versen-Tripsin Hazırlanması.....	21
3.1.2.3. PBS hazırlanması.....	21
3.1.2.4. . Tripan Mavisi ile Hücre Canlılığı Tayini	21
3.2. Esansiyel Yağ Bileşenleri	22

3.3. Esansiyel Yağ İzolasyonu.....	22
3.4. GC/MS Analizleri.....	23
3.5. Hücre Kültürü Çalışmaları.....	24
3.5.1. MTT [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]	
Yöntemi	25
3.6. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ.....	70
7. KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ.....	82

Şekiller Dizini

	Sayfa No
Şekil 2.1. <i>Rosmarinus officinalis</i>	6
Şekil 2.2. <i>Laurus nobilis</i>	9
Şekil 2.3. <i>Thymbra spicata</i>	12
Şekil 2.4. <i>Lavandula angustifolia</i>	13
Şekil 2.5. <i>Myrtus communis</i>	15
Şekil 2.6. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) görüntüsü	17
Şekil 3.1. Buhar Dilisyon Yöntemi ile Esansiyel Yağların Çıkarılması	23
Şekil 3.2. Esansiyel yağların analizinde kullanılan GC-MS cihazı	24
Şekil 3.3. MTT yönteminde pleytlerin spektrofotometrede değerlendirilmesi	26
Şekil 3.4. MTT yöntemiyle sitotoksik konsantrasyonun belirlenmesi	25
Şekil 4.1. <i>Lavandula angustifolia</i> 'nın HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	38
Şekil 4.2. <i>Thymbra spicata</i> 'nın HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	39
Şekil 4.3. <i>Myrtus communis</i> 'in HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	40
Şekil 4.4. <i>Rosmarinus officinalis</i> 'in HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	41
Şekil 4.5. <i>Laurus nobilis</i> 'in HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	41
Şekil 4.6. <i>Hypericum perforatum</i> 'un HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	42
Şekil 4.7. <i>Lavandula angustifolia</i> 'nın A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	43
Şekil 4.8. <i>Thymbra spicata</i> 'nın A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	43
Şekil 4.9. <i>Myrtus communis</i> 'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	44
Şekil 4.10. <i>Rosmarinus officinalis</i> 'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	45
Şekil 4.11. <i>Laurus nobilis</i> 'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	45
Şekil 4.12. <i>Hypericum perforatum</i> 'un A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	46
Şekil 4.13. <i>Lavandula angustifolia</i> 'nın A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	47
Şekil 4.14. <i>Thymbra spicata</i> 'nın A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	47
Şekil 4.15. <i>Myrtus communis</i> 'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	48
Şekil 4.16. <i>Rosmarinus officinalis</i> 'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	49
Şekil 4.17. <i>Laurus nobilis</i> 'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	50
Şekil 4.18. <i>Hypericum perforatum</i> 'un A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği	50
Şekil 4.19. <i>Hypericum perforatum</i> 'un 0.098 µg/ml konsantrasyondaki A-549 hücreleri üzerindeki etkisi	51
Şekil 4.20. <i>Thymbra spicata</i> 0.039 µg/ml konsantrasyonundaki A-549 hücreleri üzerindeki etkisi	51
Şekil 4.21. <i>Laurus nobilis</i> 'in 0.098 µg/ml konsantrasyonundaki A-2058 hücreleri üzerindeki etkisi	52

Şekil 4.22. <i>Thymbra spicata</i> 'nın 0.0195 µg/ml konsantrasyonundaki A-2058 hücreleri üzerindeki etkisi.	52
Şekil 4.23. <i>Hypericum perforatum</i> 'un 0.098 µg/ml konsantrasyondaki HCT-116 hücreleri üzerindeki etkisi.	55
Şekil 4.24. <i>Thymbra spicata</i> 'nın 0.039 µg/ml konsantrasyonundaki HCT-116 Hücre Hattı üzerine etkisi.	56



Çizelgeler Dizini

	Sayfa No
Çizelge 4.1. <i>Laurus nobilis</i> 'in GC-MS analiziyle bileşen analizi.....	28
Çizelge 4.2. <i>Rosmarinus officinalis</i> 'in GC-MS analiziyle bileşen analizi.....	30
Çizelge 4.3. <i>Hypericum perforatum</i> 'un GC-MS analiziyle bileşen analizi.	32
Çizelge 4.4. <i>Lavandula angustifolia</i> 'nın GC-MS analiziyle bileşen analizi.....	34
Çizelge 4.5. <i>Myrtus communis</i> 'in GC-MS analiziyle bileşen analizi.....	35
Çizelge 4.6. <i>Thymbra spicata</i> 'nın GC-MS analiziyle bileşen analizi.	37



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

°C	: Derece santigrad
µl	: mikrolitre
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CE	: Costunolide
CO ₂	: Karbon dioksit
DE	: Dehidrokostuslakton
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EO	: Esansiyel yağ
FBS	: Fetal Dana Serumu
FU	: Floroürasil
HIV	: İnsan İmmun Yetmezlik Virusü
HP	: <i>H. perforatum</i>
IC	: İnhibitör Konsantrasyonu
IU	: International unit
KCl	: Potasyum klorür
KH ₂ PO ₄	: Potasyum dihidrojen fosfat
LEO	: <i>L. angustifolia</i> esansiyel yağları
mM	: Mikro molar 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolyum
MTT	: bromür
Na ₂ HPO ₄	: Sodyum hidrojen fosfat
Na ₂ HPO ₄ 12H ₂ O	: Disodyum hidrojen fosfat dodecahydrate
NaCl	: Sodyum klorür
NaHCO ₃	: Sodyum Bikarbonat
NaOH	: Sodyum Hidroksit
PBS	: Fosfat Tuz Solüsyonu
RE	: Rosmarinus ekstraktları
µm	: mikrometre

ÖZET

HATAY BÖLGESİNDE BAZI TIBBİ BİTKİLERİN ÇEŞİTLİ KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE ANTİKANSEROJEN AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda bölgemiz için endemik olan, gerek doğal ve gerekse de kültive edilerek tarımı yapılan *Hypericum perforatum*, *Thymbra spicata*, *Myrtus communis*, *Laurus nobilis*, *Rosmarinus officinalis* ve *Lavandula angustifolia* bitkilerinin esansiyel yağlarının insan kolon kanseri (HCT-116), akciğer kanseri (A-549) ve malign melanom (A-2058) hücre hatlarındaki antikanserojen etkilerinin varlığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Yöntem: Bitkilerin kimyasal komponent analizleri GC-MS yöntemi ile belirlendi. Çalışmada bitkisel esansiyel yağların non-toksik konsantrasyonları sağlıklı hücre hattı olarak seçilen Vero hücreleri üzerinde belirlenmiştir. Antiproliferatif etkinlik çalışmaları Vero hücreleri üzerinde tespit edilen non-toksik konsantrasyonlar dahilinde gerçekleştirildi. Kanser hücre hatları olarak kolorektal kanser hücre hattı (HCT-116), insan melanoma hücre hattı (A-2058) ve akciğer karsinomu hücre hattı (A-549) kullanıldı. Aktivite testleri 96 saat süreyle (24., 48., 72., 96.saatlerde) değerlendirmeler yapılarak gerçekleştirildi. Sitotoksisite testleri için MTT yöntemi kullanıldı.

Bulgular: *Thymbra spicata*, *Laurus nobilis*, *Rosmarinus officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Lavandula angustifolia* ve *Myrtus communis* esansiyel yağlarının GC-MS analizi sonucunda en yüksek oranda tespit edilen bileşenlerinin sırasıyla; Carvacrol (%58.32), Eucalyptol (%57.42), Eucalyptol (%25.29), α -Pinene (%38.24), L-Fenchone (%45.86) ve Eucalyptol (%36.51) olarak tespit edilmiştir. Çalışmada en güçlü antiproliferatif etkinliği *Thymbra spicata* esansiyel yağlarının A-2058 melanoma hücreleri üzerinde 0.0195 $\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyonda gösterdiği tespit edilirken, en düşük antiproliferatif etkinliğin ise *Hypericum perforatum* esansiyel yağlarının A-2058 hücrelerine karşı 0.312 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda elde edildiği tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Bu sonuçlar mortalite ve morbidite açısından dünyada en önemli hastalıklardan olan kansere karşı bu esansiyel yağ komponentlerinin oldukça dikkate değer nitelikte antiproliferasyon sağladığı tespit edilmiş olup, yeni ilaç araştırmaları için umut verici bulunmuştur. Çalışma bulgularımızın *in-vivo* olarak ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini oldukça önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: Antikanser, hücre kültürü, esansiyel yağlar, *Hypericum perforatum*, *Thymbra spicata*.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTICANCEROGENE ACTIVITIES OF SOME MEDICAL PLANTS ON VARIOUS CANCER CELL LINES IN HATAY REGION

Aim: In this study, the anticancer effects of essential oils of *Hypericum perforatum*, *Thymbra spicata*, *Myrtus communis*, *Laurus nobilis*, *Rosmarinus officinalis* and *Lavandula angustifolia*, which are endemic to our region, which can be grown and cultivated naturally, were investigated. In the study, cancer cell lines; human colon cancer (HCT-116), lung cancer (A-549) and malignant melanoma (A-2058) cell lines were used.

Material and Method: Chemical component analyzes of the plants were determined by GC-MS method. In the study, non-toxic concentrations of vegetable essential oils were determined on Vero cells selected as healthy cell line. Antiproliferative efficacy studies were performed within the non-toxic concentrations detected on Vero cells. As cancer cell lines; colorectal cancer cell line (HCT-116), human melanoma cell line (A-2058) and lung carcinoma cell line (A-549) were used. Activity tests were performed on the cells for 96 hours (at 24, 48, 72, 96. hours). MTT method was used for cytotoxicity tests.

Results: According to GC-MS analysis of essential oils of *Thymbra spicata*, *Laurus nobilis*, *Rosmarinus officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Lavandula angustifolia* and *Myrtus communis*, the highest detected components were as follows: Carvacrol (58.32%), Eucalyptol (57.42%), Eucalyptol (25.29%), α -Pinene (38.24%), L-Fenchone (45.86%) and Eucalyptol (36.51%) were determined. The most potent antiproliferative activity of *Thymbra spicata* essential oils on A-2058 melanoma cells was found to be 0.0195 microgram / ml, while the lowest antiproliferative activity was found to be 0.312 micrograg / ml against A-2058 cells.

Conclusion: These results showed that these essential oil components have a remarkable antiproliferative effect against cancer, one of the most important diseases in the world in terms of mortality and morbidity. It has been found promising for new drug research. It will be very important that our study findings should be supported in-vivo with further studies.

Key words: Anticancer, cell culture, essential oils, *Hypericum perforatum*, *Thymbra spicata*.

1.GİRİŞ

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı raporlarına göre dünyada yaklaşık yıllık 15 milyon yeni kanser vakası ve 8 milyonun üzerinde kansere bağlı ölüm gerçekleşmektedir. Kanser günümüzde mortalitenin en önde gelen sebepleri arasında yer almaktadır. Gelecek yirmi yılda akciğer, karaciğer, mide, kolorektal, meme, prostat ve özofagus kanserine bağlı ölümlerin %70 oranında artış göstermesi hesap edilmektedir. Bu istatistikler önümüzdeki yıllarda yeni kemoterapötik ilaçlara ihtiyacın ne denli önemli olduğunun en önemli göstergesidir (Ferlay ve ark. 2012).

Farklı karsinogenez aşamaları kanserin evrimsel doğası nedeniyle kemoterapötik tedavide, tedaviye duyarlılıkta değişikliklerin olabileceğinin göstermektedir. Spesifik olarak tümör oluşumu; hücre çoğalması, apoptozis ve DNA onarımında rol oynayan faktörlerde mutasyonların oluşması yoluyla genomik instabilite ile ilişkilidir (Fresco ve ark. 2006). Kemoterapik ilaçlar hücresel proliferasyon inhibisyonu, artan hücre ölümü oranı ve tümör hücre farklılaşmasının indüksiyonu gibi yollarla etki göstermektedir (Morse ve ark. 1993).

Esansiyel yağların antikanserojen terapötik ajanlar olarak uygulanmasına yönelik araştırmalar nispeten yeni olsa da, mevcut kemoterapik ajanların yaklaşık yarısının bitkisel orjinli olduğu, bu ilaçların yaklaşık %25'inin doğrudan bitkilerden elde edildiği ve %25'inin ise bitkilerin kimyasal olarak değiştirilmiş versiyonları olduğu bilinmektedir (Amin ve ark. 2009).

Esansiyel yağların tekli ajanlar olarak kullanımının sağlıklı hücrelerde daha az sitotoksikite sergilemeleri ve kanser hücrelerinin spesifik olarak hedef alınması yapılan çeşitli *in-vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (Turrini ve ark.2018).

Çalışmalarda esansiyel yağların kemoterapi ilaçlarının çeşitli hücre hatlarındaki sitotoksik aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Esansiyel yağların bu spesifik etkisi terapötik gücü artırırken, tedavi dozunu ya da tedavide gerekli olduğu bildirilen ilaç konsantrasyonunu da düşürmektedir (Rabi ve ark. 2009).

Kanser gerek iç gerekse dış faktörlerden etkilenerek kontrolsüz olarak çoğalan olgunlaşmamış hücrelerin yayılımı ile karakterize bir hastalıktır. Kanser hastalığı her geçen gün görülme sıklığı artan ve günümüzde tatmin edici bir medikal tedavi seçeneği olmayan çok önemli bir sağlık sorunudur (Asirvatham ve Christina, 2013).

Kanser çeşitli etyolojileri birden fazla evresi olan genetik ve epigenetik faktörlerin (mikrobiyal infeksiyonlar, kimyasal kanserojenler ve hormonal bozuklukların) rol aldığı kompleks bir hastalıktır (Supek ve Lehner, 2019). Hücreler transforme olup kanserleştiğinde apoptozis sinyali veya yaşlanmaya bağlı kalmaksızın kontrolsüz olarak çoğalmaya başlamaktadır. Apoptozis ölüme uğrayan hücrelerde hücre sayısını kontrol altında tutma ve normal gelişimin bir parçası olan proliferasyon için gerekli doğal bir olaydır. Çok hücreli organizmaların gelişimi sırasında veya immün yanıtın gelişmesi sırasında ortaya çıkan hücre ölümünün fizyolojik bir şeklidir. Apoptozis neredeyse tüm kanser tiplerinde kendine has bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Fesik 2005). Buna göre kanser tedavisi ile ilgili yapılması gerekenlerden biri malign hücrelerde apoptozisin başlamasını ve yayılmasını sağlamaktır. Bu nedenle, apoptotik sinyal yollarını ve ortaya çıkan moleküler hedefleri modüle etmeye yarayan doğal ürünlere gittikçe artan bir ilgi vardır (Sayers, 2011). Apoptotik hücre ölümünü uyaran ilaçların birçok kanser tipine karşı etkili olacağı düşünülmektedir (Fesik, 2005, Nicholson, 2000).

Günümüzde kanser tedavisinin temeli, hücrelerin kontrolsüz bölünmesinin önüne geçen kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarına dayanır. Ancak bu tedaviler sırasında normal hücreler de zarar görür. Bu yüzden normal hücrelere zarar vermeden sadece tümör hücrelerini hedef alan tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser tedavileri normal hücreleri etkilemeden sadece tümör hücrelerinde moleküler yolak spesifik

sinyallerini hedef almak suretiyle farklı kaynaklardan moleküller temeline dayandırılmaktadır (Moore ve ark. 2016). Son on yılda yeni anti-kanser ilaçlar ortaya çıkmış, bunların yaklaşık yarısı doğal kaynaklardan elde edilmiştir (Koo ve ark. 2004). Antikanser ajanların %70'den fazlasının doğal ürünler ya da doğal ürün türevlerinden oluştuğu düşünüldüğünde doğal ürünlerin kanser kemoterapisinde ne denli önemli role sahip olduğu anlaşılacaktır (Tan ve ark. 2006).

Tıbbi bitkiler hemen hemen tüm kültürlerde ilaç kaynağı olarak kullanılmıştır. Son on yılda, geleneksel tıbbın kullanımı dünya çapında genişlemekte ve popülerlik kazanmaktadır (Siegel ve ark. 2018). Son birkaç on yılda kanser kontrolünde kayda değer ilerleme sağlanmış olmakla birlikte, modern terapötik yaklaşımın etkinliği genellikle diğer organlar üzerindeki toksik etkilerle sınırlıdır. Üstelik dünyadaki çok sayıda insanın kanser tedavisi hizmetlerine erişimi kısıtlıdır veya erişimi yoktur. Buna göre, kanseri önlemek ve kontrol altına almak için alternatif yöntemleri tanımlamak için geleneksel tıp sistemlerinden elde edilen bilgilerin kullanılması ihtiyacı doğabilmektedir. Ayrıca, geleneksel tıp, mevcut, güvenli ve uygun fiyatlı ilaçların yanı sıra yeni biyoaktif bileşiklerin keşfedilmesine de yol açabilecektir (Razi ve ark. 2002).

Doğal ürünler tarih boyunca yeni ilaç araştırmalarında oldukça sık başvurulan materyaller arasında olmuştur. Birçok bitki substansı halk tıbbında ve/veya modern tıpta terapötik ajan olarak oldukça sık kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütü dünya popülasyonunun %80'inin sağlık sorunlarında geleneksel tıba dayalı tedavi yöntemlerinin kullanıldığını bildirmektedir. Yaklaşık ikiyüz ellibin bitki türünün antikanserojen etkisinin olabileceği ve bu tür bitkilerin çalışıldığı bildirilmektedir. (Moglad ve ark. 2014, Latif ve ark. 2014, Bibi ve ark. 2012).

Lavandula angustifolia, *Thymbra spicata*, *Myrtus communis*, *Rosmarinus officinalis*, *Laurus nobilis* ve *Hypericum perforatum* Hatay bölgesine endemik olarak yetişen önemli tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır. Bu bitkilerin aktif

komponentlerinin zenginliği ve farmakolojik özelliklerinden dolayı halk tıbbında birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Hypericum perforatum'un antioksidan, antikarsinojenik, antiproliferatif ve apoptotik aktiviteleri içeren önemli farmakolojik özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (Russo ve ark. 2014). Geleneksel tıpta *Myrtus communis*'in antikanser amaçlı kullanımı ile ilgili araştırmalar da mevcuttur. Bu bitkinin antikanser özelliği daha önce bazı çalışmalarda bildirilmiş olup bu çalışmaların bazılarında prenillenmemiş (nonprenylated) asilfloroglukinol olan myrtucommulone'un aktif komponent olduğu ortaya konmuştur (Ogur ve ark. 2006, Sumbul ve ark. 2011).

Laurus nobilis Akdeniz ülkelerinde ve dünya çapında baharat olarak kullanılan bir tıbbi bitkidir. *Laurus nobilis* yaprakları geleneksel olarak epigastrik şişkinlik, sindirim gibi gastrointestinal problemleri tedavi etmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda antikonvülsan ve antiepileptik etkilere ve uyarıcı narkotik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Literatürde *Laurus nobilis*'in bazı kanser türleri üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda antikanserojenik etkili komponentlere sahip olduğu da bildirilmiştir (Basak ve Candan, 2013).

Myrtus communis myrtaceae ailesine ait yaprak dökmeyen çalımsı bir bitkidir. Akdeniz bölgesi boyunca yaygındır. Gıda, baharat ve çeşitli ilaç yapımında kullanılmaktadır. Halk arasında yaprakları ve meyveleri antiseptik, antibakteriyel, anti hiperglisemik, analjezik, iltihap kurutucu olarak kullanılmaktadır. Literatürde *Myrtus communis* bitkisinin oldukça zengin komponent içeriğinin olduğu ve lösemi ve göğüs kanseri hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda ise antikanserojen etkili olabileceği bildirilmiştir (Moteki ve ark. 2002).

Thymbra, *Lavandula* ve *Rosmarinus* türlerinin günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda önemli farmakolojik etkilerinden bahsedilmiştir. Özellikle bu türlerin zengin kimyasal bileşimin biyolojik etkinliklerinin artmasında önemli olduğu bildirilmektedir (Dandlen ve ark. 2010, Figueiredo ve ark. 2008, Kiliç 2006).

Yapılan çalışmalarda tıbbi bitkilerin kimyasal yapı ve kompozisyonları bölgeden bölgeye değişebileceğinden adı geçen bitkilerin aktif komponent içeriği de farklı bölgelerden toplanarak yapılan çalışmalarda farklılıklar gösterebilmektedir. Biyolojik aktivite çalışmalarını yapmayı planladığımız bitki türleri ile daha önceden sınırlı sayıda çalışma yapılmış olması ve bitkilerin etkinliğinin komponent tipi ve oranlarıyla ilişkili olması ve bu komponent varlığının da bölgeden bölgeye değişebiliyor olması bölgemizden toplayacağımız bu bitkilerle ilk kez çalışılacak olması çalışmamızın özgülüğünü oluşturmaktadır.

Bölgemiz için endemik olan tıbbi bitkilerden *Rosmarinus officinalis*, *Laurus nobilis*, *Thymbra spicata*, *Lavandula angustifolia*, *Myrtus communis* ve *Hypericum perforatum*'un öncelikle esansiyel yağlarının komponent analizleri GC-MS yöntemiyle analiz edildi. Daha sonra ise insan sağlığı açısından ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan HCT-116 (kolorektal kanser hücreleri), A-549 (akciğer karsinomu hücresi) A-2058 (insan melanoma hücresi) kanser hücre hatları üzerinde antikanserojen/antiproliferatif etkinlikleri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Rosmarinus officinalis*

R. officinalis, Akdeniz bölgesinden köken alan, *Lamiaceae* ailesine ait ve dünyanın birçok yerinde yetişen, kokulu, yaprak dökmeyen, iğne benzeri yaprakları ve beyaz, pembe, mor veya mavi çiçekleri ile odunsu, çok yıllık bir bitkidir. Yaprakları köşeli, karşılıklı, çok tekrarlı, saçaklı ve ortadan damarlıdır. Yaprak boyu 1.0-2.5x4.0 cm'dir. Yaprığın üst yüzeyi yeşil renklidir ve alt yüzeyi sayısız trikomlarından dolayı gri ve biraz tüylüdür (Begüm ve ark. 2013). Sapsız tabana sahip olan bitki, mavi veya beyaz çiçekler spiciform salkım ile taç yaprakların ötesine uzanan iki stamene sahiptir.

Uluslararası Bitki Derneği tarafından 2001 yılında “yılın bitkisi” adı verilen bitkinin ismi Latince ros (çiy) ve marinus (deniz) sözcüklerinin birleşiminden oluşmuştur. En yaygın olarak yetiştirilen *R. officinalis* alt türleri *R. officinalis* Arp ve *R. officinalis* Madelene Hill'dir. *R. officinalis* 'Albus', *R. officinalis* 'Bendenen Blue', *R. officinalis* "Goodwin Creek", *R. officinalis* "Herb Cot-tage" bitkinin diğer çeşitleri arasında yer almaktadır.



Şekil 2.1. *Rosmarinus officinalis*.

R. officinalis Güney Avrupa ve Asya'ya özgüdür fakat Akdeniz havzası ve Hindistan'da da yetiştirilmektedir (WHO 2007, Kokate ve ark. 2010).

2.1.1. Taksonomik Sınıflandırma

R. officinalis'in bilimsel sınıflandırılması aşağıdaki gibidir.

Alem	: Bitki
Alt alem	: Tracheobionta
Üst Bölüm	: Spermatophyta
Bölüm	: Magnoliophyta
Sınıf	: Magnoliopsida
Alt sınıf	: Asteridae
Takım	: Lamiales
Aile	: Lamiaceae
Cins	: Rosmarinus L.
Tür	: officinalis

Binomial isim : *Rosmarinus officinalis* L.

2.1.2. Farmakolojik Özellikleri

R. officinalis'in ana etken maddesi, camfen, kafur, sinevol, borneol, biberiye asidi ve flavonoidlerden oluşan esansiyel yağ sayısı farmakolojik aktiviteye sahiptir. Bu bitki geleneksel olarak çok farklı hastalıklar için bitkisel bir ilaç olarak kullanılmıştır.

Yararlı etkileri, fenolik diterpenler, flavonoidler ve diğer fenolik bileşikler gibi biyoaktif bileşiklerdeki yüksek içeriğinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Bitkinin bilimsel olarak antioksidan aktivite, antinefrotoksik aktivite (Makino ve ark. 2002), antimikrobiyal aktivite, antitrypanosomal aktivite (Abe ve ark. 2002), antitümör aktivite, antiulcer aktivite (Dias ve ark. 2000), diüretik etki (Haloui ve ark. 2007), antispazmodik etkiler (Lis-Balchin, 1996), osteoclastic etkiler (Muhlbauer ve ark. 2003), enzim indüksiyonu (Debersac ve ark. 2001), östrojenik etkiler, immune uyarıcı aktivite (Hur ve ark. 2004) ve antiinflamatuvar aktiviteye (Lo, 2002) sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Tıbbi kullanımının yanında, kozmetik özelliklere sahip, tatlandırıcı ve baharat olarak kullanılan popüler bir bitkidir. Tüm bu potensler içinde yararlı bir bitki olarak bilinmesine rağmen, bitkinin yağı çok fazla yan etki ile bağdaştırılır ve dolayısıyla güvenlik verisinden yoksundur. Bu nedenle, pediatri de kullanılan *R. officinalis*'in, hamile kadınlardaki kullanımına dikkat edilmelidir.

2.2. *Laurus nobilis*

L. nobilis 2 m ila 10 m yüksekliğinde olup, yumuşak kabuklu, dayanıklı, çok dallı ve gövdeli aromatik bir ağaçtır (Ivan, 2001). Dar dikdörtgen-hançer şekilli sık dizilmiş 8-14 cm uzunluğunda ve 3-4 cm genişliğinde koyu yeşil yaprakları vardır. Çiçekler küçük ve dört loblu; erkekte 8-12 stamen ve kadın 2-4 staminot vardır. Meyvesi olgunlaştığında 10 - 15 mm, oval ve siyahtır. Bunlar, güney Avrupa'nın yerli bir bitkisi olan kafur gibi sabit ve esansiyel yağ veren aromatik ve kokulu bitkilerdir.

L. nobilis, tüm dünyada olmak üzere çoğunlukla tropikal ve alt tropikal Asya, Avustralya, Pasifik bölgesi ve Güney Asya'da yetiştirilmektedir. Türkiye, Cezayir, Fas, Portekiz, İspanya, İtalya, Fransa ve Meksika'da yapraklarında bulunan aromatik yağlar için ticari olarak yetiştirilmektedir (Ozcan ve Chalchat, 2005).



Şekil 2.2. *Laurus nobilis*.

2.2.1. Taksonomik Sınıflandırma

Alem	: Plantae
Bölüm	: Magnolids
Sınıf	: Laurales
Aile	: Lauraceae
Cins	: Laurus
Tür	: <i>Laurus nobilis</i>

2.2.2. Farmakolojik Özellikleri

Lauraceae familyasına ait olan ve defne olarak bilinen *L. nobilis*, en yararlı esansiyel yağlardan biridir ve gıda, ilaç ve kozmetikte kullanılan endüstriyel bir bitkidir. *L. nobilis* esansiyel yağı, bitkinin çeşitli kısımlarından çıkarılabilir ve bu esansiyel yağın ana bileşenleri A-terpinil asetat, terpinen-4-ol, a-pinen, β pinen ile birlikte 1,8-Cineole p-cymene, linalool asetat olarak tespit edilmiştir (Rizi, 2009). Aynı zamanda β -cymene, β longipinene, kadinene, a-

terpinil asetat, a-bulnesen 25, terpinen-4-ol (% 4.25), sabinen ihtiva ettiği de bulunmuştur. *L. nobilis* yapraklarından elde edilen esansiyel yağlar, farmakolojik aktiviteleri ile hem geleneksel hem de modern tıpta önemini korumaktadır. alışmalar, *L. nobilis* esansiyel yağının antioksidan (Basak ve Candan 2013), antikonvulsan (Sayyah ve ark. 2002), analjezik, antiinflamatuvar (Sayyah ve ark. 2003), antiviral (Loizzo ve ark. 2008), antikolinerjik (Ferreira ve ark. 2006), antibakteriyel (Ozcan ve ark. 2010) ve antifungal aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir (Corato ve ark. 2007). Antimikrobiyal ve insektisit aktiviteleri, gıda endüstrisinde bir gıda koruyucu olarak kullanılmasına imkan verir. Kurutulmuş yapraklar ve esansiyel yağlar, et ürünleri, çorbalar ve balıkların baharatlanması için gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu farmakolojik özelliklere sahip güçlü bir tıbbi ve aromatik bitki olan *L. nobilis*'in, kozmetik kullanımı da vardır. *L. nobilis* yaprağından elde edilen esansiyel yağı, antidandruff aktivitesi ve sedef hastalığının tedavisi için sa losyonunun hazırlanmasında kullanılmaktadır. Meyveleri de içerdiği sabit ve esansiyel yağları sayesinde sabun yapımında kullanılmaktadır (Bozan ve Karakaplan, 2007).

Geleneksel olarak romatizma ve dermatitte (Kilic ve ark. 2004), hazımsızlık ve şişkinlik gibi gastrointestinal problemlerde kullanılır. Sulu ekstraktı, Türk halk hekimliğinde anti-hemoroid, anti-romatizmal, diüretik ve yılan sokmalarında antidot olarak kullanılır (Gulcin, 2006). Son zamanlarda diyabet tedavisinde ve migren önlenmesinde de kullanılmaktadır.

2.3. *Thymbra spicata*

Thymbra spicata bazı Doğu Akdeniz ülkelerinde ve İran' ın batısında (Mozaffarian, 2008) yetişen bir bitkidir. Türlerin bitkileri geleneksel olarak *Majorana syriaca* L. Rafin. ve *Coridothymus capitatus* L. Rchb. Fil. ile birlikte Türk yöresel baharatları (Zahter) olarak kullanılır (Fleisher ve Fleisher, 2005).

Sadece alt tarafı odunsu olan çok yıllık bir bitkidir. Üstte yoğun, tabanda seyrek, 9.5-29 cm, tüylü yaprakları olan dik köklü bitkidir. Yaprakları yeşil, grimsi-yeşil, doğrusal-mızrak şeklinde, her iki yüzeyi dikenli, kırmızımsı, saplı veya sapsız glandüler kıllarla kaplıdır. Kaliks tüpü dorsal olarak sıkıştırılmış, her iki yüzeye de gömülü olup kırmızımsıdır. Taç yapraklar beyazdır. Lamiaceae familyasına ait *Thymbra* L. cinsi (syn Labiatae), yöresel “Zahter” ve “Karabaş kekik” ekonomik olarak önemli bir bitkidir. Çoğunlukla kurak veya yarı kurak sıcak ve dağlık bölgelerde meydana gelen dikotiledon çüce çalılar içerir. *T. spicata*, hemen hemen tüm Doğu Akdeniz bölgesi ülkelerine uzanan çok geniş bir dağılım alanına sahiptir. *T. spicata*, Türkiye'nin hem Akdeniz hem de yarı kurak iklim koşulları altında kalker, yamaçlar ve açık güneşli yerlerde 121 ila 1249 m arasında gelişmektedir (Kızıl, 2010). Lamiaceae familyasına ait olan *Thymus* L. cinsi Akdeniz Bölgesi'nde oldukça iyi temsil edilmekte olup, 114 tanesi İber Yarımadası'nda yer almaktadır (Morales, 2000).

2.3.1. Taksonomik Sınıflandırma

Labiatae ailesi, ticari önemi olan tıbbi ve aromatik bitkilerin kaynağı olarak önemli bir rol oynamaktadır. *Thymbra* L. bu aromatik cinslerden biridir. *Thymbra* (Labiatae), Türkiye Florasında (Davis, 1982) aşağıdaki 2 tür ve 4 taksonla temsil edilmektedir.



Şekil 2.3. *Thymbra spicata*.

2.3.2. Farmakolojik Özellikleri

Esansiyel yağ bileşenlerinin türü ve miktarı genellikle, yetiştirme alanına, büyüme aşamasına ve yağ ekstraksiyonu için kullanılan kısma bağlı olarak dikkate değer değişkenliğe tabidir. *T. spicata*, esansiyel yağında % 60-80 karvakrol içerir. Esansiyel yağlar ve *T. spicata* yapraklarının, gıdalarda, likör üretiminde, parfümeride, bitkisel çaylarda ve baharatlarda, gıdalarda antiseptik ve antimikrobiyal ajanların tadlandırılmasında farklı endüstriyel kullanımları vardır.

Türkiye'de ticari kekik kaynakları arasında yer alırlar ve Akdeniz iklimi olan bölgelerde bulunurlar. Kurutulmuş yapraklar ve çiçek salkımları Güneydoğu Anadolu'da zahter veya sater olarak bilinir ve antiseptik ve uyarıcı bir bitki çayı olarak kullanılmaktadır.

Türkiye' de *Thymbra*' nın kuru şifalı otları gıda endüstrisinde aroma verici ve koruyucu olarak kullanılmasının yanı sıra gerek lezzetli olması gerekse astım kolik, bronşit, soğuk algınlığında halk arasında sıklıkla bitkisel çay olarak da kullanılmaktadır. Kekik esansiyel yağları parfüm ve diğer kozmetik ürünlerin üretiminde, çikolata lezzetlendiricisi olarak, diş macunlarında, ağız çalkalama sularında ve soğuk algınlığına karşı kullanılan bazı ilaçların muhteviyatında da bulunmaktadır. Daha önce *T. spicata* ve carvacrol ve thymol gibi yapısal

komponentleri ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda bu bitkiye ait esansiyel yağların önemli antifungal, antibakteriyal ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (İnan ve ark. 2011). Ticari olarak bulunan kekik yağlarında sert fenolik özellikleri nedeniyle güçlü aromatik lezzet ve ıtırılı bir koku mevcuttur.

2.4. *Lavandula angustifolia*

L. angustifolia Mill. (lavender, Lamiaceae) geleneksel tıpta stres ve anksiyetede rahatlamayı sağlayan ve reçetesiz satışı çok fazla yapılan aromatik bir bitkidir. Lavandula cinsinde 30' dan fazla tür mevcut olup daha çok Akdeniz kıyılarındaki alanlarda ve Atlantik Okyanusu'ndaki takımadalarda yetişmektedir (Koulivand ve ark. 2013). Lamiaceae ailesi mensubu olan *L. angustifolia* Akdeniz' in dağlık bölgelerinde doğal flora da yer alan ve birçok terapötik özelliği olan ve biyolojik aktiviteye sahip bir bitki türüdür (Verma ve ark. 2010). *L. angustifolia* Mill, 1 metreye kadar uzayabilen, yarı çalimsı çok yıllık bir bitkidir.



Şekil 2.4. *Lavandula angustifolia*.

L. angustifolia Mill. (LA) ve *Mentha x piperita* L. (MP) Lamiaceae ailesinin iki önemli temsilcisi olup dünya genelinde spontan veya kültürleri

bulunabilen antibakteriyel antioksidan ve antiproliferatif etkilerinden dolayı fitoterapide kullanılan bitkilerdir (Maestri ve ark. 2006, Komes ve ark. 2011).

Lavander esansiyel yağlarının 100' den fazla komponenti olup biyolojik etkileri noktasında öncü rol alan ikisi Linalool ve linalil asetat'tır (Denner, 2009). Fitokimyasal çalışmalar sonucunda *L. angustifolia* esansiyel yağlarının (LEO) majör bileşenlerinin 1.8-cineole, kamfor ve endo-borneol olduğu ortaya konmuştur. Diğer komponentler daha düşük miktarlarda olup α -pinene, camphene, β -pinene, p-cymene, limonene, terpinen-4-ol ve crypton olarak sayılmaktadır (Hajhashemi ve ark. 2003, Prashar ve ark. 2004). Ancak LEO kompozisyonu bitkinin bulunduğu coğrafi bölge ve çevre faktörlerinden (iklim, mevsimsel farklılıklar gibi), bitkinin toplandığı dönem ve ekstraksiyon işlemlerinden etkilenebilmektedir (Lakusi'c ve ark. 2014). Lavander esansiyel yağları ve linalool' ün merkezi sinir sistemi nörotransmisyonunu modüle ettiği gösterilmiş olup (Kouliv ve ark. 2013) serebral hasarlanmalarda LEO' larının nöroprotektif etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Wang ve ark. 2012). *L. angustifolia* Mill. sindirim ve solunum sistemi hastalıkları, sinirsel iritabilite, migren, depresyon, böbrek ve karaciğer hastalıklarında kullanılmaktadır. Dolaşım sistemi rahatsızlıkları ve romatizmal problemlerde banyo şeklinde kullanılabilen ve antipiretik etkiye sahiptir.

2.5. *Myrtus communis*

M. communis Akdeniz bölgesi boyunca geniş alanlarda yetişen çalı benzeri bir bitkidir. Murt *Myrtaceae* ailesine ait yaklaşık 145 cins ve 5500'ün üzerinde türden oluşan bir bitkidir (Snow 2011). Ortadoğu ve Asya'da *Myrtus* cinsinde çiçek açan yaklaşık 16 tür olduğu bildirilmiştir. *M. communis* gerçek murt olarak bilinir ve bu ailenin en önemli tıbbi ve aromatik bitkilerinden biridir. Her mevsim yeşil küçük ve sert yapraklı 1.8-2.4 m uzunluğunda bodur bir ağaçtır (Mendes 2001). Gerçek Murt sık dalları ve her mevsim yeşil olan oval veya mızraksı sık yaprakları ile bilinmektedir. Yaprakları yaklaşık 3-5 cm uzunluğunda tanin, flavonoid ve esansiyel yağlar içermektedir. Bu tür, yaprağı,

çiçeği ve meyvesinde içerdği yüksek oranda esansiyel yağlar nedeniyle çok aromatik bir bitkidir. Aksiller uzantılı beyaz veya pembemsi tek bir çiçeğe sahiptir. Koyu kırmızıdan menekşe moruna kadar değişen renkte küçük küre biçiminde çok çekirdekli bir meyvesi vardır (Mahmoud ve ark. 2010). Renge bağlı olarak (koyu veya açık renk) iki temel meyve morfolojisi vardır. Koyu renkli olanlara daha çok rastlanmaktadır ancak yabani muadillerinden çok daha büyük meyveler veren beyaz renkli olanlar da kültive edilmektedir (Klein ve ark. 2000).

M. communis Akdeniz tipik florasının sık rastlanan bir üyesidir. Bitki Akdenizin kuzeydoğusundan batısı, ege bölgesi, sınır ülkeler ve doğu Asya dahil çok geniş bir coğrafyada bolca görülmektedir. Murt Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Doğu Asya bölgelerinde doğal florada yer alır. Güney Amerika, Kuzeydoğu Himalaya ve Avustralya'da da görülmektedir. Akdeniz bölgesi boyunca alabildiğine yaygın olan murt bitkisi her mevsim yeşil yapraklarıyla karakteristik maki bitki örtüsünün önemli bir üyesidir.



Şekil 2.5. *Myrtus communis*.

M. communis dünya genelinde geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan terapötik özellikleri olan bir bitkidir. Geleneksel olarak antiseptik, dezenfektan ve hipoglisemik bir ajan olarak kullanılmaktadır. Türkiye'de *M. communis*

yaprakları ve meyveleri köylerde antiseptik olarak kullanılmaktadır. İtalyan geleneksel tıbbında da Türkiye’de olduğu gibi bu bitkinin meyveleri diyare, dizanteri gibi infeksiyöz hastalıkların birçoğunun tedavisinde kullanılırken yaprakları ise antiseptik ve antiinflamatuvar etkilerinden ötürü oral kandidiyazis tedavisinde ağız çalkalama suyu olarak kullanılmaktadır (Gortzi 2008). *M. communis* yapraklarından elde edilen esansiyel yağlar akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta *M. communis* sıklıkla demlenerek veya kaynatılarak kullanılmaktadır. Genellikle geleneksel tıpta yapraklar ve meyveler kaynatılarak elde edilen su ağız lezyonlarında, hipoglisemide, doğal flora bozukluklarında, öksürükte, kabızlıkta, yetersiz beslenmeye bağlı bozukluklarda oral olarak kullanılmakta, vücuttaki çeşitli yaralarda ise haricen kullanılmaktadır (Serce ve ark. 2010).

Kültürel öneminin yanı sıra *M. communis* diyare, peptik ülser, hemoroid, inflamasyon, kanama, baş ağrısı, vajinit, üretrit, epistaksis, konjonktivit, aşırı terleme, soğuk algınlığı, akciğer ve cilt hastalıkları, tip 1 diyabet, ağrı, mide yanması, şişkinlik, ekstremitelerde sertlik gibi durumlarda kullanılabilen ve antiseptik ve mukostatik özellikleri de olan terapötik bir bitkidir (Özkan ve ark. 2009, Alipour ve ark. 2014).

Bu bitkinin antikanser özelliği daha önce bazı çalışmalarda bildirilmiş olup bu çalışmaların bazılarında prenilenmemiş (nonprenylated) asilfloroglukinol olan myrtucommulone’ un aktif komponent olduğu ortaya konmuştur. Myrtucommulone antioksidan, antibakteriyal, antiinflamatuvar, anti-diyabetik ve antikanser özellikleri olan ve MC yapraklarında bulunan bir bileşendir (Tretiakova ve ark. 2008, Appendino ve ark. 2002).

M. communis antik çağlardan beri geleneksel tıpta kullanıldığı gibi ve yemek yapımında da çeşni olarak kullanılan bir bitkidir.

2.6. *Hypericum perforatum*

Hypericum scabrum, Türkiye'de kuru kayalık yamaçlarda yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. Boyu 40 ila 80 cm arasında değişen sarı renkli çiçekleri olan bitkinin dalları, 1 ila 3 cm uzunluğunda ve 0.3-1.0 cm genişlikte dikdörtgen, düzgün kenarlı yapraklarla kaplıdır. Yapraklar ışığa tutulduğunda belirgin olan yarı saydam noktalar tarafından kesilir. Olgun bitkilerin üst kısımları, tipik olarak 1-2cm genişliğinde birkaç düzine beş yapraklı sarı çiçek üretebilir. Yaprakların kenarları genellikle siyah noktalar ile kaplıdır.



Şekil 2.6. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) görüntüsü

Dünyada Hyperiaceae familyasına ait 484 tür *Hypericum* vardır ve bunların 46'sı endemik olmak üzere 96 türü Türkiye'de yetişmektedir. Bunlar arasında *H. perforatum* L., geleneksel tıpta ve diyet takviyelerinin hazırlanmasında kullanılan en iyi bilinen türdür (Bruña ve Čella, 2016, Crockett ve Robson, 2011). Türkiyede, bu türler “kantaron, peygamber çiçeği, mayasıl otu, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yara otu ve kuzukıran olarak adlandırılır. Son birkaç on yılda, *H. perforatum* üzerine yapılan araştırmaların çoğunluğu, popüleritesini genişleten antidepresan olarak kullanılmasına dayanmaktadır. Bu bitki, hepatit, sistit, kronik gastrit, ülser, yara, hemoroid ve kabızlık tedavisinde kullanılmıştır. Antispazmodik, antiinflamatuvar, antiviral ve sedatif özelliklere de

sahip olduğu bildirilmiştir (Serbetci, 2002, Kizil ve ark. 2004, Ayan ve ark. 2009). Anti-viral özelliği göz önüne alındığında, bitki, HIV türlerine karşı etkisi için yaygın olarak çalışılmaktadır.

Hypericum türlerinde kateşin, quarsetin türevleri, fenolik asitler vb. (Jiang ve ark. 2015, Sentkowska ve ark. 2016) dahil olmak üzere farklı fenolikler bildirilmiş olup, bu bileşiklerin her biri spesifik kimyasal özellikler göstermektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 29.12.2016-25.07.2019 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmada *H. perforatum*, *L. angustifolia*, *M. communis*, *R. officinalis*, *L. nobilis*, *T. spicata* bitkilerinden elde edilen esansiyel yağlar kullanıldı. Esansiyel yağların elde edilmesi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Tıbbi Bitkiler Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Araçlar

- Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi Cihazı (Thermo Scientific ISQ Single Quadrupole, USA)
- Karbondioksitli inkübatör (Heal Force HF90, Çin)
- Santrifüj (NF 048; Nüve, Türkiye)
- Otomatik pipetler (Discovery, Transferpette, Almanya)
- Benmari (Gesellschaft Für Labortechnik,Almanya)
- Hassas terazi (Ohaus Corp., NJ USA)
- Bidistile su cihazı(Elix Essential 10 UV,Almanya)
- İverted mikroskop (Soif,Çin)
- Klas II güvenlik kabini (Heal Force , Çin)
- Soğutmalı santrifüj (NF 048; Nüve, Türkiye)
- Derin dondurucu (-20 °C, Hotpoint Ariston, İngiltire-İtalya)
- Derin dondurucu (/Nuve, Almanya)
- Buzdolabı(Indesit TN 5 FNF-İtalya)
- Otoklav(Nuve OT 90L, Almanya)

- Pastör fırını(Therma Elaction Led GmbH, Almanya)
- Işık mikroskobu (Soif, Çin)
- Thoma lam (Isolab, Almanya)
- Düz tabanlı mikropalaklar (12, 24, 48 ve 96'lık) (TPP, Europe/Switzerland)
- Kùltür kapları (Greiner Bio-One GmbH, Germany)
- Falkon santrifüj tüpleri (Fıratmed, Türkiye)
- Isıtıcı/karşırtıcı (Daihan Scientific, Kore)

3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Besiyerleri

- RPMI-1640 besiyeri (Sigma, ABD)
- Fetal bovin serum (Capricorn Scientific, Güney Amerika)
- Tripsin enzimi (Biological Industries, İsrail)
- Dimetil sülfoksit (Merck KGaA, Almanya)
- Penisilin (Mefar, İstanbul)
- Streptomisin (Mefar, İstanbul)
- Gentamisin (Mefar, İstanbul)
- Fosfat tuz solüsyonu (PBS)
- Etil Alkol (Merck, Almanya)
- Tripan mavisi (Sigma, ABD)
- Potasyum dihidrojen fosfat, KH_2PO_4 (Sigma, ABD)
- Proteinaz K (Sigma, ABD)
- Potasyum klorür, KCl (Sigma, ABD)
- Sodyum hidrojen fosfat, Na_2HPO_4 (Sigma, ABD)
- Sodyum klorür, NaCl (Sigma, ABD)
- Sodyum Bikarbonat, NaHCO_3 (Sigma, ABD)
- Titriplex III (Versen), (Merck, Almanya)
- Disodyum hidrojen fosfat dodecahydrate, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (Merck, Almanya).

3.2.1.1. RPMI-1640 besiyerinin hazırlanması

Hazır olarak alınan ve 1 lt hazırlamak için paketlenmiş olan toz besiyerine 2 g. Sodyum Bikarbonat (NaHCO_3) hassas terazi ile tartılarak erlenmayer içine 1 lt distile su ile konuldu. Erlenmayerin ağzı kapatılarak ısıtıcı karıştırıcıda 30 dk. karıştırıldı. Sterilizasyon işlemi 0.22 μm por çaplı membran filtreler ile yapıldı.

3.1.2.2. Versen-Tripsin Hazırlanması

8 g NaCl, 0.2 g KCl, 2.37 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$, 0.2 gr KH_2PO_4 , 1 gr titriplex III (Versen) ve 1.25 gr tripsin hassas terazi ile tartılarak 1 lt distile su içine konuldu. Erlenmayerin ağzı kapatılarak ısıtıcı karıştırıcıda 30 dk. karıştırıldı. Sterilizasyon işlemi 0.22 μm por çaplı membran filtreler ile yapıldı.

3.1.2.3. PBS hazırlanması

8 g. NaCl, 0.2 g. KCl, 2.37 g. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ ve 0.2 g. KH_2PO_4 hassas terazi ile tartıldı ve 1 lt distile su içine konuldu. Erlenmayerin ağzı kapatılarak ısıtıcı karıştırıcıda 30 dk karıştırıldı. Sterilizasyon işlemi otoklavda 121 $^\circ\text{C}$ 15 psi 15 dk yapıldı.

3.1.2.4. Tripan Mavisi ile Hücre Canlılığı Tayini

Hücre canlılığının belirlenmesinde tripan mavisi kullanıldı. Bu yöntemde temel prensip Tripan mavisi boyasının ölü hücrelerin membran bütünlüklerinin bozulması nedeniyle boyanın ölü hücrelerin içine girmeleri sonucu boyanmaları ile tespit edilmeleri sistemine dayanmaktadır. Kültürlerin pasajları sırasında tripan mavisi ile muamele edilen hücrelerin mikroskopik incelemesinde boya alan (mavi boyanan) hücreler ölü olarak, boya almayan (maviye boyanmamış olan) hücreler ise canlı olarak tespit edildi. Tripan mavisi boyası PBS içinde

hazırlanan %1'lik konsantrasyonda hazırlandı. Tripsinizasyon çözeltisi ile kültür kabı yüzeyinden kaldırılan hücreler boya ile hücre solüsyonun 1:1 olacak şekilde süspansiyon edildi. Daha sonra karışım oda ısısında 15 dk. inkübe edildikten sonra mikroskopta incelenerek hücre canlılığı tayini yapıldı.

3.2. Esansiyel Yağ Bileşenleri

Çalışmada elde edilen esansiyel yağ bileşenleri HMKÜ Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Analiz laboratuvarında gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi cihazı (Thermo Scientific ISQ Single Quadrupole) ile belirlendi. MS model, (5% Phenyl Polysilphenylene-siloxane, 0.25 mm iç çap *30 m uzunlukta, 0.25µm film kalınlığı) kolon kullanılarak belirlendi. İyonizasyon enerjisi 70 eV, kütle aralığı m/z 1.2-1200 amu olarak ayarlandı. Veri toplamada tarama modu (Scan Mode) kullanıldı. MS transfer line sıcaklığı 250 °C, MS iyonizasyon sıcaklığı 220 °C, kolon sıcaklığı başlangıçta 50 °C olup 3 °C/dak ısı artış oranı ile 220 °C' ye kadar yükseltir. Her bileşimin yapısı Xcalibur programı ile kütle spektrumları kullanılarak (Wiley 9) tanımlandı.

3.3. Esansiyel Yağ İzolasyonu

Esansiyel yağların elde edilmesi ile ilgili tüm işlemler Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Hatay bölgesinden elde edilen *H. perforatum*, *L. angustifolia*, *M. communis*, *R. officinalis*, *L. nobilis* ve *T. spicata* örnekleri 30 °C'de kurutulduktan sonra herbir örnekten 200 g tartıldı. Daha sonra bu numuneler Neo-Clevenger aparatıyla hidrodistilasyon cihazında en az üç saat süreyle destilasyona tabi tutuldu. Esansiyel yağlar anhydrous sodium sulfate ile kurutuldu ve koyu renkli şişelere konarak 4 °C'de GC-MS analizi yapılincaya kadar muhafaza edildi.



Şekil 3.1. Buhar Distilasyon Yöntemi İle Esansiyel Yağların Çıkarılması

3.4. GC/MS Analizleri

Çalışmada elde edilen esansiyel yağ bileşenleri HMKÜ Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Analiz laboratuvarında gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi cihazı (Thermo Scientific ISQ Single Quadrupole) ile belirlendi. MS model, (5% Phenyl Polysilphenylene-siloxane, 0.25 mm iç çap *30 m uzunlukda, 0.25µm film kalınlığı) kolon kullanılarak belirlendi. İyonizasyon enerjisi 70 eV, kütle aralığı m/z 1,2-1200 amu olarak ayarlandı. Veri toplamada tarama modu (Scan Mode) kullanıldı. MS transfer line sıcaklığı 250 °C, MS iyonizasyon sıcaklığı 220 °C, kolon sıcaklığı başlangıçta 50 °C olup 3 °C/dak ısı artış oranı ile 220 °C' ye kadar yükseldi. Her bileşiğin yapısı Xcalibur programı ile kütle spektrumları kullanılarak (Wiley 9) tanımlandı (Türkmen, 2015).



Şekil 3.2. Esansiyel yağların analizinde kullanılan GC-MS cihazı.

3.5. Hücre Kültürü Çalışmaları

Çalışmada sağlıklı hücre hattı olarak Vero (Afrika yeşil maymun hücre hattı) hücre hattı ile üç farklı kanser hücre hattı üzerinde HCT-116 (kolorektal kanser hücreleri), A-549 (akciğer karsinomu hücreleri) A-2058 (insan melanoma hücreleri) hattı kullanıldı. Esansiyel yağların sağlıklı hücre hatlarında toksik olmayan konsantrasyonlarının belirlenmesi için Vero hücre hattı kullanıldı.

Tüm kültür çalışmalarında hücre kültürü üretme besiyeri olarak içerisinde %10 oranında fetal dana serumu (FBS), 10 mM HEPES, 4 mM glutaminli 100 IU/ml penisilin/streptomisin ihtiva eden RPMI-1640 hücre üretme besiyeri kullanıldı. Kültürlerin inkübasyonu hücre 37 °C, %5 CO₂ ve %95 hava bulunduran inkübatörde gerçekleştirildi. Hücre çoğaltma ve üretme deneylerinde 1x10⁶ hücre/ml, aktivite çalışmaları için ise hücre konsantrasyonu 1x10⁵ hücre/ml olacak ayarlanarak gerçekleştirildi.

Hücrelerin inkübasyonu kültür kabı yüzeyini kaplayıncaya kadar sürdürüldü. Hücrelerin çoğaltılması sırasında besiyerlerinin PH'ında asidite tespit edildiğinde kültür besiyeri değişimi yapıldı. Kültür kabı yüzeyini kaplayan hücreler kültür kabı yüzeyinden versen-tripsin solüsyonu ile kaldırılarak

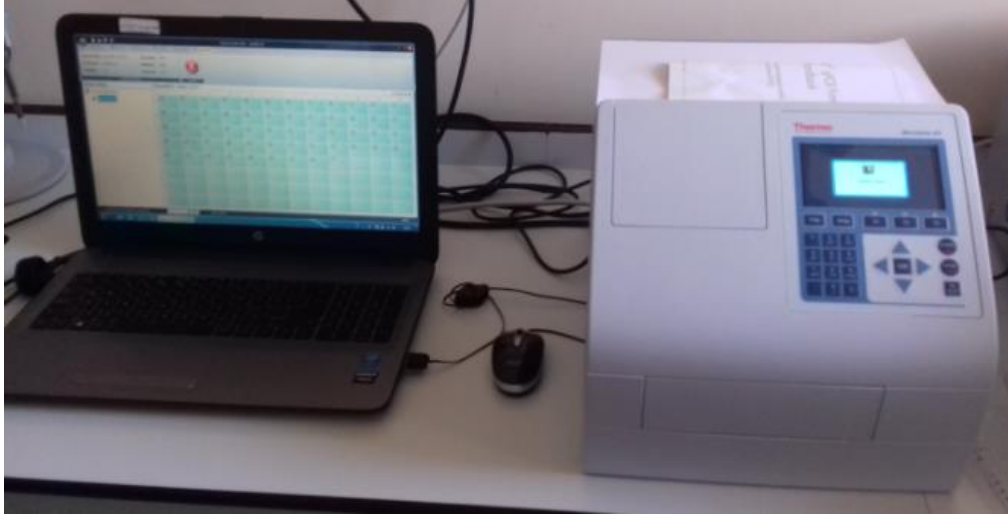
50 ml'lik santrifüj tüplerine alınarak 1500 rpm'de 15 dk. santrifüj edilerek toplandı. Hücre canlılığı ve sayısı hemositometre ile tripan mavisi boyasıyla boyanarak gerçekleştirildi.

Proliferasyon deneyleri 24 kuyucuklu düz tanbanlı kültür pleytlerinde yapıldı. Hücreler 1×10^5 hücre/ml olacak şekilde ayarlanarak aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. Esansiyel yağların kültür besiyerinde çözülmesi için dimethyl sulfoxide (DMSO) (Sigma, USA) kullanıldı.

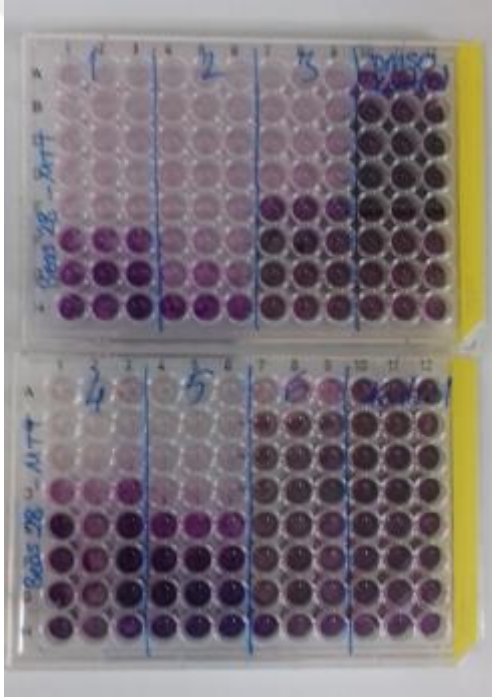
DMSO'nun farklı konsantrasyonları (8%, 4%, 2%, 1%, ve 0.5%) Vero hücreleri ile 48 kuyucuklu düz tabanlı mikropleytlere inoküle edilerek 96 saat süreyle morfoloji ve hücre canlılığı açısından kontrol grubu (DMSO içermeyen) hücre hatlarıyla kıyaslanarak değerlendirildi. İnkübasyon süresi sonunda hücreler kültür kabı yüzeyinden kaldırılarak toplandı ve hücre canlılıkları açısından değerlendirildi. Böylece non-toksik DMSO konsantrasyonu belirlenmiş oldu.

3.5.1. MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) Yöntemi

Çalışmada hücre canlılığı bir kalorimetrik ve kantitatif yöntem olan MTT yöntemi ile belirlendi. MTT yöntemi canlı hücrelerin kolorimetrik ve kantitatif olarak saptanabildiği bir yöntemdir. (McMahon ve ark. 1995, Mosmann ve ark. 1983). Bu yöntem hücrelerde sağlam mitokondrinin MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanır. MTT, hücrelere aktif olarak absorbe olan ve mitokondriye bağlı bir reaksiyon ile renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenmektedir. Hücrelerin MTT indirgeme özelliği hücre canlılığının ölçütü olarak alınmakta ve MTT analizi sonucunda elde edilen boya yoğunluğu canlı hücre sayısı ile korelasyon göstermektedir.



Şekil 3.3. MTT yönteminde pleytlerin spektrofotometrede değerlendirilmesi.



Şekil 3.4. MTT yöntemiyle sitotoksik konsantrasyonun belirlenmesi.

Çalışmada farklı cam iyonomer restoratif materyallerin farklı inkübasyon süresi sonunda alınan salınım sıvılarının hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri MTT hücre proliferasyon yöntemiyle değerlendirildi. Ayrıca çalışmada negatif ve pozitif kontrollerde MTT yönteminde birlikte çalışıldı. Salınım sıvıları ile hazırlanan kültürler takiben 1 gece 37 °C'de %5 karbondioksitli inkübatörde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 10 µl MTT eklenerek

pleyterler 4 saat için aynı Őartlarda inkübe edildi. Absorbans ölçümleri spektrofotometre 570 nm'de gerçekleştirildi. Proliferasyon sentezlenen bis türevi bileŐiklerle muamele edilen kuyucuklardaki hücrelerin kontrol grubu hücrelerine oranı olarak ifade edildi. IC₅₀ değerleri SPSS programı (SPSS. Inc, Chicago) kullanılarak hesaplandı.

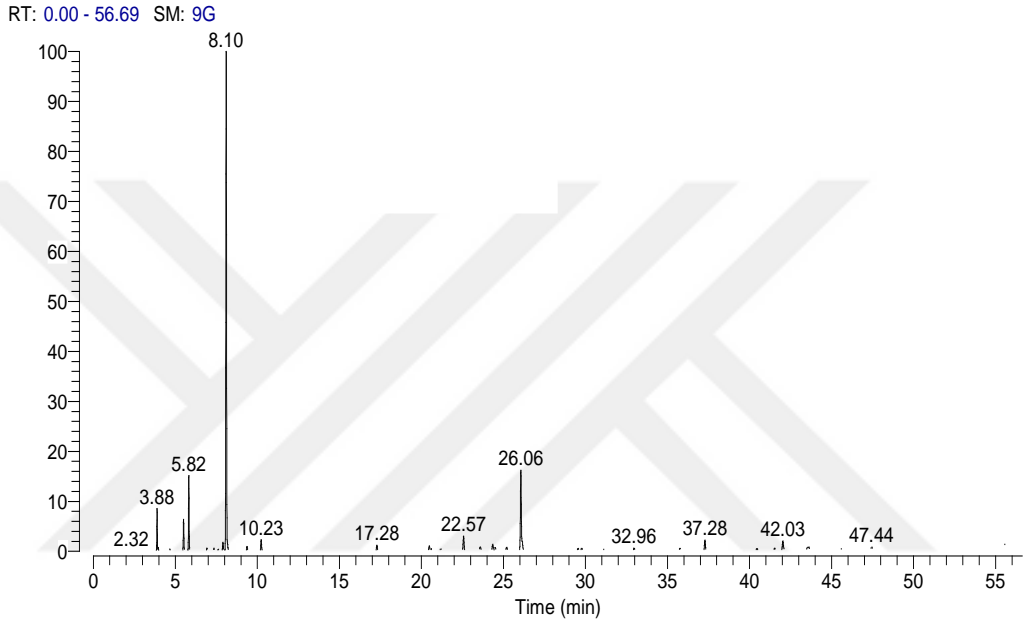
3.6. İstatistiksel Analiz

Data analizleri için chi-square testi kullanılmıştır. Çalışmada SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows software). İstatistiksel analiz programı kullanılarak data analizleri gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. *Laurus nobilis*'in GC-MS analiziyle bileşen analizi (A-B).

A.



B.

Bileşen Adı	%
α -Pinene	4.13
Camphene	0.11
β -Pinene	2.91
Sabinene	6.86
Myrcene	0.26
α -Terpinene	0.22
Dehydro-1.8-cineole	0.15
Limonene	0.85
Eucalyptol	57.42
γ -Terpinene	0.47
Cymene	1.21
Terpinolene	0.13

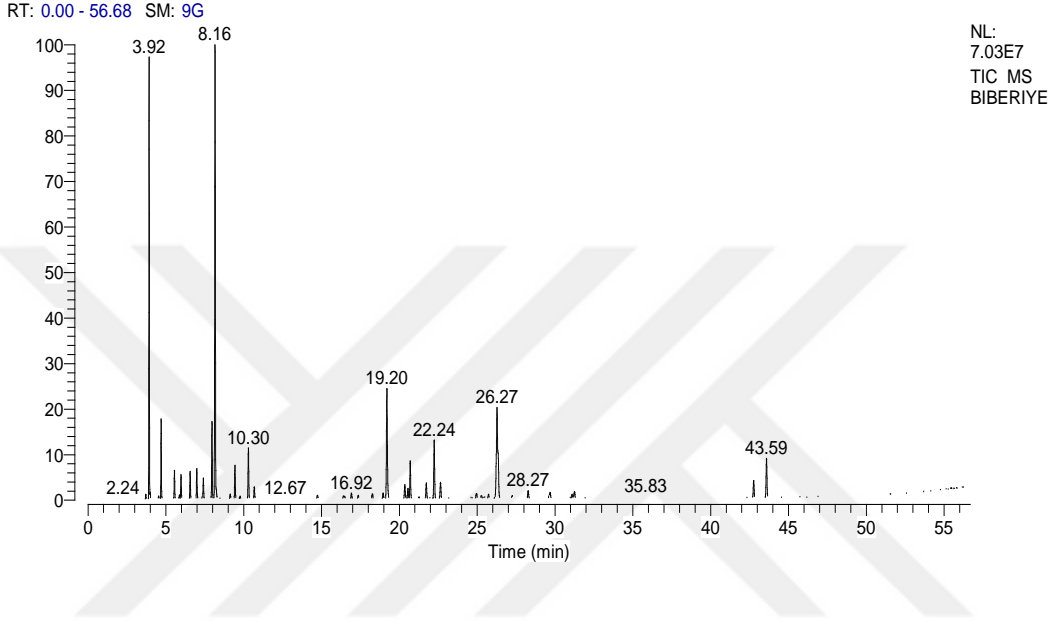
trans Sabinene hydrate	1.34
Linalool	0.29
Pinocarvone	0.30
bornyl acetate	0.16
Terpinen-4-ol	1.94
Myrtenal	0.25
Verbenol	0.64
Ocimenyl acetate	0.95
trans-Pinocarveol	0.50
3- α -terpineol	0.48
α -Terpinyl acetate	12.14
Neryl acetate	0.14
limonene-diol	0.14
8-Hydroxylinalool	0.11
trans-Carveyl acetate	0.12
Myrtenol	0.53
p-mentha-1(7).8-dien-2-ol	0.30
carveol 1	0.18
cis-Carveol	0.16
Perillyl acetate	0.15
Caryophyllene oxide	0.31
Methyleugenol	1.41
p-Cymen-7-ol	0.12
spathulenol	0.30
Cinnamyl acetate	0.26
Eugenol	1.40
Eudesmol	0.34

Çizelge 4.1'de *Laurus nobilis* esansiyel yağlarının GC-MS cihazıyla analizleri yapılmış ve bitkinin esansiyel yağ bileşenleri verilmiştir. *Laurus nobilis* esansiyel yağ bileşenleri arasında en yüksek konsantrasyonda bulunan bileşenin Eucalyptol olduğu (%57.42) tespit edilirken bu komponentten dışındaki çoğu bileşenlerin varlığının %1'in altında olduğu saptanmıştır. Eucalyptol'den sonra en yüksek

konsantrasyonda esansiyel yağ yapısında bulunan bileşenlerin α -Terpinyl acetate (%12.14), Sabinene (%6.86) ve α -Pinene (%4.13) olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. *Rosmarinus officinalis*'in GC-MS analiziyle bileşen analizi (A-B).

A.



B.

Bileşen Adı	%
4-Caren	0.18
α -Pinene	17.14
Camphene	3.42
β -Pinene	1.29
verbenene	1.14
3-Carene	1.32
β -Pinene	1.56
Myrcene	1.56
α -Terpinene	1.07
Limonene	3.99
Eucalyptol	25.29
γ -Terpinene	1.81
o-Cymene	2.88
verbenene	0.67
Fenchone	0.25

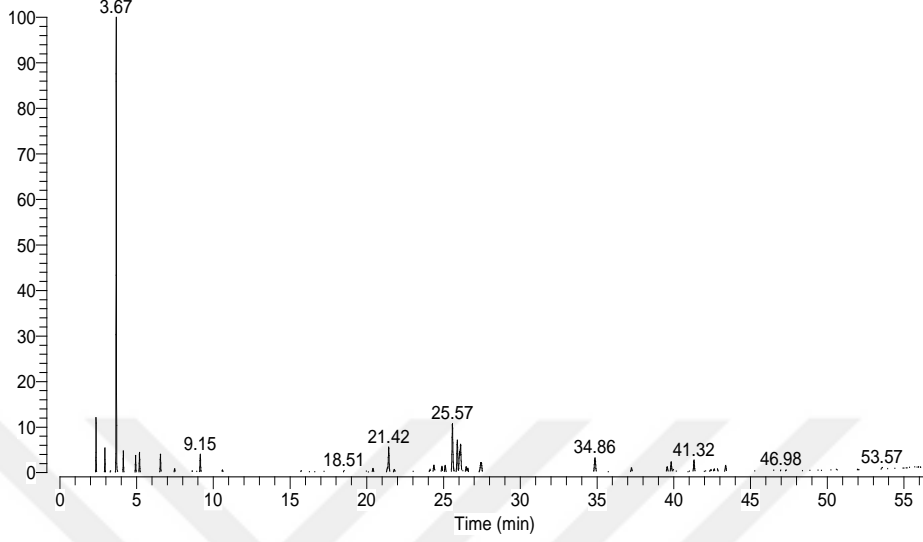
1-Octen-3-ol	0.34
Copaene	0.34
chrysanthenone	0.39
Camphor	8.08
Isopinocampone	0.98
transSabinene hydrate	0.64
Linalool	2.32
Bornyl acetate	1.06
Caryophyllene	3.99
Terpinen-4-ol	1.13
Humulene	0.42
α -Terpineol	0.22
α -Cadinol	0.27
Borneol	9.66
d-Nerolidol	0.20
Cadina	0.55
Homomyrtenol	0.59
Isopulegol	0.25

Çizelge 4.2’de *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağların GC-MS ile analiz sonuçları verilmiştir. *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağlarının en yüksek konsantrasyonda bulunan bileşenin Eucalyptol olduğu (%25.29) tespit edilirken, Eucalyptol’den sonra en yüksek konsantrasyonda esansiyel yağ yapısında bulunan bileşenlerin α -Pinene (%17.14), Borneol (%9.66), Sabinene (%6.86) ve olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.3. *Hypericum perforatum* 'un GC-MS analiziyle bileşen analizi(A-B).

A.

RT: 0.00 - 56.70 SM: 9G



NL:
4.41E7
TIC MS
HYPERICU
M_1

B.

Bileşen Adı	%
Nonane	3.22
Nonane, 3-methyl-	1.64
α -Pinene	38.24
Decane, 2-methyl-	1.72
Undecane	1.46
β -Pinene	1.99
Myrcene	1.88
Limonene	0.40
Linalyl acetate	2.14
Tridecane	0.27
Heptadecane	0.24
Cedrene	0.34
β -Bourbonene	0.29
Linalool	0.23
β -Cedrene	0.56
trans-Caryophyllene	4.38
Octadecane, 1-(ethenyloxy)-	0.49
α -Muurolene	0.24
Humulene	0.58
trans- β -Farnesene	1.08

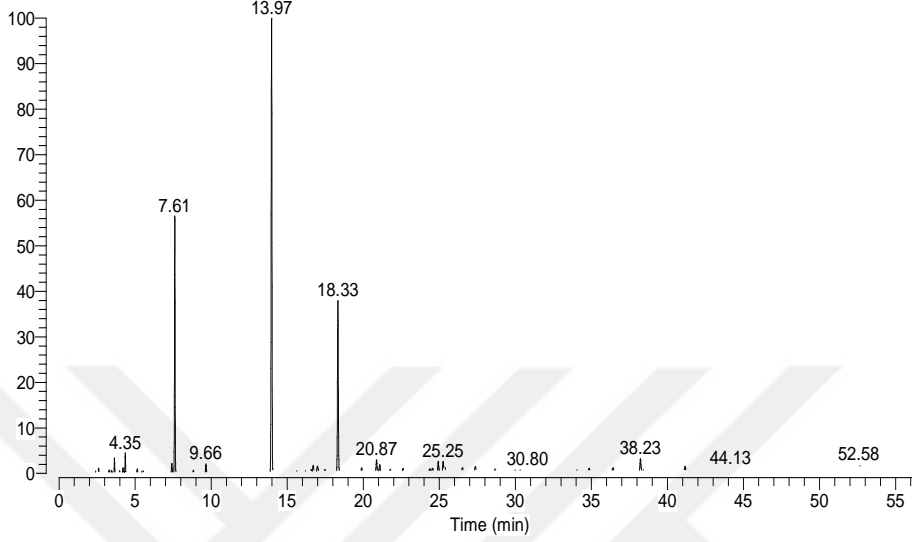
α -Copaene	0.87
α -Santalene(pentenyl)- (CAS)	1.10
α -Terpineol	0.23
Germacrene D	8.10
β -Selinene (CAS)	5.01
trans-Caryophyllene	2.28
α -Selinene	4.15
bicyclogermacrene	0.84
trans- α -Bergamotene	0.57
γ -Muurolene	2.53
2-Pentadecyn-1-ol	3.02
cis-8,11,14-Eicosatrienoic Acid	0.19
β -Nerolidol	0.71
Spathulenol	0.85
1-Dodecanol	1.67
Bisabolol	0.20
Longipinane	0.35
Carvacrol	0.33
Junipene	0.45
Globulol	1.03
Mebutamate	0.20
Tetraethylene glycol mono-ndodecyl ether	0.19
Pentadecanoic acid	0.33
Phytol	0.37

Çizelge 4.3'te *Hypericum perforatum* esansiyel yağının bileşenleri görülmektedir. *Hypericum perforatum* esansiyel yağının en yüksek konsantrasyonda bulunan bileşeninin Germacrene D olduğu (%8.10) tespit edilirken, Germacrene D'ten sonra en yüksek konsantrasyonda esansiyel yağ yapısında bulunan bileşenlerin β -Selinene (CAS) (%5.01), α -Selinene (%4.15) ve 2-Pentadecyn-1-ol (%3.02) olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.4. *Lavandula angustifolia* 'nın GC-MS analiziyle bileşen analizi(A-B).

A.

RT: 0.00 - 56.68 SM: 9G



B.

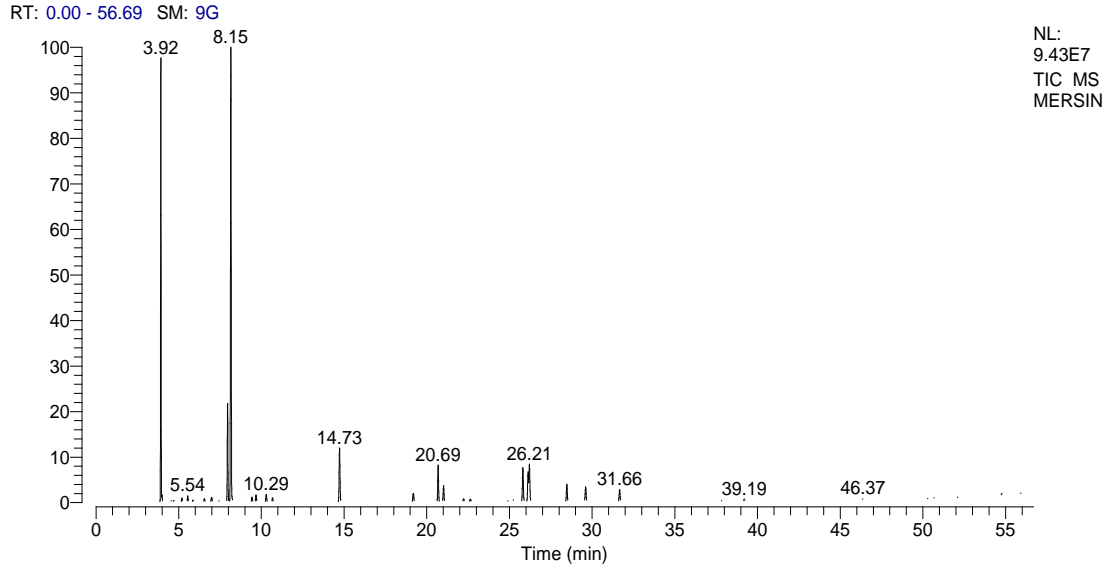
Bileşen Adı	%
Pentaethylene glycol monododecyl ether	0.20
α -Pinene	0.76
Norbornane	0.24
Camphene	1.12
Sabinene	0.21
Limonene	0.62
Eucalyptol	19.76
β -Ocimene	0.13
m-Cymene	0.62
L-Fenchone	45.86
Icosapent	0.19
Fenchyl acetate	0.56
Junipene	0.57
Veridiflorol	1.24
Camphor	17.31
Linalool	0.30
Isobornyl acetate	1.05
D-Fenchyl alcohol	0.63
Myrtenal	0.26

Icosapent	0.11
α -Terpineol	0.23
γ -Linolenic acid, methyl ester	0.28
Myrtenyl acetate	0.95
α -Terpinyl acetate	0.96
9,12,15-Octadecatrienoic acid, methylester	0.47
σ -Cadinene	0.49
Junipene	0.48
Icosapent	0.29

Çizelge 4.4'te *Lavandula angustifolia* esansiyel yağlarının GC-MS cihazında yapılan komponent analizi sonuçları görülmektedir. *Lavandula angustifolia* esansiyel yağının en yüksek konsantrasyonda bulunan bileşenin L-Fenchone olduğu (%45.86) tespit edilirken, L-Fenchone'ten sonra en yüksek konsantrasyonda esansiyel yağ yapısında bulunan bileşenlerin Eucalyptol (%19.76) ve Camphor (%17.31) olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.5. *Myrtus communis*'in GC-MS analiziyle bileşen analizi(A-B).

A.



B.

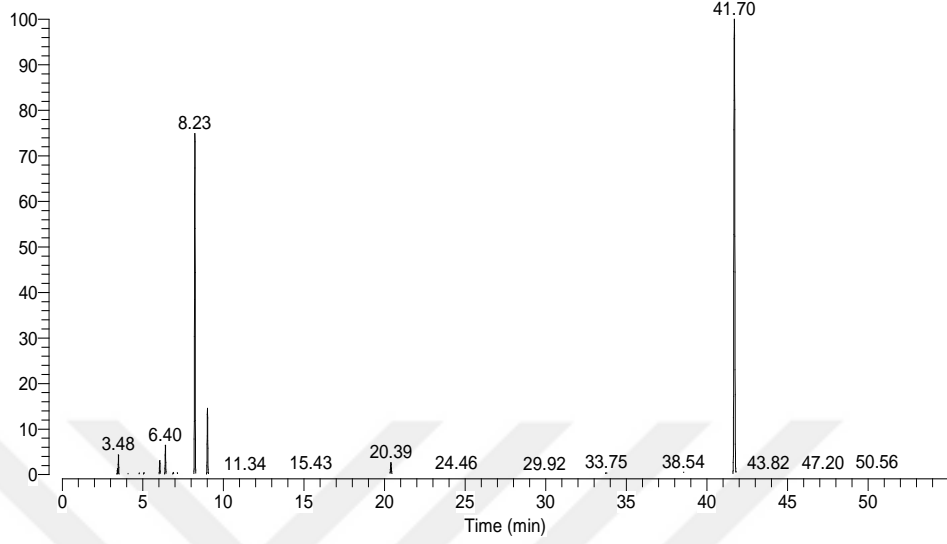
Bileşen Adı	%
α -Pinene	24.94
Sabinene	0.37
Limonene	7.35
Eucalyptol	36.51
γ -Terpinene	0.35
α -Ocimene	0.49
p-Cymene	0.60
α -Terpinolene	0.34
Fenchone	5.15
Camphor	0.85
Linalool	3.32
Linalyl acetate	1.48
trans-Caryophyllene	0.25
Terpinen-4-ol	0.23
Isopinocarveol	0.12
Icosapent	0.11
9-Octadecenamide	0.18
Myrtenyl acetate	3.41
α -Terpinyl acetate	2.63
α -Terpineol	3.45
Geranyl acetate	1.64
Myrtenol	1.47
Nerol	1.12
1-Heptatriacotanol	0.16
Methyleugenol	0.21
2,5-Octadecadiynoic acid, methyl ester	0.22

Çizelge 4.5'te *Myrtus communis* esansiyel yağlarının komponentlerinin yüzde oranları verilmiştir. *Myrtus communis*'in esansiyel yağlarının yapısında en yüksek konsantrasyonda bulunan bileşenin Eucalyptol olduğu (%36.51), Eucalyptol'den sonra ise α -Pinene (%24.94) ve Limonene (%7.35) yüksek konsantrasyonlarda tespit edilen kimyasal bileşenler olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.6. *Thymbra spicata* 'nın GC-MS analiziyle bileşen analizi(A-B).

A.

RT: 0.00 - 54.99 SM: 9G

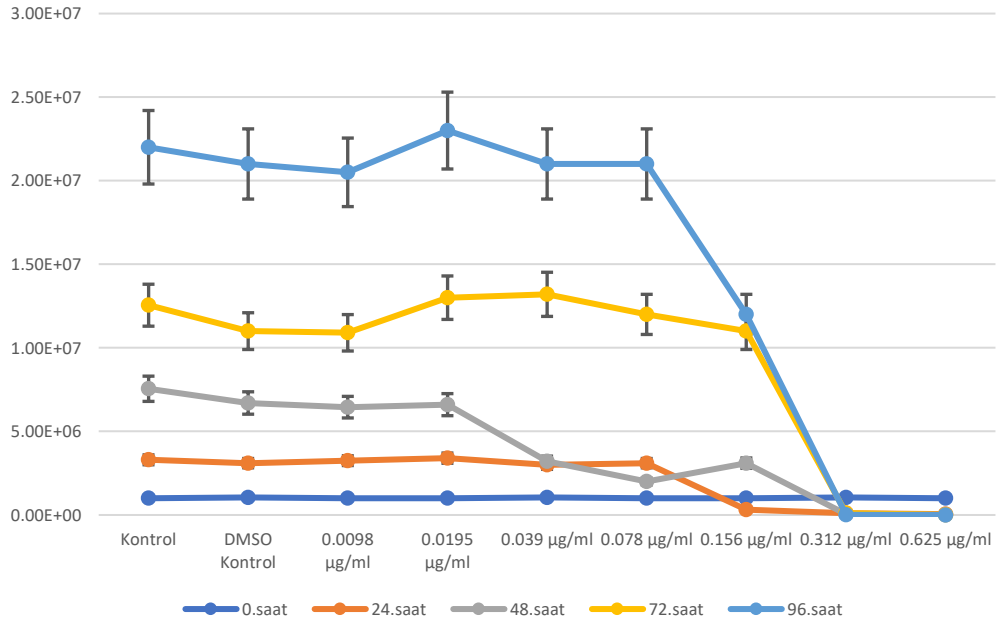


B.

Bileşen Adı	%
α -Pinene	0.30
α -Thujene	1.05
Camphene	0.05
β -Pinene	0.08
Sabinene	0.11
3-Carene	0.05
β -Myrcene	0.96
α -Terpinene	2.03
Limonene	0.14
Eucalyptol	0.06
β -Phellandrene	0.11
γ -Terpinene	28.53
Ocimene	0.04
o-Cymene	5.20
2-Carene	0.03
Cyclohexanone	0.03
3-Octanol	0.03
Cyclohexanol	0.02
1-Octen-3-ol	0.07
Cis Sabinene hydrate	0.05

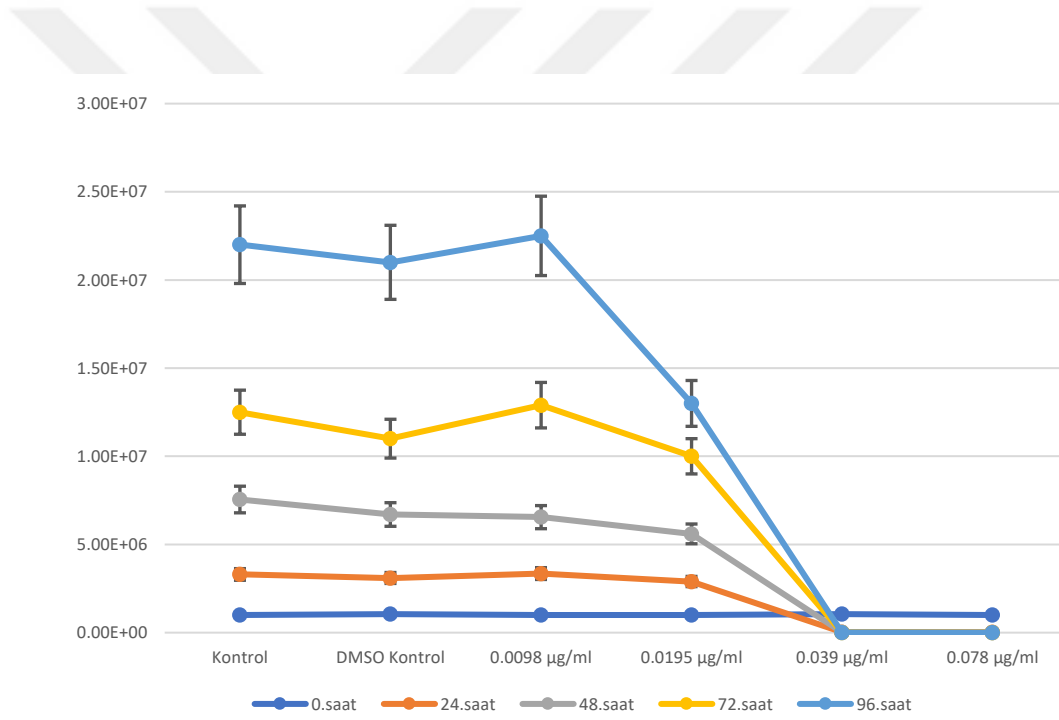
2-Caren-4-ol	0.04
trans Sabinene hydrate	0.06
Linalool	0.04
trans-Caryophyllene	1.26
Terpinen-4-ol	0.11
Dihydrocarvone	0.01
Humulene	0.04
L- α -Terpineol	0.08
Ascaridole	0.02
Carvacrol	58.32
Carvone	0.03
Caryophyllene oxide	0.23
spathulenol	0.23

Çizelge 4.6'da *Thymbra spicata* esansiyel yağlarının GC-MS analiz sonuçları görülmektedir. Bitkinin en yüksek konsantrasyonda saptanan bileşeninin Carvacrol olduğu (%58.32) tespit edilirken, bunu γ -Terpinene (%28.53), o-Cymene (%5.20), trans-Caryophyllene (%1.26), ve α -Thujene (%1.05)'in takip ettiği bulunmuştur.



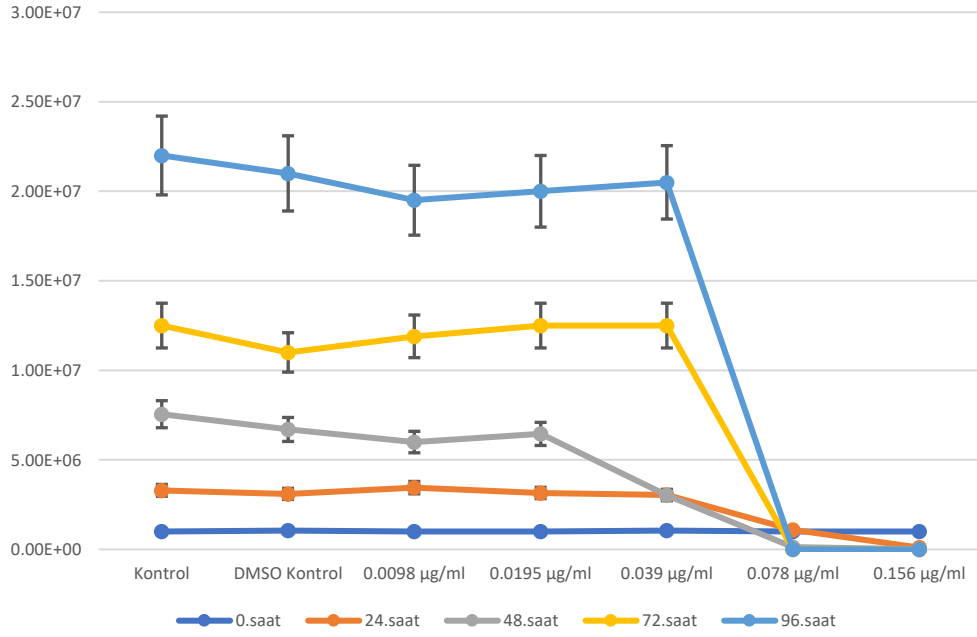
Şekil 4.1. *Lavandula angustifolia*'nın HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Çalışmada *Lavandula angustifolia* esansiyel yağının, besiyerinde homojen olarak çözünmesi için DMSO'lu sağlıklı Vero hücre kültürlerinde non toksik konsantrasyonu % 5 olarak belirlendi. Şekil 4.1' de *Lavandula angustifolia*'nın kolorektal kanseri (HCT 116) hücre hattı üzerinde antiproliferatif etkinliği ile hücre ve DMSO kontrol gruplarıyla birlikte kıyaslamalı olarak görülmektedir. Çalışmada *Lavandula angustifolia*'nın esansiyel yağının 0.312 µg /ml düzeyine kadar olan konsantrasyonlarında 72 saatlik inkübasyonda herhangi bir antiproliferatif etki tespit edilmezken inkübasyonun 96. saatinde 0.312 µg /ml'lik konsantrasyonda kontrol gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hücre canlılığında azalmanın olduğu saptanmıştır.



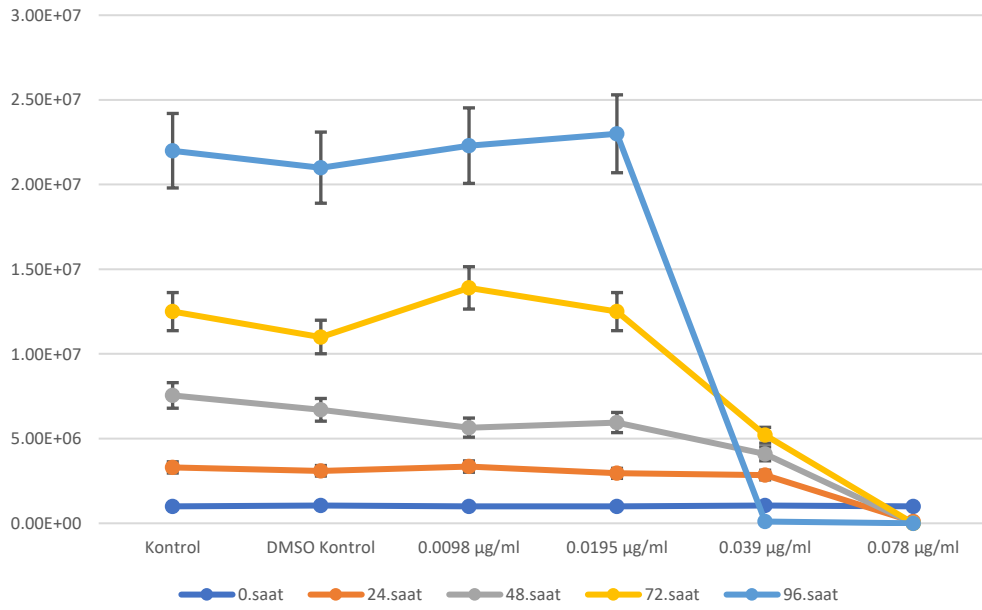
Şekil 4.2. *Thymbra spicata*'nın HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Thymbra spicata esansiyel yağının kolorektal kanser (HCT-116) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkinliğinin değerlendirildiği testlerde 0.039 µg /ml konsantrasyonda hücrelerin üremesinin tamamen durduğu tespit edilmiştir. *Thymbra spicata* esansiyel yağının bu konsantrasyonda inkübasyonun 72. saatine kadar 0.098 µg /ml – 0.0195 µg /ml konsantrasyonları arasında herhangi bir inhibitör etki yapmadığı görülmekteyken, 0.0195 µg /ml konsantrasyonunda 96. saatin sonunda antiproliferatif etkinliği belirgin olarak görülmüştür (p<0.05).



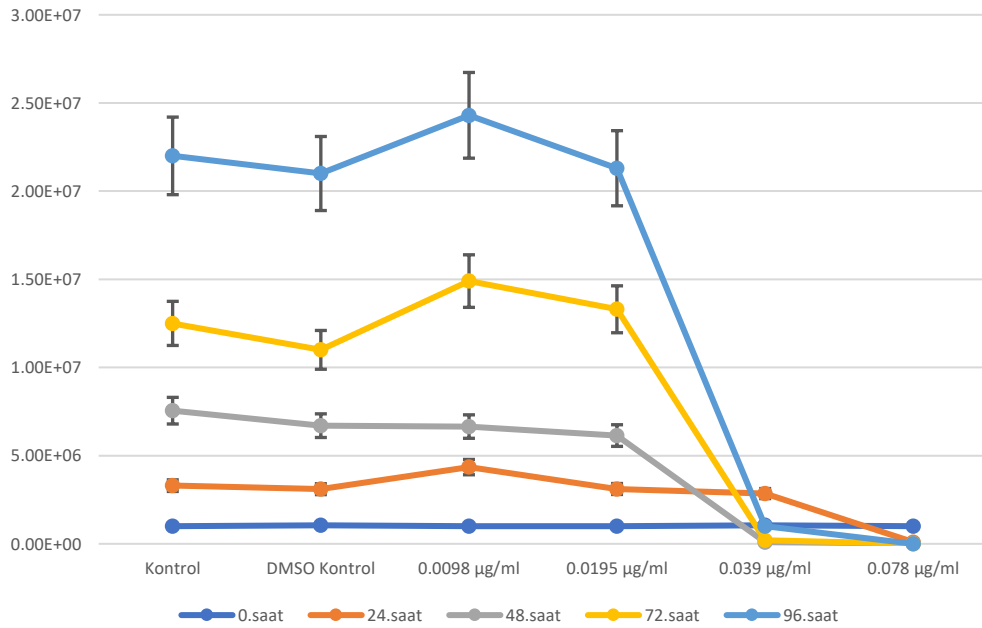
Şekil 4.3. *Myrtus communis*'in HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Myrtus communis esansiyel yağlarının ise HCT 116 kanser hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkinliğinin *Thymbra spicata*'dan daha düşük, *Lavandula angustifolia*'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. *Myrtus communis* esansiyel yağının 0.039 µg /ml'lik konsantrasyon düzeyine kadar HCT 116 kanser hücrelerinin üremesi üzerine herhangi bir antiproliferatif etkinliği görülmezken 0.078 µg /ml'lik konsantrasyonda belirgin bir antiproliferatif etkinliğin görüldüğü saptanmıştır.



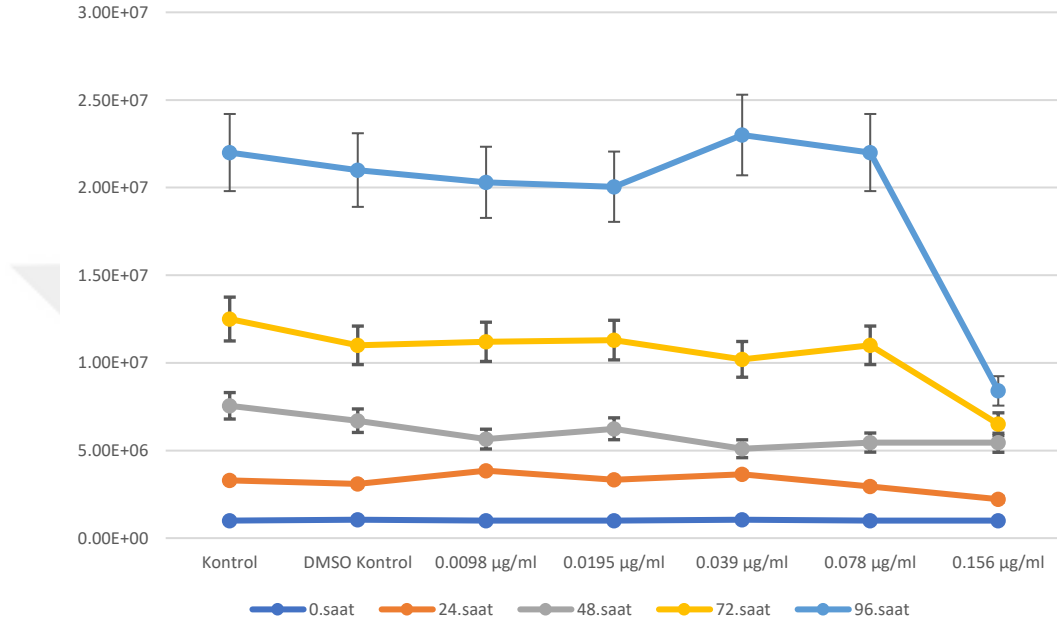
Şekil 4.4. *Rosmarinus officinalis*'in HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Rosmarinus officinalis esansiyel yağının HCT-116 hücre hattı üzerindeki hücre üremesinin değerlendirildiği şekil 4.4'ten de görüldüğü gibi hücre üremesi üzerine etki eden inhibitör konsantrasyonu 0.039 µg /ml olarak tespit edilmiştir. 0.039 µg /ml'lik konsantrasyondaki *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağı kontrol gruplarıyla kıyaslandığında hücre canlılığında anlamlı bir azalmanın olduğu görülmektedir ($p < 0.05$).



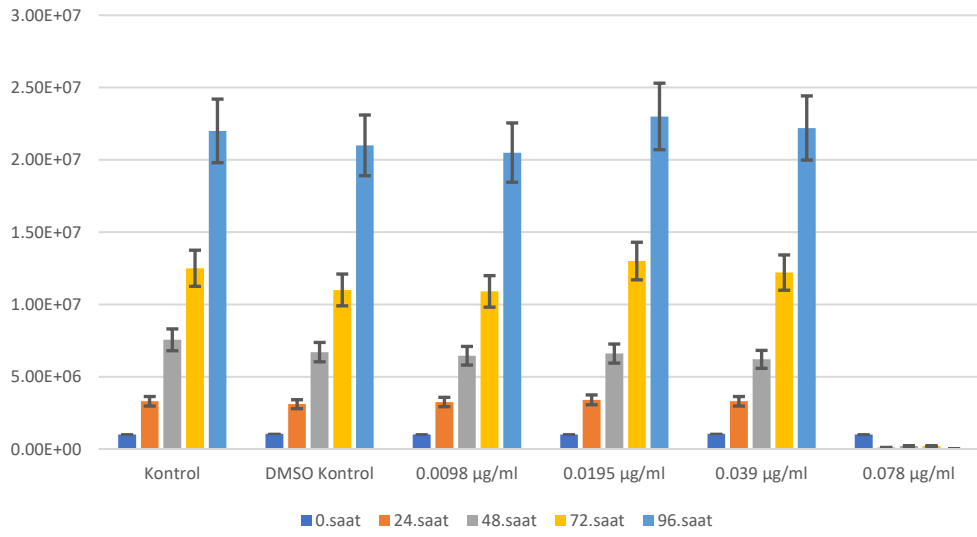
Şekil 4.5. *Laurus nobilis*'in HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Laurus nobilis esansiyel yağının HCT-116 hücre hattı üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağıyla benzer konsantrasyonlarda antiproliferatif etkinliğinin bulunduğu görülmüştür. 0.039 µg /ml'lik konsantrasyonda HCT-116 hücre hattı üzerinde önemli bir antiproliferatif etki göstermiştir.



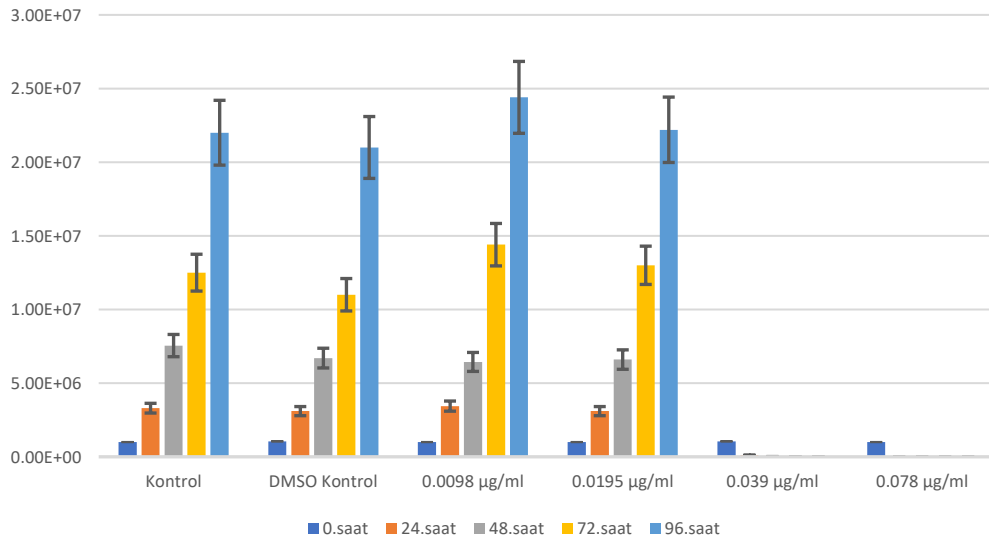
Şekil 4.6. *Hypericum perforatum*'un HCT-116 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Çalışmada kolorektal kanser (HCT-116) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkinliği en düşük esansiyel yağın *Hypericum perforatum* olduğu tespit edilmiştir. *Hypericum perforatum*'un 0.0195 konsantrasyonunda inkübasyonun 48. saatinin sonunda hücrelerde herhangi bir inhibisyon görülmezken aynı konsantrasyonlarda 72. ve 96.saatlerde hücre çoğalmasında istatistiksel olarak anlamlı azalmanın olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).



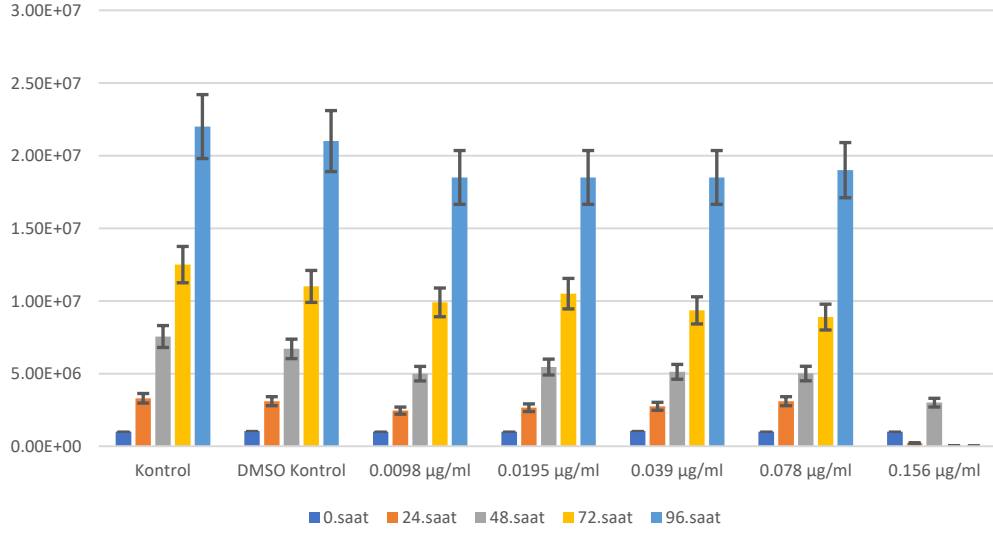
Şekil 4.7. *Lavandula angustifolia*'nın A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Çalışmada HCT-116 kanser hücre hattı dışında antiproliferatif etkinliğin araştırıldığı hücre hatlarından biri de A-549 (akciğer kanseri) hücre hattıdır. *Lavandula angustifolia* esansiyel yağının, bu hücreler üzerinde antiproliferatif etkinliğinin 4 farklı inkübasyon süresi sonunda da (24., 48., 72. ve 96. saatlerde) 0.078 µg /ml düzeyinde olduğu ve hücre canlılığında anlamlı azalmanın görüldüğu tespit edilmiştir.



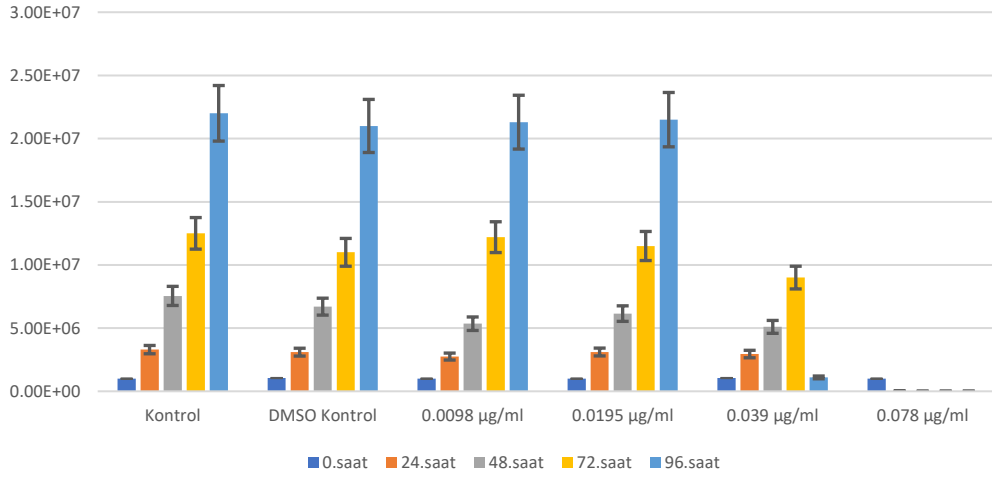
Şekil 4.8. *Thymbra spicata*'nın A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Thymbra spicata esansiyel yağının A-549 hüce hattı üzerinde *Lavandula angustifolia* esansiyel yağından daha potent olduğu tespit edilmiştir. *Thymbra spicata* esansiyel yağının, 0.039 µg /ml'lik konsanstrasyonda hücre üremesi üzerinde belirgin bir azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir (p< 0.01).



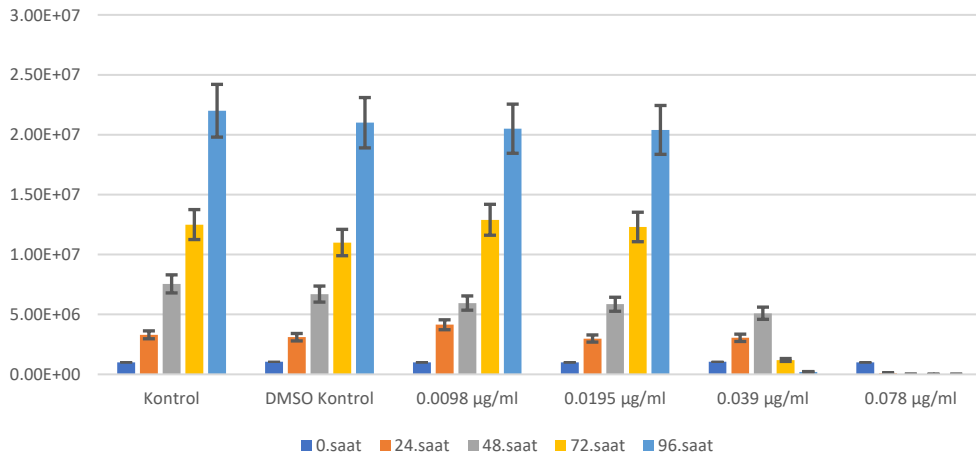
Şekil 4.9. *Myrtus communis*'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

A-549 hücre hattı üzerinde *Myrtus communis* esansiyel yağlarının antiproliferatif etkinliğinin *Thymbra spicata* ve *Lavandula angustifolia* esansiyel yağlarının etkinliğinden daha düşük düzeyde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *Myrtus communis* esansiyel yağı A-549 hücreleri 0.156 µg /ml'lik konsanstrasyonda aktivite göstermiştir.



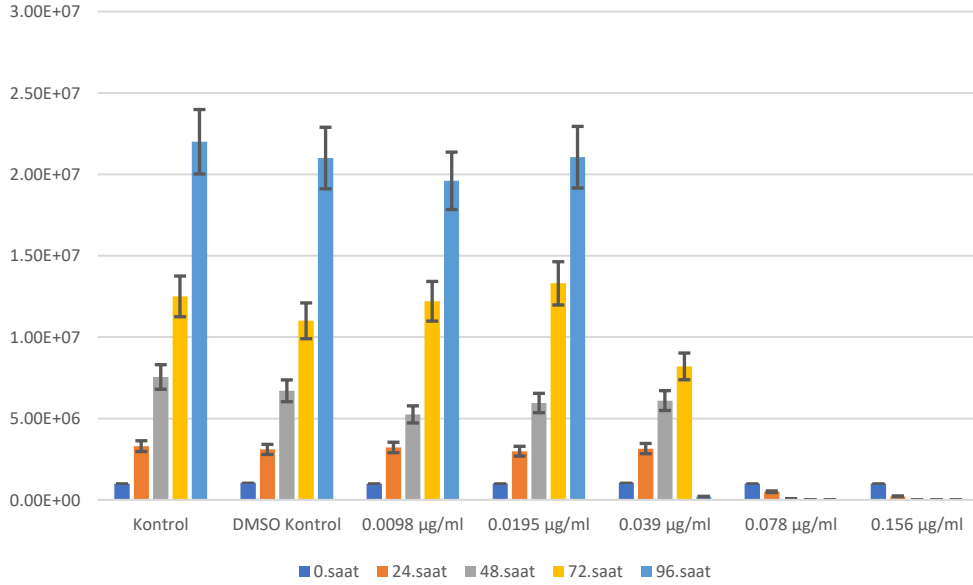
Şekil 4.10. *Rosmarinus officinalis*'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Rosmarinus officinalis'in A-549 hücreleri üzerindeki etkinliği şekil 4.10 'da görülmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağının 0.039 µg /ml'lik konsantrasyonunda ilk üç konsantrasyon periyodu sonunda (24sa -48sa -72sa) antiproliferatif etkinliği saptanmazken, kontrol grubu hücreleri ile benzer bir çoğalma gösterdiği ve 96 saatin sonunda *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağının A-549 hücre hattı üzerinde etkin bir antiproliferatif etkinlik yaptığı tespit edilmiştir ($p < 0.01$).



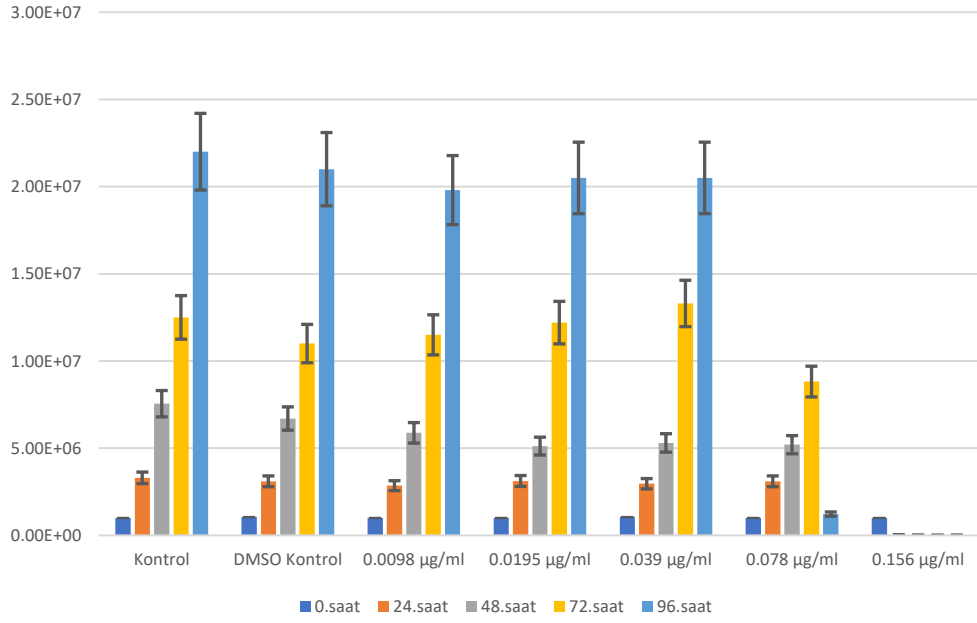
Şekil 4.11. *Laurus nobilis*'in A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Laurus nobilis esansiyel yağının A-549 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkinliği *Thymbra spicata* esansiyel yağındaki gibi oldukça güçlü olarak tespit edilmiştir. *Laurus nobilis* esansiyel yağının bu hücreler üzerindeki antiproliferatif etkinliği 0.039 µg /ml düzeyinde bulunmuş olup bu etkinlik 24. ve 48. saatlerde kontrol grubu hücreleriyle istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. 72. ve 96. saatler arasındaki fark ise istatistiksel olarak düşük bulunmuştur.



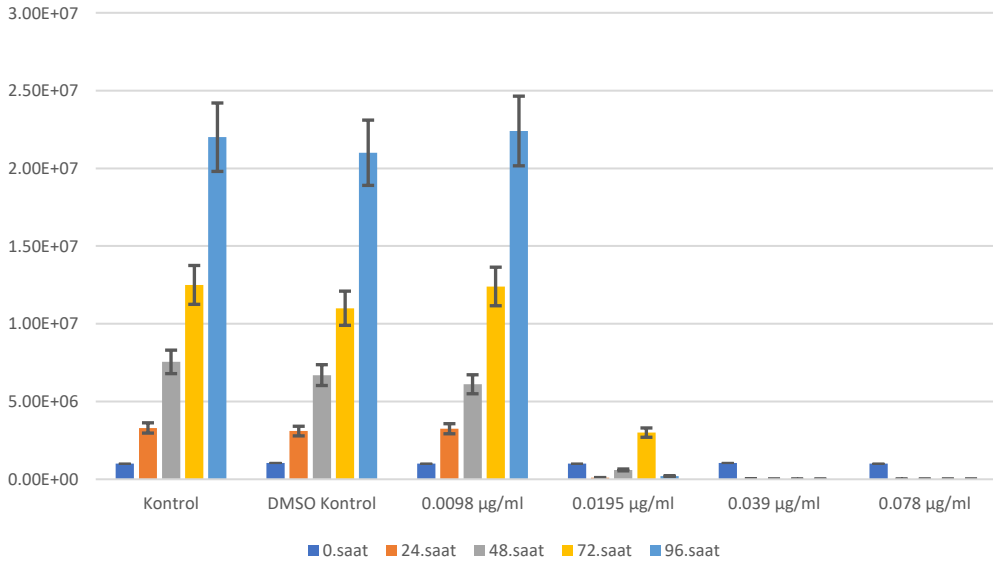
Şekil 4.12. *Hypericum perforatum*'un A-549 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Şekil 4.12'de *Hypericum perforatum*'un A-549 hücreleri üzerine de antiproliferatif etkinliği görülmektedir. *Hypericum perforatum*'un antiproliferatif etkinliğinin bu hücre hattına karşı oldukça güçlü olduğu tespit edilmiştir. *Hypericum perforatum* esansiyel yağının 0.039 µg /ml'lik konsantrasyonda 24. ve 48. saatlerde hücre canlılığında bir azalmaya yol açmadığı görülürken, 72. saatte hücre canlılığında anlamlı azalma olduğu, 96. saatte ise hücre canlılığındaki bu azalmanın oldukça keskin olarak tespit edildiği bulunmuştur.



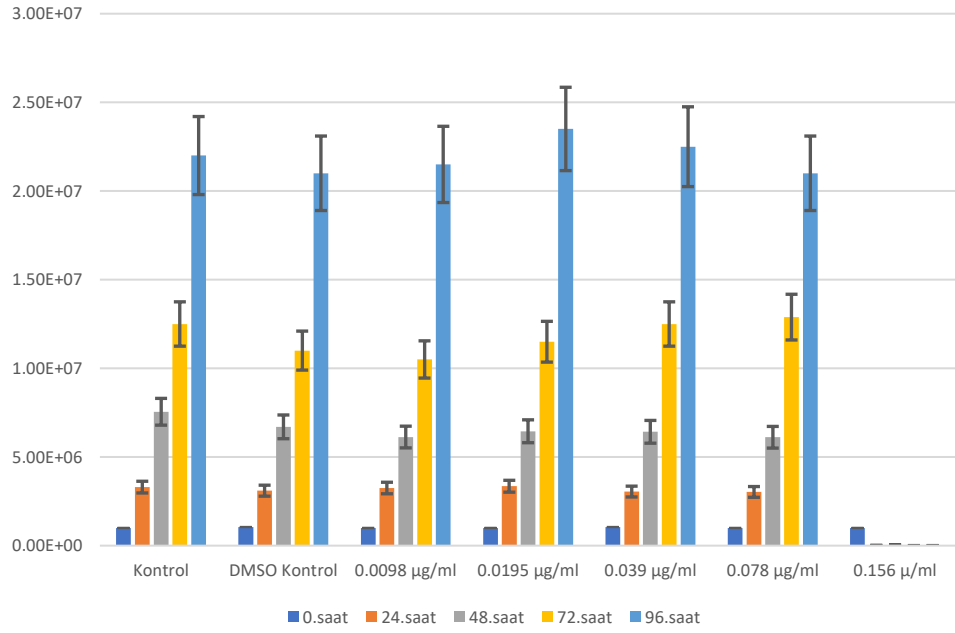
Şekil 4.13. *Lavandula angustifolia*'nın A-2058 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Şekil 4.13'te *Lavandula angustifolia* esansiyel yağının A-2058 insan malign melanom hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkinliği görölmektedir. *Lavandula angustifolia* esansiyel yağının antiproliferatif etkinliğinin 0.078 µg /ml düzeyinde özellikle 96. saat sonunda güçlü olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$).



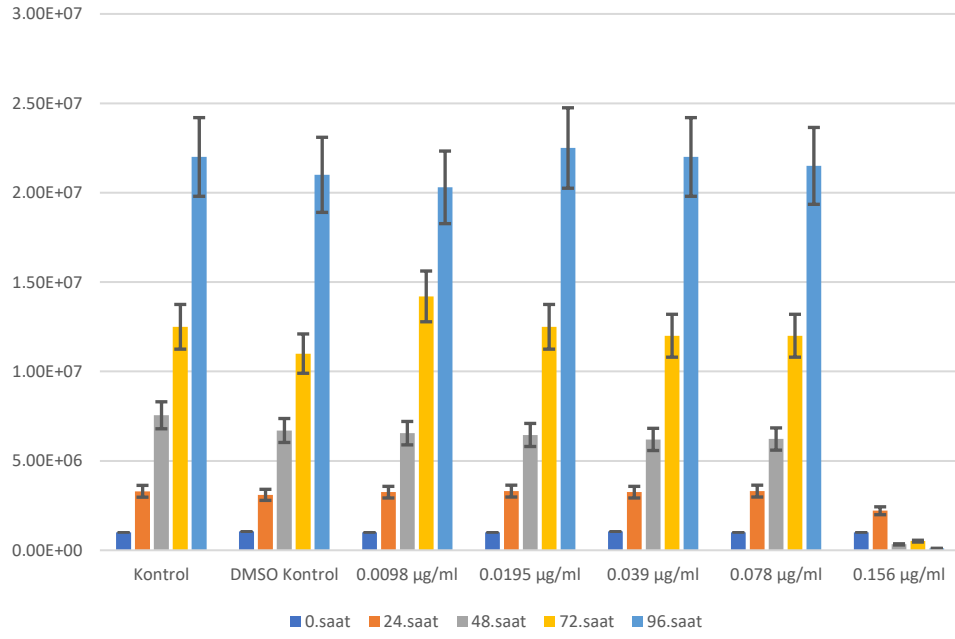
Şekil 4.14. *Thymbra spicata*'nın A-2058 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Çalışmada *Thymbra spicata* esansiyel yağının A-2058 malign melanom hücre hattı üzerinde en etkin aktivite gösteren esansiyel yağ olduğu tespit edilirken, 0.0195 µg /ml konsantrasyonda inkübasyonun 24. saatinden itibaren hücre proliferasyonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe ettiği tespit edilmiştir (p< 0.01).



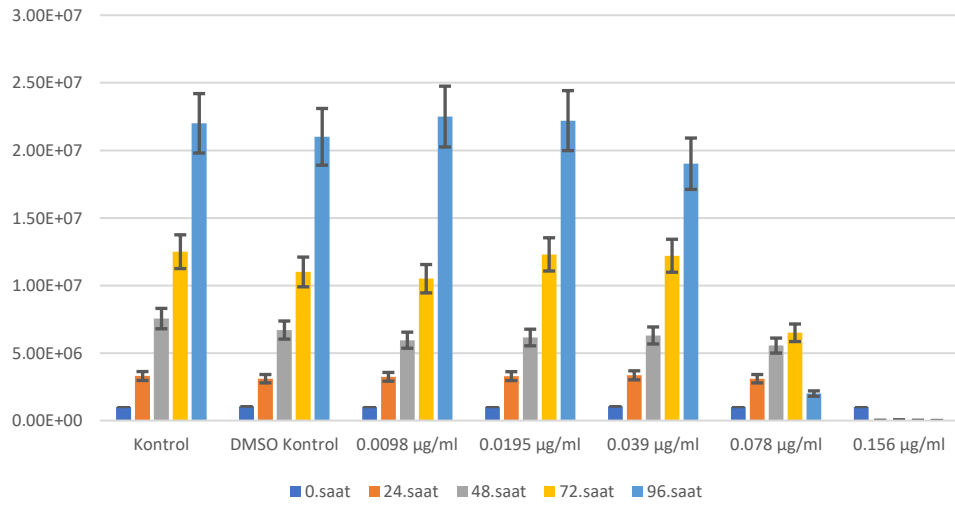
Şekil 4. 15. *Myrtus communis*'in A-2058 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Myrtus communis esansiyel yağının insan malign melanom hücre hattı üzerindeki antiproliferatif konsantrasyonun 0.0195 µg /ml olduğu tespit edilmiştir. Bu konsantrasyonda 24., 48. , 72. ve 96. saat sonunda hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır.



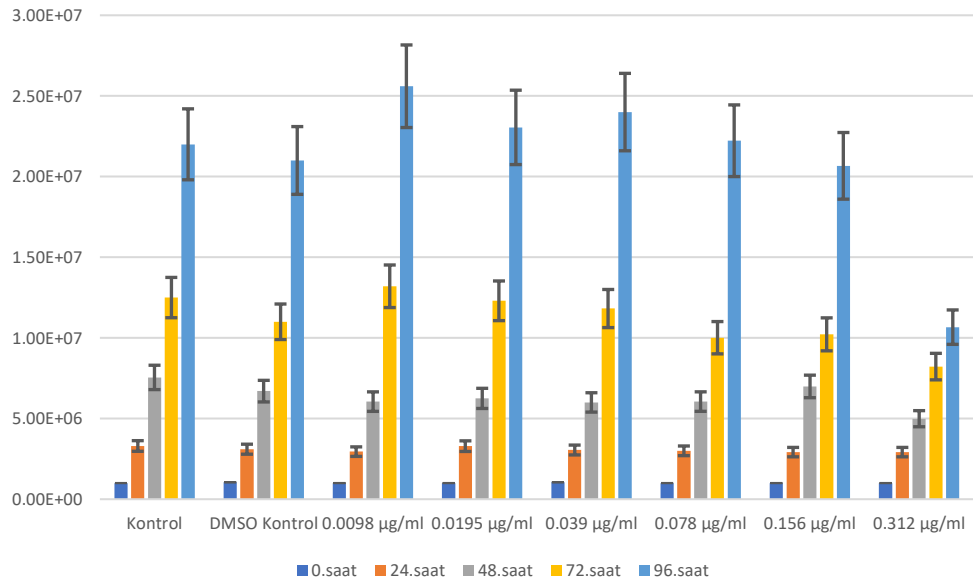
Şekil 4.16. *Rosmarinus officinalis*'in A-2058 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Rosmarinus officinalis esansiyel yağının etkinliği *Myrtus communis* esansiyel yağına oldukça benzer olarak tespit edilmiş olup, 0.0195 µg /ml'lik konsantrasyonda A-2058 malign melanom hücre hattının üremesini inhibe ettiği tespit edilmiştir.



Şekil 4 17. *Laurus nobilis*'in A-2058 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

Laurus nobilis esansiyel yağının A-2058 hücreleri üzerine de antiproliferatif etkinliği görülmektedir. *Laurus nobilis*'in etkinliğinin doz ve zamana bağlı olarak 0.078 µg /ml düzeyinde etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. *Laurus nobilis* esansiyel yağının bu hücreler üzerinde 0.078 µg /ml'lik konsantrasyonda 24. ve 48. saatte aktive göstermediği 72. ve 96. saatlerde ise belirgin olarak aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil .4. 18. *Hypericum perforatum*'un A-2058 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinliği.

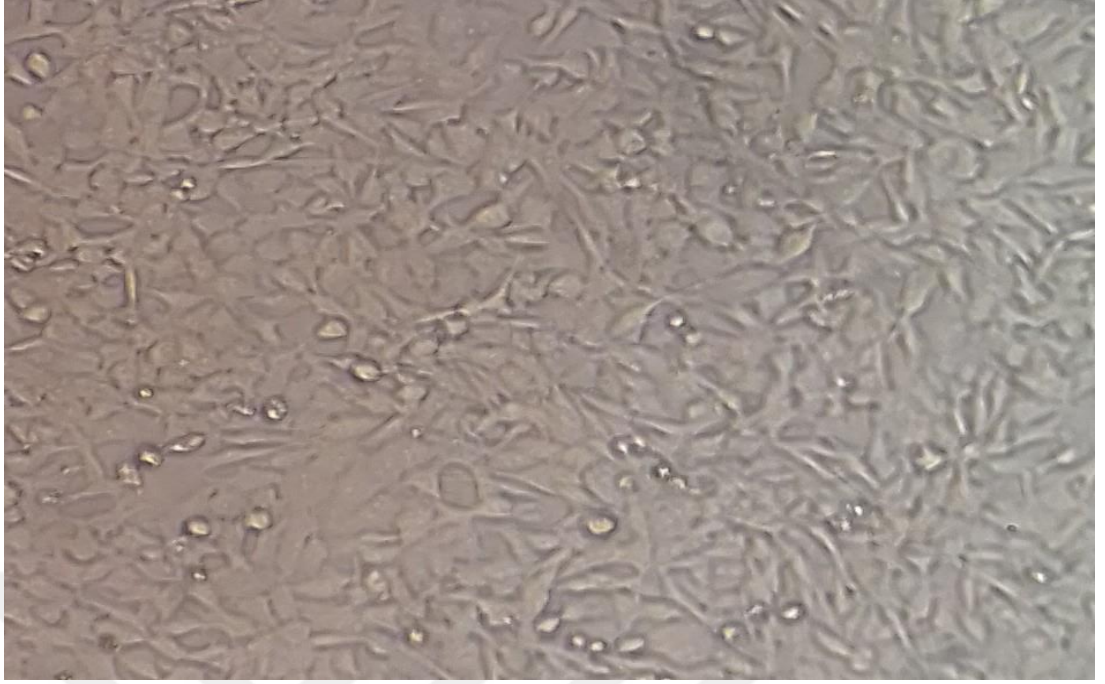
Hypericum perforatum esansiyel yağının insan malign melanom hücreler üzerindeki etkinliği, bu çalışmada kullanılan yağlar arasında en düşük olarak belirlenmiştir. *Hypericum perforatum* esansiyel yağının A-2058 hücreleri üzerinde 0.312 mg/ml'lik konsantrasyonda inkübasyonun 96. saati sonunda hücre canlılığını inhibe ettiği tespit edilmiştir.



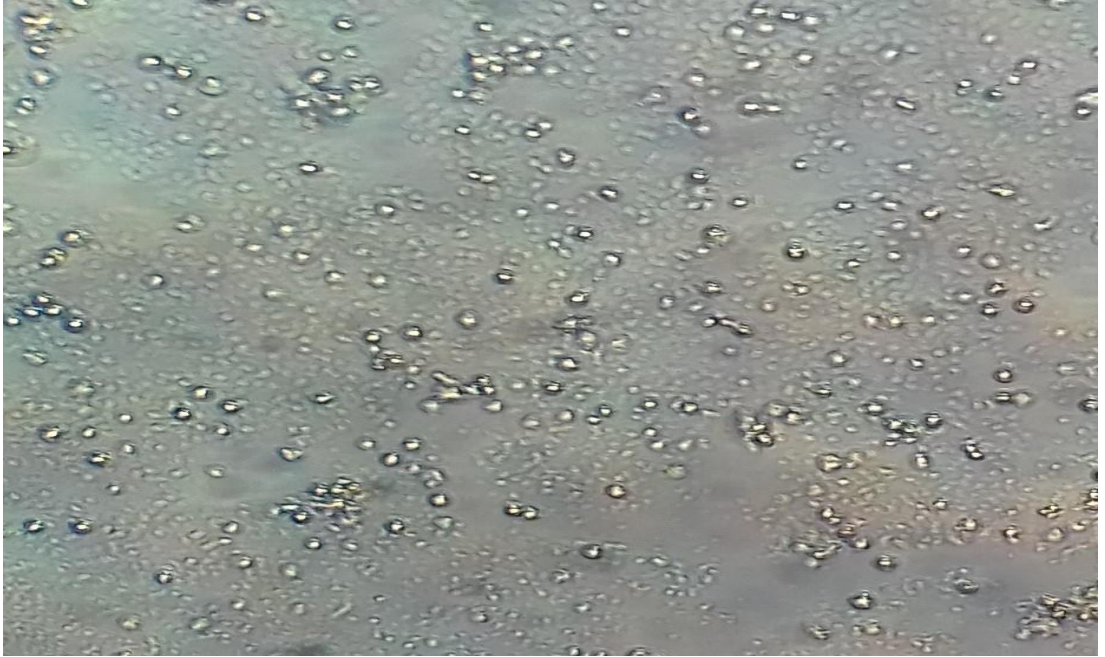
Şekil 4.19. *Hypericum perforatum*'un 0.098 µg/ml konsantrasyondaki A-549 hücreleri üzerindeki etkisi.



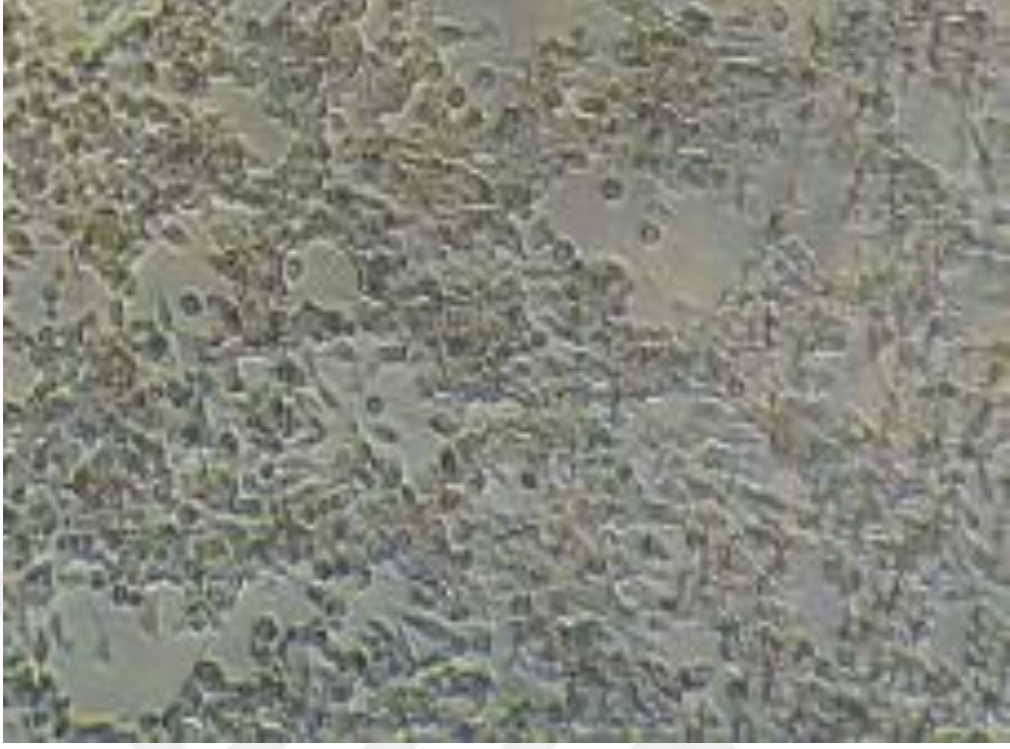
Şekil 4.20. *Thymbra spicata* 0.039 µg/ml konsantrasyonundaki A-549 hücreleri üzerindeki etkisi.



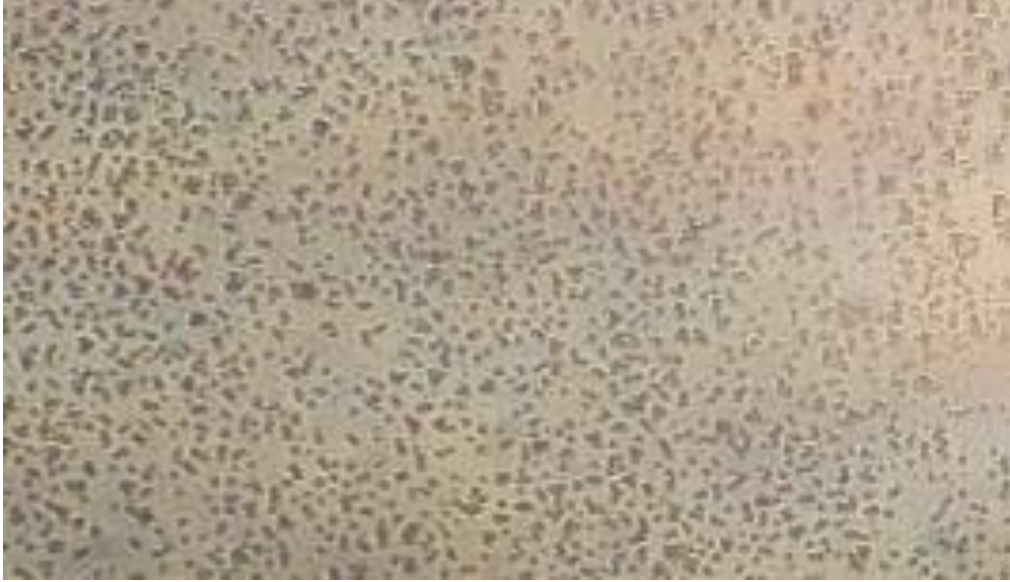
Şekil 4.21. *Laurus nobilis*'in 0.098 µg/ml konsantrasyonundada A-2058 hücreleri üzerindeki etkisi.



Şekil 4.22. *Thymbra spicata*'nın 0.0195 µg/ml konsantrasyonundaki A-2058 hücreleri üzerindeki etkisi.



Şekil 4.23. *Hypericum perforatum*'un 0.098 µg/ml konsantrasyondaki HCT-116 hücreleri üzerindeki etkisi.



Şekil 4.24. *Thymbra spicata*'nın 0.039 µg/ml konsantrasyonundaki HCT-116 Hücre Hattı üzerine etkisi.

5. TARTIŞMA

Kanser, dünyada yüksek sayıda vaka ve ölüm ile büyüyen bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu arada, gelecek yıllarda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde daha kritik bir sağlık sorunu olacağı öngörülmektedir (Siegel ve ark. 2018).

Kanser hücreleri kontrolsüz çoğalma özellikleri ve apoptozise direnç göstermeleri ile karakterize edilir. Doğal ürünler yeni potansiyel antikanserojen etkili bileşikler kapsaması açısından oldukça potansiyel kaynaklar olarak değerlendirilmektedir. Son zamanlarda antikanserojen ilaçlara karşı görülen yaygın direnç ve istenmeyen yan etkilerinin ortadan kaldırılması hususunda bu problemlerin aşılabilmesi için bitkisel esansiyel yağların potansiyeline odaklanıldığı bildirilmektedir (Valiyari ve ark. 2012).

Kansere yönelik mevcut terapötik yaklaşımlar, çoğu zaman daha etkili ve daha az toksik ilaç araştırmaları kaynaklı olmuştur. Tedavide görülen ilaç direnci, önemli yan etkiler ve yüksek maliyet de yeni ilaç araştırmalarında önemli diğer hususlardır. Bitkisel doğal ürünler her zaman terapötikler için çekici bir kaynak olmuştur. Doğal ürünlerin kemoterapinin sınırlarını aşması için çeşitli örnekler vardır. Buna göre, vincristine, vinblastin, kolşisin, taksol, paklitaksel gibi klinikte halen kullanılan birçok bitkisel orjinli antikanserojen ilaç bulunmaktadır (Turrini ve ark.2018).

Bitkiler yüzyıllar boyunca tıpta çeşitli amaçlar için yaygın olarak kullanılmıştır. Bazı bitki ekstraksiyonlarının farklı hastalık türlerinde ilaç olarak kabul edilebilecek ve ilaç olarak geliştirilme potansiyeline sahip olabileceği bildirilmiştir (Wamidh ve ark. 2010, Manosroi ve ark. 2006).

Yapılan araştırmalara göre yaklaşık beş milyar insanın hala temel sağlık sorunlarının çözümünü bitkisel kaynaklı doğal ürünlere dayalı olarak çözdüğü

veya çözmeye çalıştığı bildirilmektedir (Cavaliere, 2009). Bu tür doğal ürünler özellikle hastalığın önlenmesi veya belirli hastalıklar için riskin etkilerinin azaltılması düşüncesiyle alınmaktadır (Wargovich ve ark. 2001). Çalışmalarda bu bileşiklerin en az 12.000'den fazlasının izole edildiği bu rakamın ise toplam bileşenlerin %10'undan az olduğu tahmin edilmektedir. Bitkisel fitokimyasalların çoğunun insan sağlığı üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Tıbbi bitkilerin ilaç ilaç üretimine ve dünya çapındaki öncül yeni ilaçlar için oldukça önemli kaynaklar olduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark. 2012).

Günümüzde bitkilerden izole edilen ve modern tıpta yaygın olarak kullanılan bileşiklerin yaklaşık yüzde 80'inin terapötik kullanımlarının ve derive edildiği bitkilerin geleneksel kullanımı arasında bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (Fabricant ve ark. 2001). Kanser araştırmalarında bitkisel tedavinin en yararlı özelliği kemoterapik ilaçların veya mevcut tedavi yöntemlerinin yan etkilerini azaltmaktır (Rezaei-Tavirani ve ark. 2013). Son zamanlarda kanser karşı aktif madde araştırmalarında bitkilere büyük bir ilginin olduğu görülmektedir (Valiyari ve ark. 2012, Allchin ve ark. 2012).

Bazı tıbbi bitkiler üzerinde özellikle antitümöral aktivitenin çalışıldığı birçok çalışmaya rastlanabilir. Bu bitkilerin ekstraksiyonlarının veya esansiyel yağlarının tümör hücrelerinin çoğalmasını azaltabildiği veya başka bir deyişle tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Kötü huylu hastalıkların tedavisi için kesin bir tedavi olmadığı için (Moghbeli Moghbeli ve ark. 2013) tedavileri için farklı kaynakların taranması öne çıkmaktadır (Chen ve ark. 2006).

Esansiyel yağlar bitkilerin korunmasında kilit rol oynayan sekonder metabolitler olup, yapısında polifenoller, terpenler ve çeşitli kimyasal bileşenler bulunmaktadır. Esansiyel yağlar antimikrobiyal etki gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olup uzun yıllardan beri çok çeşitli insan hastalıklarını tedavi etmek için kullanıldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kanser hücre hatlarında hücrelerin üremesinin inhibisyonu ve seçici sitotoksikite sağlayan esansiyel yağların majör ve minör bileşenleri arasında sinerjik ve antagonistik

aktiviteye odaklanan çok sayıda umut verici çalışmalar mevcuttur. Esansiyel yağların kanser hücrelerini spesifik olarak hedef alabildiği ve kanser hastasına tatbik edildiğinde proimmün fonksiyonları aktive edebileceğinin gösterildiği çalışmalara bulunmaktadır. Paklitaksel ve docetaksel dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan kemoterapik ilaçların etkinliğinin çeşitli esansiyel yağ kombinasyonlarıyla arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Brunáková ve ark. 2015).

Tıbbi değeri olan bitkiler arasında, *R. officinalis* tedavi potansiyelleri bakımından oldukça önemli tıbbi bitkiler arasında gösterilmektedir. *R. officinalis* L. esansiyel yağlarının biyolojik aktif bileşenlerinin antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özelliklere sahiptir. Esansiyel yağlarının soğuk algınlığı, ateş, öksürük, astım, sinüzit ve romatizma tedavisinde ve ayrıca yara iyileşmesi sürecini hızlandırmakta uzun zamandır kullanıldığı bilinmektedir (European Pharmacopeia, 2002).

Rosmarinus officinalis esansiyel yağlarının antioksidan, anti-inflamatuar, antidiyabetik ve antikanser özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. *Rosmarinus officinalis*'in yüksek konsantrasyonlarda karnosik asit ve rosmarinik asit içeren birçok polifenoller içerdiği bildirilmiştir (Dilas ve ark. 2012).

Rosmarinus officinalis esansiyel yağlarının CaCo-2 (kolorektal kanser hücre hattı) hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda antikanserojen etkilerinin olduğu bildirilmiştir. İlgili çalışmada esansiyel yağların 30 µg/ml konsantrasyonda 24 saat inkübasyon sonunda antiproliferatif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Slamenova ve ark. 2002). Bir başka çalışmada ise benzer şekilde yine kolorektal kanser hücreleri üzerinde farklı bir hücre hattı (SW480 hücre hattı)'nda *Rosmarinus officinalis*'in antikanserojen etkili olduğu gösterilmiştir (Yi ve ark. 2011, González-Vallinas ve ark. 2013). Benzer şekilde 2015 yılında yapılan bir başka çalışmada da *Rosmarinus officinalis* esansiyel yağlarının iki farklı kolorektal kanser hücre hattında hücrelerin replikasyonunu doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Borras ve ark. 2015).

Rosmarinus officinalis'in yapılan çalışmalarda antioksidan, antimikrobiyal, antikanser, antidiyabetik, antidepresan, antienflamatuar ve antiobezite gibi çok çeşitli terapötik aktiviteleri sahip olduğu bildirilmiştir. Bitkinin esansiyel yağlarının önemli aktif bileşenler ihtiva ettiği bildirilmiştir. Sentetik ajanlarla karşılaştırıldığında *Rosmarinus officinalis*'in toksisite ve yan etkilerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Faixova ve ark. 2008).

Rosmarinus officinalis'in doğal bir gıda koruyucu ve terapötik ajan olarak birçok hastalığın tedavisinde kullanılabildiği bildirilmiştir. Bitkinin esansiyel yağlarının kimyasal bileşiminde güçlü antioksidan aktiviteye sahip bileşenlerin olduğu da bildirilmiştir. Sahip olduğu biyolojik özelliklerinin çoğunun bu antioksidan bileşenlerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu özellikle *Rosmarinus officinalis*'in anti antikanserojen etki mekanizmaları için de geçerlidir, çünkü oksidatif stres kanserde ciddi bir komplikasyondur.

Rosmarinus officinalis esansiyel yağları karnosik asit, karnosol ve rosemarinik asit gibi fenolik bileşikler içermekte olup bu bileşenler antioksidan aktiviteden sorumlu biyolojik olarak aktif bileşiklerdir (Jordán ve ark. 2013, Yesil ve ark. 2007).

R. officinalis'in çeşitli insan kanser hücresi hatları üzerinde yapılan çalışmalarda önemli anti-proliferatif aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Esansiyel yağ komponentlerinden olan karnosik asit, karnosol ve rosemarinik asit gibi ana bileşiklerin, nitrik oksit üretimi yoluyla kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği düşünülmektedir. Karnosik asidin apoptozisin en güçlü tetikleyicilerinden olduğu da bildirilmiştir (Dilas ve ark. 2012, Chifiriuc ve ark 2012, Kontogianni ve ark. 2013).

R. officinalis esansiyel yapılarının kanserojen maddelerin epidermal DNA'ya bağlanmasını inhibe ederek farelerde cilt tümörü oluşumunu önlediği çok eski yıllarda yapılan çalışmada gösterilmiştir (Huang ve ark. 1994). Aynı çalışmada bu antikanserojen etkinin bitkinin esansiyel yağlarının antioksidan

aktivitesinden kaynaklanabileceği de düşünülmüştür (Gachkar ve ark. 2007, Tavassoli ve ark. 2011).

Oksidatif stres özellikle kanser gibi birçok patolojik mekanizmada önemli rol oynamaktadır. Esansiyel yağlar biyolojik özellikleri, özellikle antikanser, anti-nosiseptif, antiviral ve antioksidan olarak bilinir.

Modern tedavilerin geri dönüşü olmayan etkileri ve artan ilaç direnci, ölümcül ve bulaşıcı hastalıklara karşı bitkisel ilaç tedavisi için şifalı bitkilere olan güveni artırmıştır. Clusiaceae familyasından *Hypericum perforatum* depresyon, mental hastalıklar, yara tedavisi, peptik ülser, sıtma, gut ve artrit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkinin esansiyel yağlarının çeşitli bileşiklerinin sakinleştirici, idrar söktürücü ve balgam söktürücü etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Hypericines, hyperforins gibi önemli aktif bileşikleriyle bilinen *H. perforatum*, hem insanlarda hem de hayvanlarda antidepresan özellikleri açısından çalışılmaktadır. Ayrıca, bitkinin çeşitli ekstrelerinin solunum yolu hastalıkları, dizanteri, barsak protozonları ve sarılık tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir.

H. perforatum esansiyel yağlarının çeşitli hastalıkların tedavisinde bitkisel bir drog olarak kullanılması eski Yunanlılar zamanına kadar uzanmaktadır. Bitkinin eski çağlardan beri anksiyete, çeşitli infeksiyonların ve yaraların tedavisinde popüler bir tedavi seçeneği olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Wagner ve ark. 1994, Zdunek ve ark. 1992, Erdelmeier ve ark. 1998).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *H. perforatum* esansiyel yağlarının kanser, bakteriyel ve viral hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğine dair raporlar mevcuttur. Bitkinin HIV'a karşı antiviral etkinliğe sahip olabileceği bildirilmiştir. *Hypericum perforatum* bitkisinde hiperforin ve adhyperforin (floroglukinoller), hiperisin ve psödohiperisin (naftodiantronlar), flavonoidler, ksanfonlar, oligomerik prosiyanidinler ve amino asitler gibi bazı biyolojik olarak aktif bileşenler bulunduğu bildirilmiştir (Nahrstedt ve ark. 1997).

Hypericum perforatum esansiyel yağının çalışmamızda kullanılan HCT-116 ve A-2058 hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkisinin diğer yağlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu fakat A-549 hücre hattı üzerinde 0.039 µg/ml'lik konsantrasyonda 72. saatte hücre canlılığında anlamlı azalma olduğu, 96. saatte ise hücre canlılığındaki bu azalmanın oldukça keskin olarak tespit edildiği bulunmuştur.

H. perforatum ekstreleri binlerce yıldır kesik, sıyrıklar ve diğer tip yaraların tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Enflamasyonu azaltmada faydalı olduğu bildirilmiş ve antibakteriyel aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hiperisinin zarflı virusların yaşam döngülerinin farklı noktalarında hücre zarları ile kaynaşmalarını inaktive ederek viral inhibiyon sağladığı bildirilmiştir (Lenard ve ark. 1993).

Ayrıca, hepatit B ve HIV gibi reverse transkripsiyon gerektiren virusların in-vitro olarak hiperisin tarafından inhibe edildiği de gösterilmiştir (Thiede ve ark. 1994). Bir çalışmada ise hepatit C'ye karşı hiperisinin aktivite göstermediği de bildirilmiştir. (Jacobson ve ark. 2001).

H. perforatum esansiyel yağlarının komponentlerinden olan hiperforin ve hiperisin de antikanser özelliklerinin olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Hiperforinin *in-vitro* olarak tümör hücresi replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Schempp ve ark. 2002).

Çalışmalarda hiperforinin polifenolik prosiyanidin B2 ile birlikte, K562 ve U937 hücrelerinde, beyin glioblastoma hücrelerinde, LN229 ve normal insan astrositlerinde etkili bir şekilde tümör hücrelerinin replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Hostanska ve ark. 2003). Ayrıca hiperisinin glioma, nöroblastom, adenom, mezotelyoma, melanom, karsinom, sarkom ve lösemilerin de dahil olduğu çeşitli neoplastik dokulardan türetilen hücrelerin çoğalmalarını da inhibe ettiği bildirilmiştir (Fox ve ark. 1999).

Son yıllarda, hiperisin geniş farmakolojik spektrumu nedeniyle oldukça çok üzerinde çalışılan komponentlerden bir olmuştur. Antidepresan ve antiviral etkisi yanında hiperisin çeşitli onkolojik hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli deneysel çalışmalarda hiperisinin potansiyel bir antimetastatik ve antianjiyogenik ajan olarak işlev görebilir. Ayrıca, bazı kemoterapötiklerin sitotoksitesinin hiperisin aracılı zayıflaması yaptığı bildirilmiştir. Hiperisin çeşitli tıbbi yaklaşımlarda uygulanabilen bir biyoaktif bileşiktir (Koşuth ve ark. 2009, Urbanova ve ark. 2006, Brunakova ve ark. 2015).

Bununla birlikte bazı klinik çalışmalarda yüksek doz hiperisin uygulamasının viral enfeksiyonlu hastalarda herhangi bir antiviral aktivite göstermeden cilt reaksiyonlarını indükleyebildiği gösterilmiştir (Gulick ve ark. 1999, Jacobson ve ark. 2001). *H. perforatum* ekstrelerinin yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanıldığı bildirilse de, literatürde antispazmodik, sakinleştirici, antiseptik ve antidepresif etkilerin yanı sıra yara iyileştirici etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (Peşin ve ark. 2010, Di Paolave ark. 2007, Paterniti ve ark. 2010). Günümüzde geleneksel tıpta, yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

H. perforatum hem araştırmacıların hem de ilaç endüstrisinin ilgisini çeken biyolojik olarak çeşitli aktif bileşenler için önemli bir rezervuarıdır. Hafif ve orta dereceli depresyon tedavisinde *H. perforatum* ekstrelerinin klinik etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (Lecrubier ve ark. 2002, Butterweck, 2003) Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada *H. perforatum*'un antiviral (Schinazi ve ark 1990), antikanser (Agostinis ve ve ark. 2002), nöroprotektif (Silva ve ark. 2004), antioksidan (Silva ve ark. 2005) ve yara iyileştirmenin de dahil olduğu birçok önemli farmasötik özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Yadollah-Damavandi ve ark. 2015). İnsanları ve hayvanları *H. perforatum* ekstreleriyle tedavi etmenin ciddi herhangi bir yan etkisinin olmması sebebiyle bu bitkinin tıpta birçok amaç için kullanımının oldukça yaygınlaştığı görülmektedir (Trautmann-Sponsel ve ark. 2004).

Hypericum ekstrelerinin asetilkolinesteraz üzerindeki inhibe edici aktivitesinin Alzheimer hastaları için potansiyel olarak faydalı etkilerinin olduğu

bildirilmiştir (Kladar ve ark. 2015, Altun ve ark. 2013). Alzheimer hastalığı yaygın olarak depresyonla ilişkilendirildiğinden Hypericum dayalı preparatların bu hastalık için önemli terapötik değerlere sahip olabileceği bildirilmektedir

Kanser, dünya çapında en sık ölüm nedenlerinden biri olup, prognozunun 2030 yılına kadar %70'e kadar yükselebileceği hesaplanmaktadır (Ferlay ve ark. 2012). Şimdiye kadar mevcut kemoterapi ve radyasyon tedavisinin tatmin edici sonuçlarının olmaması sebebiyle özellikle doğal kaynaklı yeni anti-kanser ilaç araştırma çalışmalarına hız verilmiş ve daha önemli hale gelmiştir (Cragg ve ark. 2005).

Geleneksel tıpta kullanılan doğal ürünlerin antiproliferatif etkileri ile bu bileşiklerin antineoplastik ilaçların kombine uygulanması son yıllarda bilim adamlarının dikkatlerinin odaklandığı bir konudur. Bu tür tedavinin olası yararları arasında konvansiyonel antikanserojen ilaçların dozlarının düşürülmesi ve bunun sonucu olarak antineoplastik ilaçların sağlıklı hücreler üzerindeki toksisitesinin azaltılması oldukça önemlidir. Ayrıca, böyle kombinasyonların kanser hücrelerine karşı daha yüksek seçici sitotoksikite hedeflenmektedir. Bitkisel kökenli biyolojik aktif bileşiklerin gen ekspresyonları üzerindeki etkilerinin belirlenmesi aktivite çalışmalarında önemli yere sahiptir (Kong ve ark. 2012).

H. perforatum esansiyel yağlarının insan malign melanom hücre hattında (A-375 cell line) hücrelerin üremesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Menichini ve ark. 2013).

Melanoma tedavisinde güçlü yeni antioksidan stratejilerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Serbest radikaller dokularda aerobik metabolizma ve enflamatuvar yanıt dahil olmak üzere normal fizyolojik işlemlerle üretilmekteyse de üretim arttıkça ve antioksidan savunma mekanizmaları aşırı yüklendiğinde hücre hasarına neden olabilmektedir (Sander ve ark. 2004).

Laurus nobilis esansiyel yağları iyi tolere edilen ve antimikrobiyal potansiyeli oldukça yüksek yüksek bir bitkidir (Damiani ve ark. 2014, Porrini ve

ark. 2011). Bitkinin yüksek oranda biyoaktif bileşik ihtiva ettiği, bu bileşiklerin antimikrobiyal antioksidan özelliklerinin bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Damiani ve ark. 2014, Muniz-Marquez ve ark. 2014, Dai ve Mumper 2010).

Uzun yıllardır, dünyanın her yerindeki hastalıkları tedavi etmek için çeşitli tıbbi bitkiler kullanılmıştır. Türkiye, coğrafi konumu, iklimi ve yaklaşık 10.000 doğal bitki türünün varlığı nedeniyle önemli bir uluslararası floristik bir merkezdir. Dünya sağlık örgütünün farmakopeleri temel alan bir araştırmasına göre yaklaşık 100 ülkeden 20.000'den fazla tıbbi bitki üzerinde bilimsel araştırmaların devam ettiği bildirilmektedir Jain ve ark. 2010).

Laurus nobilis Hatay bölgesi endemik tıbbi bitkilerden bir diğeridir. Bitkinin esansiyel yağlarının ana bileşeninin 1,8-cineole olduğu bildirilmiştir. Özellikle *Laurus nobilis* yapraklarının önemli farmakolojik etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda *Laurus nobilisi*'in esansiyel yağlarının önemli antimikrobiyel etkinliğe sahip olduğu bildirilirken, (Dadalioglu ve ark. 2004) birtakım başka çalışmalarda da bitkinin yapraklarının dikkate değer nitelikte antioksidan etkinlik dergilediği bildirilmiştir (Politeo ve ark. 2007).

Başka bir çalışmada ise *Laurus nobilis*'in meyve ve yaprak ekstratlarının konsruktif etkili olduğu ve çeşitli nörolojik, dermatolojik ve ürolojik hastalıkların tedavisi için faydalı olduğu bildirilmiştir (Georgiev ve ark. 2006). Başka bir çalışmada ise esansiyel yağların önemli derecede antimikrobiyal, antioksidan gibi farmakolojik özellikleri sahip olduğu bildirilmiştir. Zengin farmakolojik aktivitelerinden dolayı *Laurus nobilis* yaprak esansiyel yağlarının kozmetikte geniş kullanım alanı bulduğu ve tıpta ise önemli bir antioksidan etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bitkinin esansiyel yağları ile yapılan çalışmalarda esansiyel yağların antiseptik, antienflamatuar, spazmolitik, yatıştırıcı, analjezik ve anestezik özellikler dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip çeşitli bileşenlerin oluştuğu bildirilmiştir (Fernandez ve ark. 2016, Ekren ve ark. 2013).

Tıbbi bitkiler, Antik Mısır, Hindistan, Çin ve Arap dünyasında binlerce yıldır kanseri tedavi etmek için kullanılmıştır. Dünya çapında kanser tedavisinde 3000'den fazla bitkisel türün kullanıldığı bildirilmektedir (Koehn ve ark. 2005). Bitki kaynaklı antikanser ajanlar sentetik bileşiklere kıyasla "biyolojik olarak dost" moleküller olarak nitelendirilmektedir. Şu anda bitki kaynaklı ajanların dört ana yapısal sınıfı, epipodofilotoksin liganları, taksan diterpenoidleri, vinca alkaloidleri ve camptothecin kinolin alkaloid türevleri tıpta tek kimyasal varlık bileşikleri olarak kullanılmaktadır. *Laurus nobilis*'in birçok tıbbi bitkide de bulunan iki doğal seskiterpen; costunolide (CE) ve dehidrokostuslakton (DE) olduğu bildirilmiştir. Lösemiler (Butturini ve ark. 2011), karaciğer kanseri (Liu ve ark. 2011), meme kanseri (Pitchai ve ark. 2014), yumurtalık kanseri (Choi ve ark. 2009), prostat kanseri ve mesane kanseri gibi çeşitli kanser türleri için potansiyel anti-kanser aktiviteleri nedeniyle araştırmacıların yoğun ilgi göstermesine neden olmuştur. Bununla birlikte, CE ve DE'nin antikanser aktivitelerinin moleküler mekanizması henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır.

Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada costunolide ve dehidrokostuslakton'nun anti-kanserojen etkinliklerinin çeşitli yollarla, özellikle de hücre proliferasyonunun inhibisyonu, apoptozisin indüksiyonu, metastaz ve invazyonun inhibisyonuyla gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşenlerin çoklu ilaç direncin ortadan kalkmasında rol oynadığı ve anjiyogenezin inhibisyonu yoluyla antikanserojen etkinliklerinin bulunduğu bildirilmiştir(Butturini ve ark. 2011)

Literatür *Mentha piperita* ile ilgili çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. *Mentha piperita*'nın önemli farmakolojik etkinliklerinin olduğu bildirilmiştir. *Mentha piperita* esansiyel yağlarının %99.9'unu yirmi üç farklı komponenttin oluşturduğu bildirilmiştir. Tanımlanan temel bileşikler arasında; 1,8 cineole (%459, bornilen (%17), linalool (%8) ve sabinen (%7.) olduğu bildirilmiştir. Başlıca bileşenleri arasında ise %89'unu Carvone (%51), Limonen (%36) ve β -Pinen (%1.7)'in olduğu tespit edilmiştir.

Geleneksel tıpta *Laurus nobilis*'in antiseptik olarak kullanıldığı bunun yanında antikanser, antispazmodik, antimutajenik aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, sindirim sistemi rahatsızlıklarında da faydalı olduğu bildirilmiştir. *Laurus nobilis*'in eski yıllardan beri çeşitli virüslere karşı antiviral ve bazı tür bakterilere karşı da antibakteriyel etkinliğinin olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında antispazmodik ve antioksidan aktiviteye de sahip olduğu tespit edilmiştir (Bilimoria ve ark. 1992, Demirbag ve ark. 1995).

Bitkinin meyvelerinin yaygın olarak sabun yapımında kullanıldığı da bilinmektedir Geleneksel tıpta romatizmaya karşı ve dermatitte, epigastrik şişkinlik, sindirim sistemi rahatsızlıkları, erütasyon ve şişkinlik gibi gastrointestinal problemlerde kullanıldığı bildirilmiştir. Türk halk tıbbında ise anti-hemoroid, anti-romatizmal, idrar söktürücü yılan ısırıklarında panzehir olarak ve mide ağrısı tedavisinde kullanıldığı da bildirilmiştir. Son zamanlarda diyabete karşı ve migren tedavisi için de etkili olduğu saptanmıştır.

Laurus nobilis'in esansiyel yağlarının fare ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda analjezik ve anti-enflamatuvar etkileri bildirilmiştir(Sayyah M ve ark.2003) Ayrıca *L. nobilis*'in esansiyel yağlarının in-vitro koşullarda SARS-CoV ve HSV-1 replikasyonunu inhibe edici özellikler sergilediği de gösterilmiştir. Bitkinin önemli bileşenleri arasında; beta-okimen, 1, 8-sineol, alfa-pinen ve beta-pinen varlığı gösterilmiştir (Loizzo ve ark. 2008)

Bu çalışmada esansiyel yağlardan lavantanın (*Lavandula angustifolia* bitkisi esansiyel yağ komponentleri ve bu komponentlerin farmakolojik özellikleri ile dikkatleri çekmektedir. Bitkinin esansiyel yağlarının antikanserojen ve antiproliferatif aktivitesi yanında A-549, H1299, C6 kanser hücre hatları üzerinde apoptozis indüksiyonu sağladığı da gösterilmiştir (Lesageve ark. 2015).

Lavandula angustifolia esansiyel yağlarının kanser hücrelerine (C6 glioma hücreleri, A-549 ve H1299 akciğer hücreleri) doza ve zamana bağlı olarak antikanserojen aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bunlar, kanser hücrelerinde hücre büyümesini önemli ölçüde azaltmış ve ayrıca C6 glioma hücrelerine karşı

A-549 ve H1299 akciğer hücrelerine göre daha yüksek toksisite gözlenmiştir. Bitkinin esansiyel yağlarının antikanserojen etkinliğinin kültür bitkisi veya doğal ortamda yetişen bitki olmasına göre farklılık gösterdiği de saptanmıştır.

Lavandula angustifolia esansiyel yağlarının tıpta geçmişten beri bitkisel tedavi amaçlı kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda yaygın olarak aromaterapi, kozmetik, parfüm, şampuan, deterjan, masaj yağı, çayda ve tıpta zengin farmakolojik özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır (Lis Balchin ve ark. 1999, Dobetsberger ve ark. 2011, Djilani ve ark. 2012, Lesageve ark. 2015).

Lavandula angustifolia esansiyel yağlarının antineoplastik etkiden anti-enflamatuar, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiseptik, antiviral, antidepresif, sedatif ve immün uyarıcı etkilere kadar değişen birçok farklı etkisinin olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Cavanagh ve ark 2002, Atsumi ve ark. 2007, Yang ve ark. 2010, Adaszynska ve ark. 2013, Nikolic ve ark. 2014, Carrasco ve ark. 2016, Shokri ve ark. 2017). Ayrıca, bitkinin esansiyel yağlarının merkezi sinir sistemi bozuklukları, kardiyovasküler ve solunum yolu enfeksiyonları ile kronik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı da bildirilmiştir (Dobetsberger ve ark 2011, Koulivand ve ark. 2013, Prusinowska ve ark. 2014, Wotman ve ark. 2017).

Her ne kadar, bitki bazlı doğal ürünlerin, modern alternatif ve tamamlayıcı tıp için potansiyel terapötik ajanlar olarak son zamanlarda kullanımında bir artış olsa da, bildiğimiz kadarıyla, *Lavandula angustifolia* esansiyel yağlarının antikanserojen aktivitesi konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Prashar ve ark. 2004, Nikolie ve ark. 2014, Udupa Nayanabhirama 2016, Majeed 2017).

Son yıllarda araştırmacılar ilaç direnç direnci ve kanser için kullanılan ilaçların yan etkilerinde görülen ciddi yan etkiler sebebiyle, yeni aktif komponent arayışları ve mevcut ilaçların yan etkilerinin ortadan kaldırılmasına yönelik olarak özellikle birkesel kaynaklı doğal ürünlerin kullanımına hız vermişlerdir. Bitkisel kaynaklı doğal ürünlerin popülaritesindeki artışla birlikte, bitkisel tedavi seçeneği

olarak esansiyel yağlara olan ilgi de artmıştır (Cragg ve ark. 2005, Jinukuti ve ark. 2015, Manoharachary ark. 2016, Belkhodja ve ark. 2017, Gezici ve ark. 2017, Karik ve ark. 2018).

Çalışmamızda *Lavandula angustifolia* esansiyel yağlarının oldukça küçük konsantrasyonlarda dahi ve A-2058,A-549 ve HCT-116 hücrelerine karşı oldukça önemli antiproliferatif etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Genel olarak çalışmamızda esansiyel yağların oldukça belirgin olarsak antikanser ve anti-proliferatif aktivitelerinin olduğu saptanmıştır. Bu etkinin doz ve zaman ilişkili olarak değiştiği saptanmıştır.

Birçok Lavandula türünün yüksek oranda esansiyel yağ ihtiva ettiği bildirilmiştir. Lavandula esansiyel yağları linalool, linalil asetat, levender, geraniol tannin, flavonoidler ve sineol gibi önemli aktif bileşikler içermekte olup antimikrobiyal, antifungal ve antidepresan etkiler gibi önemli farmakolojik özelliklere sahiptir (Kazemzadeh ve ark. 2016).

Yine literatürde Lavandula ile ilgili yapılan çalışmalarda esansiyel yağların antikonvülsan, antinosiseptif, antiviral, antioksidan ve antikanser etkilerinin olduğunu bildirilmiştir (Nunes ve ark.2015, Adorjan ve ark. 2010). Esansiyel yağların çeşitli kanser hücre hatlarında hücreler üzerinde sitotoksik aktivite gösteren bileşenlere sahip olduğu bildirilmiştir. Esansiyel yağların sitotoksik etkisi hücrenin lipofilik yapılarına bağlı olarak plazma zarına zarar vermesinden kaynaklanmaktadır. Esansiyel yağların hücreye bağlanması morfolojide önemli değişikliklere yol açmakta ve hücre ölümü sonuçlanmaktadır (Bhardwajve ark. 2013). Esansiyel yağlar antinosiseptif, antiflojistik, antiviral, antibakteriyel ve antioksidan özellikleri gibi aktiviteleri sebebiyle farmasötik endüstrisi kullanım alanı bulmaktadır (Sun ve ark. 2015).

Esansiyel yağ içeriği ve farmakolojik özellikleri açısından önemli tıbbi bitkilerden bir diğeri de *Myrtus communis*'tir. Bitkinin esansiyel yağları semimitomolon, 1,8-sineole, arepolifenoller, a-pinen, myrtucommulone,

myrtenil asetat, limonen, linalool ve a-terpinolen gibi biyolojik olarak aktif olan ana kimyasal bileşenleri içermektedir (Alipour ve ark. 2014).

Bitki geleneksel tıpta hemoroid, iltihap kurutucu olarak, ishal, peptik ülser, cilt hastalıkları ve akciğer rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Sumbul ve ark. 2011). *Myrtus communi* esansiyel yağları ile ilgili yapılan çalışmalarda ise önemli derecede anti-bakteriyel, antioksidan, anti-kanserojen, antidiyabetik, anti-viral, anti-fungal nöroprotektif ve hepatoprotektif etkilerinin olduğu bildirilmiştir. (Alem ve ark. 2008, Amensour ve ark. 2010, Mimica ve ark. 2010, Sepici ve ark. 2004, Mohammadi ve ark. 2008).

Kanser kontrolsüz büyüme ve anormal ölümsüz hücrelerin yayılması ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. Sebebi iç ve dış faktörlere bağlı olabilmektedir. Kanser çok önemli bir sağlık sorunudur, çünkü sıklığı her gün artmakta olup tatmin edici bir tıbbi tedavisi bulunmamaktadır (Asirvatham ve ark. 2013). Kanser tüm dünyada en çok incelenen hastalıklardan biri olmasına rağmen, asıl umudun doğal ve özellikle bitkisel kaynaklı ürünlerde olduğu düşünülmektedir. Doğal veya doğal türev ürünler modern tıbbın en önemli ilaç kaynaklarındandır. Bu doğal ürünlerin kanserdeki baskın rolü açıktır ve antikanser bileşiklerin yaklaşık %75'inin doğal ürünlerden oluştuğu bildirilmektedir (Tan ve ark. 2006).

Bir çalışmada myrtucommulone-A'nın kanser hücre hatlarında sitotoksik etkileri ve apoptozu indüklemeye potansiyeli çalışılmış, myrtucommulone-A'nın oldukça dikkate değer antiproliferatif etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada kanser hücreleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için apoptotik yolakta çok sayıda gen ekspresyonları çalışılmıştır. Myrtucommulone-A'nın Fas, FasL, Gadd45a, Tnf, Tnfsf12, Trp53 ve kaspazlar dahil olmak üzere apoptotik genlerin hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yolların indüksiyonu yoluyla up-regülasyonuna aracılık ettiği tespit edilmiştir (Izgi ve ark. 2015, Hans ve ark. 2015).

Tıbbi bitkiler arasında zengin biyolojik aktivitelere sahip önemli bitkilerden bir diğeri ise *Thymbra spicata*'dır. *Thymbra spicata* bitkisinin antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitesi bu bitkinin halk arasındaki yaygın kullanımını bilimsel yönden desteklemektedir. *Thymbra* türlerinin antioksidan, antibakteriyel, antimikotik aktiviteleri gibi farmakolojik etkinlikleri birçok çalışmada gösterilmiştir (Dandlen ve ark. 2010, Figueiredo ve ark. 2008, Kiliç, 2006, Bozkurt, 2006, Pirbalouti ve ark. 2009, Chang ve ark. 2008).

Thymbra bitkisinin kurutulmuş yaprakları uzun zamandan beri geleneksel olarak bitkisel çay olarak Anadolu'da gribe karşı antiseptik olarak tüketilmektedir. Bu çalışmada, *Thymbra* cinsi bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan, sitotoksik ve yara iyileştirici etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada *Thymbra* sintenisii'nin etanol ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi ve antioksidan aktivitesi ve MCF-7 ve MG63 hücre hatlarında araştırılmıştır. *Thymbra* sintenisii'nin en önemli tıbbi bileşenlerinden birinin timol olduğu (%64.9), bitkinin esansiyel yağlarının *Candida tropicalis*'e karşı önemli derecede etkinlik gösterdiği, *Shigella boydii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı ise orta düzeyde aktivite sergilediği tespit edilmiştir. *Thymbra* sintenisii'nin antimikrobiyal, antioksidan, yara iyileşmesi üzerine etkinliği ile kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesinin oldukça dikkat çekici olduğu tespit edilmiştir (Zhang, 2004).

Thymbra spicata'nın bileşenleri arasında α -pinene, trans-caryophyllene ve carvacrol gibi önemli farmakolojik aktivitelere sahip komponentler olduğu bildirilmiştir. Bitkinin esansiyel yağlarının antimikrobiyal, antioksidan, anti-enflamatuar ve antikanser aktivitelerini etkili ve güvenli fitoterapötik ajanlar olduğu bildirilmiştir (Iriti ve ark. 2009).

Bizim çalışmamızda, kullandığımız kanser hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etki açısından esansiyel yağları kıyasladığımızda, inkübasyon süresinden bağımsız olarak en etkili esansiyel yağın *Thymbra spicata* olduğunu gördük.

Thymbra spicata 'nın esansiyel yağ komponentlerinden bir monoterpenik fenol olan Carvacrol üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış olup, carvacrol'ün antimikrobiyal, analjezik, antienflamatuar, antioksidan, insektisit, antiparaziter ve antitümör aktiviteleri gibi bazı özellikleri gösterilmiştir (Kizil ve ark. 2001, Sokmen ve ark. 2004, Can Baser, 2008).



6. SONUÇ

Thymbra spicata esansiyel yağının GC-MS analizi sonucunda yüzde olarak en yüksek seviyede bulunan bileşenleri; Carvacrol (%58.32), γ -Terpinene (%28.53), o-Cymene (%5.20) ve trans-Caryophyllene (%1.26) olduğu,

Thymbra spicata esansiyel yağının (HCT-116 hücreleri üzerinde 0.039 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda; A-549 hücreleri üzerinde 0.039 $\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyonda; A-2058 melanoma hücreleri üzerinde 0.0195 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda aktivite gösterdiği,

Laurus nobilis esansiyel yağlarının GC-MS analizi sonucunda en yüksek oranda bulunan bileşenlerinin; Eucalyptol 57.42, α -Terpinyl acetate 12.14, Sabinene 6.86, α -Pinene 4.13, β -Pinene 2.91 ve Terpinen-4-ol 1.94 olduğu,

Laurus nobilis esansiyel yağlarının etkinlik gösterdiği konsantrasyonların; HCT-116 hücreleri için: 0.039 $\mu\text{g/ml}$, A-549 hücreleri için: 0.039 $\mu\text{g/ml}$ ve A-2058 hücreleri için ise 0.078 $\mu\text{g/ml}$ olduğu,

Rosmarinus officinalis esansiyel yağlarının GC-MS analizi sonucunda en yüksek oranda bulunan bileşenlerinin; Eucalyptol 25.29, α -Pinene 17.14, Borneol 9.66, Caryophyllene 3.99, Camphene 3.42 ve Limonene 3.99 olduğu,

Rosmarinus officinalis esansiyel yağlarının antiproliferatif etkinlik gösteren konsantrasyonlarının: HCT-116 ve A-549 hücreleri hücreleri için: 0.039 $\mu\text{g/ml}$ A-2058 hücreleri için ise 0.0195 $\mu\text{g/ml}$ olduğu,

Hypericum perforatum esansiyel yağlarının GC-MS analizinde en yüksek oranda tespit edilen bileşenlerinin; α -Pinene 38.24, Germacrene D 8.10, Nonane 3.22, trans-Caryophyllene 4.38, Linalyl acetate 2.14 ve β -Selinene (CAS) 5.01 olduğu,

Hypericum perforatum esansiyel yağlarının antiproliferatif etkinlik gösteren konsantrasyonlarının HCT-116 ve A-2058 hücreleri için 0.312 µg /ml, A-549 hücreleri için ise 0.039 µg /ml olduğu,

Lavandula angustifolia esansiyel yağlarının en yüksek oranda tespit edilen bileşenlerinin; L-Fenchone 45.86, Eucalyptol 19.76, Camphor 17.31, Camphene 1.12 ve Veridiflorol 1.24 olduğu,

Lavandula angustifolia esansiyel yağlarının aktivite gösterdiği konsantrasyonların; HCT-116 hücreleri için: 0.312 µg /ml, A-549 ve A-2058 hücreleri için: 0.078 µg /ml olduğu,

Myrtus communis esansiyel yağlarının komponent analizi sonucu en yüksek konsantrasyonda bulunan bileşenlerinin; Eucalyptol (%36.51), α-Pinene (%24.94), Limonene (%7.35), Fenchone(%5.15), Myrtenyl acetate (%3.41) ve Linalool (%3.32) olduğu,

Myrtus communis esansiyel yağlarının antiproliferasyon yapan konsantrasyonlarının ise; HCT-116 hücreleri için 0.078 µg /ml, A-549 hücreleri için: 0.156 µg /ml'lik ve A-2058 hücreleri için ise 0.0195 µg /ml olduğu tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar mortalite ve morbidite açısından dünyada en önemli hastalıklardan olan kansere karşı bu esansiyel yağ komponentlerinin oldukça dikkate değer nitelikte antiproliferasyon sağladığı tespit edilmiş olup, yeni ilaç araştırmaları için umut verici olarak değerlendirilebilir.

Çalışma bulgularımızın *in-vivo* olarak ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini oldukça önemli olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. **Abe F, Yamauchi T, Nagao T, Kinjo J, Okabe H ve ark.** Ursolic acid as a trypanocidal constituent in rosemary. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, s. 25:1485-1487.
2. **Adaszyńska M, Swarcewicz M, Dziêcio M and Dobrowolska A.** Comparison of chemical composition and antibacterial activity of lavender varieties from Poland. *Nat. Prod. Res.* **2013**, 27(16): 1497-1501.
3. **Adorjan B, Buchbauer G.** Biological properties of essential oils: An updated review. *Flavour Frag. J.* **2010**, 25, 407–426.
4. **Agostinis P, Vantieghe A, Merlevede W and DeWitte PA.** Hypericin cancer treatment: more light on the way. *Int.J.Biochem.CellBiol.* **2002**, 34:221–241.
5. **Alem G, Mekonnen Y, Tiruneh M, and Mulu A.** “In vitro antibacterial activity of crude preparation of myrtle (*Myrtus communis*) on common human pathogens,” *Ethiop Medical Journal.* Jan **2008**, vol. 46 (1) :pp. 63-69.
6. **Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Mitaku S, et al.** Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two Origanum species. *J Agric Food Chem*, **2001**, 49:4168–4170.
7. **Alipour G, Dashti S, Hosseinzadeh H.** Review of Pharmacological Effects of *Myrtus communis* L. And its Active Constituents. *PhytotherRes.* **2014**, 28:1125-136.
8. **Allchin D.** Teaching the nature of science through scientific errors. *Science Education.* **2012**;96:904-26
9. **Altun ML, Yilmaz BS, Orhan IE and Citoglu GS.** “Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant effects of *Hypericum perforatum* L. (St. John’s wort),” *Industrial Crops and Products.* **2013**, vol. 43(1), pp. 87–92.
10. **Amenour M, Sendra E, Abrini J, Perez-Alvarez JA and Fernandez-Lopez J.** “Antioxidant activity and total phenolic compounds of myrtle extracts,” *Journal of Food* August **2010**, vol. 8 (2): pp. 95-101.
11. **Amin A, Gali H, Muhtasib, and Schneider-Stock R.** “Overview of major classes of plant-derived anti-cancer drugs.” *International Journal of Biomedical Science.* **2009**, vol. 5, pp. 1–11.
12. **Appendino G, Bianchi F, Minassi A, Sterner O, Ballero M ve ark.** Oligomeric acylphloroglucinols from myrtle (*Myrtus communis*). *J NatProd.* **2002**;65:334-8.
13. **Asirvatham R, Christina AJ.** Anticancer activity of *Drosera indica* L., on Dalton’s lymphoma ascites (DLA) bearing mice. *J Intercult Ethnopharmacol.* **2013**; 2:9-14.
14. **Atsumi T and Tonosaki K.** Smelling lavender and rosemary increases free radical scavenging activity and decreases cortisol level in saliva. *Psychiat. Res.*, **2007**, 150(1): 89-96.
15. **Ayan AK, Radusiene J, Cirak C, Ivanauskas L, Janulis V.** Secondary metabolites of *Hypericum scabrum* and *Hypericum bupleuroides*. *Pharmaceutical Biology.* **2009**, 47:847–853.
16. **Basak SS, Candan F.** Effect of *Laurus nobilis* L. essential oil and its main components on α -glucosidase and reactive oxygen species scavenging activity, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* **2013**, 12(2): 367–379.
17. **Begum A, Sandhya S, Syed Shaff ath A, Vinod KR, Swapna R, Banji D.** An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae). *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* **2013**, 12 (1): 61-74.
18. **Belkhodja H, Meddah B and Gezici S.** Anti-inflammatory effects of essential oils from *Rosmarinus officinalis* and *Populus alba* on experimental models of acute and chronic inflammation in rats. *Ind. J. Pharm. Educ. Res.* **2017**, 51(3):185-189.
19. **Bibi Y, Nisa S, Zia M, Waheed A, Ahmed S, Chaudhary MF.** In vitro cytotoxic activity of *Aesculus indica* against breast adenocarcinoma cell line (MCF-7) and phytochemical analysis. *Pharm Sci.* **2012**;25:183-187.
20. **Bilimoria SL, Demirbag Z, Ng H and Reinisch AJ.** Abortive Cell Culture Infections of Nuclear Polyhedrosis Viruses as Model System for Host Specificity, *Pesg. Agrope. Bras.*, **1992**, 27:SIN: 123-141.
21. **Borrás-Linares I, Pérez-Sánchez A, Lozano-Sánchez J, Barrajon-Catalán E, Arráez-Román D et all.** A bioguided identification of the active compounds that contribute to the

- antiproliferative/cytotoxic effects of rosemary extract on colon cancer cells. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* **2015**, 80, 215–222.
22. **Borrás-Linares I, Pérez-Sánchez, A, Lozano-Sánchez J, Barraji n-Catalán E, Arr ez-Román D et al.** A bioguided identification of the active compounds that contribute to the antiproliferative/cytotoxic effects of rosemary extract on colon cancer cells. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* **2015**, 80: 215–222.
 23. **Bozan B, Karakaplan U.** Antioxidants from laurel (*Laurus nobilis* L.) berries: influences of extract on procedure on yield and antioxidant activity of extracts. *Acta Alim.* **2007**; 36: 321–328.
 24. **Bozkurt H.** Utilization of natural antioxidants: Green tea extract and *Thymbra spicata* oil in Turkish dry-fermented sausage. *Meat Science.* **2006**; 73:442–50.
 25. **Bru na  kova  K,  ella  rova  E.** Conservation strategies in the genus *Hypericum* viacryogen treatment. *Frontiers in plants science.* <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00558> PMID: 27200032/2016, 7:558.
 26. **Butterweck V.** Mechanism of action of St John’s wort in depression—what is known? *CNS Drugs* **2003**, 17: 539–562.
 27. **Butturini E, Cavalieri E, de Prati AC, Darra E, Rigo A, Shoji K, Murayama N, Yamazaki H, Watanabe Y, Suzuki H. et al.** Two naturally occurring terpenes, dehydrocostuslactone and costunolide, decrease intracellular GSH content and inhibit STAT3 activation. *PLoS ONE.* **2011**, 6, e20174.
 28. **Can Baser K.** Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Curr Pharm Des.* **2008**, 14:3106–3119.
 29. **Carrasco A, Tomas V, Tudela J and Miguel MG.** Comparative study of GC MS characterization, antioxidant activity and hyaluronidase inhibition of different species of *Lavandula* and *Thymus* essential oils. *Flavour Fragr. J.* **2016**, 31(1):57–69.
 30. **Cavanagh H; Wilkinson J.** Biological activities of lavender essential oil. *Phytother. Res.* **2002**, 16: 301–308.
 31. **Chang HT, Cheng YH, Wu CL, Chang ST, Chang TT, Su YC.** Antifungal activity of essential oil and its constituents from *Calocedrus macrolepis* var. *formosana* Florin leaf against plant pathogenic fungi. *Bioresource technology.* **2008**, 99: 6266–70.
 32. **Chen X, Zhou H, Liu Y, Wang J, Li H, Ung C.** Database of traditional Chinese medicine and its application to studies of mechanism and to prescription validation. *British journal of pharmacology.* **2006**, 149:1092–103.
 33. **Chifiriuc C, Grumezescu V, Grumezescu AM, Saviuc C, Laz r V, Andronescu E.** Hybrid magnetite nanoparticles/*Rosmarinus officinalis* essential oil nanobiosystem with antibiofilm activity. *Nanoscale Research Letters.* **2012**, 10(7): 209.
 34. **Choi EJ, Ahn WS.** Antiproliferative effects of dehydrocostuslactone through cell cycle arrest and apoptosis in human ovarian cancer SK-OV-3 cells. *Int. J. Mol. Med.* **2009**, 23, 211–216.
 35. **Corato DU, Trupo M, Leone GP, Sanzo DG, Zingarelli G et al.** Antifungal activity of the leaf extracts of laurel (*Laurus nobilis* L.), orange (*Citrus sinensis* Osbeck) and olive (*Olea europaea* L.) obtained by means of supercritical carbon dioxide technique. *Journal of Plant Pathology*, **2007**, 89(3):83–91.
 36. **Cragg GM and Newman DJ.** “Plants as a source of anticancer agents.” *Journal of Ethnopharmacology*, **2005**, vol. 100(1–2): pp. 72–79.
 37. **Crockett SL, Robson NK.** Taxonomy and chemotaxonomy of the genus *Hypericum*. *Medicinal and aromatic plants science and biotechnology.* **2011**, 5(Special Issue 1):1.
 38. **Dadalioglu I, Evrendilek AG.** Chemical composition and antibacterial effects of essential oils of Turkish oregano (*Origanum minutiflorum*), bay Laurel (*Laurus nobilis* L.), Spanish lavender (*lavandula stoechas* L.), and fennel (*Foeniculum vulgare*) on common foodborne pathogens. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52: 8255–8260.
 39. **Dai J, Mumper RJ.** Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, **2010**, 15: 7313–7352.
 40. **Damiani N, Fernández NF, Porrini MP, Gende LB, Álvarez E, Buffa F, Brascosco C, Maggi MD, Marcangeli JA, Eguaras MJ.** Laurel leaf extracts for honeybee pest and disease management: antimicrobial, microsporidicidal, and acaricidal activity. *Parasitol. Res.* **2014**, 113, 701–709.

41. **Dandlen SA, Lima AS, Mendes MD, Miguel MG, Faleiro ML, Sousa MJ, et al.** Antioxidant activity of six Portuguese thyme species essential oils. *Flavour Fragr J.* **2010**;25:150-5.
42. **Debersac P, Heydelb JM, Amiotc M J, Goudonnetb H, Arturb Y, Suscheteta M. ve ark.** Induction of cytochrome P450 and/or detoxication enzymes by various extracts of rosemary: description of specific patterns. *Food Chem. Toxicol.* **2001**, 39, 907-918.
43. **Demirbag Z, Beldüz AO, Ertürk Ö and Demir I.** Comparative Replication of Autographa californica Nuclear Polyhedrosis Virus Insect Cell Cultures. *Tr. J. of Biology*, **1995**, 21: 63-70.
44. **Denner SS.** Lavandula angustifolia miller: english lavender. *Holistic Nursing Practice.* **2009**,23(1):57-64.
45. **Dias C, Foglio MA, Possenti A, Carvalho JE.** Antiulcerogenic activity of crude hydroalcoholic extracts of *Rosmarinus officinalis* L. *J. Ethnopharm.* **2000**, 69,57-62.
46. **Dilas S, Knez Z, Četojević-Simin D, Tumbas V, Škerget M. et al.** *In vitro* antioxidant and antiproliferative activity of three rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract formulations. *International Journal of Food Science and Technology.* **2012**, 47(10): 2052-2062.
47. **Djilani A and Dicko A.** The therapeutic benefits of essential oils. In: *Nutrition, Well-Being and Health*: In Tech. Ed. Jaouad Bouayed, **2012**, pp:155-178.
48. **Dobetsberger C and Buchbauer G.** Actions of essential oils on the central nervous system: An updated review. *Flavour Fragr. J.* **2011**, 26(5): 300-316.
49. **Ekren S, Yerlikaya O, Tokul HE, Akpınar A, Acu M.** Chemical composition, antimicrobial activity and antioxidant capacity of some medicinal and aromatic plant extracts. *Afr. J. Microbiol. Res.* **2013**, 7:383–388.
50. **Erdelmeier CAJ.** Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous sec-metabolite of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31:2-6.
51. *European Pharmacopeia*, 4th ed. Council of Europe: Strasbourg Cedex, France. **2002**, Vol. 2.8.12: pp 183–184.
52. **Fabricant DS, Farnsworth NR.** The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental health perspectives*, **2001**, 109:69.
53. **Faixová Z, Faix S.** Biological effects of rosemary essential oil (A Review). *Folia Veterinaria.* **2008**, 52(3-4): 135-139.
54. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R. et al.** “Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012,” *International Journal of Cancer.* **2015**, vol. 136 (5): pp. E359–E386.
55. **Fernandez-Andrade C, da Rosa M, Boufleuer E, Ferreira F, Iwanaga C, Gonçalves J, Cortez D, Martins C, Linde G, Simões M. et al.** Chemical composition and antifungal activity of essential oil and fractions extracted from the leaves of *Laurus nobilis* L. cultivated in southern Brazil. *J. Med. Plants Res.* **2016**, 48, 865–871.
56. **Ferreira A, Proenca C, Serralheiro MLM, Araujo MEM.** The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal, *Journal of Ethnopharmacology.* **2006**,108(1): 31-37.
57. **Fesik SW.** Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nat Rev Cancer*, **2005**, 5:876–885.
58. **Figueiredo AC, Barroso JG, Pedro LG, Salgueiro L, MiguelMG, Faleiro ML.** Portuguese *Thymbra* and *Thymus* species volatiles: chemical composition and biological activities. *Curr Pharm Des.* **2008**, 14:3120-40.
59. **Fleisher A, Fleisher Z.** Extractanalyses of *saturejathymbra* l. and *Thymbraspicata* L. aromaticplants of theHoly Land andthesinai. PartxVII, *Journal of essential oil research.* **2005**,17: 32–35.
60. **Fox FE, Niu Z, Tobia A, Rook AH.** Photoactivated hypericin is an anti-proliferative agent that induces a high rate of apoptotic death of normal, transformed, and malignant T lymphocytes: Omplications for the treatment of cutaneous lympho-proliferative and inflammatory disorders. *J Invest Dermatol*, **1998**, 111(2):327–32.
61. **Fresco P, Borges F, Diniz C, and Marques MPM.** “New insights on the anticancer properties of dietary polyphenols,” *Medicinal Research Reviews.* **2006**, vol. 26(6): pp. 747–766,

62. **Gachkar L, Yadegari D, Rezaei B, Taghizadeh M, Astaneh SA, et al.** Chemical and biological characteristics of *Cuminum cyminum* and *Rosmarinus officinalis* essential oils. *Food Chemistry*, **2007**, 102(3): 898-904.
63. **Georgiev E, Stoyanova A.** *A Guide for the Specialist in the Aromatic Industry*; UFT Academic Publishing House: Plovdiv, Bulgaria. **2006**.
64. **Gezici S, Sekeroglu N and Kijjoa A.** In vitro anticancer activity and antioxidant properties of EOs from *Populus alba* and *Rosmarinus officinalis* growing in south Eastern Anatolia of Turkey. *Ind. J. Pharm. Educ. Res.*, **2017**, 51(3):498-503.
65. **González-Vallinas M, Molina S, Vicente G, de la Cueva A, Vargas T, Santoyo S, García-Risco MR, Fornari T, Reglero G, Ramírez de Molina A.** Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells. *Pharmacol. Res.* **2013**, 72: 61–68.
66. **Gortzi O, Lalas S, Chinou I, Tsaknis J.** Reevaluation of bioactivity and antioxidant activity of *Myrtus communis* extract before and after encapsulation in liposomes. *Eur Food Res Technol*, **2008**, 226:583–90.
67. **Gulcin I.** *Toxicology*: **2006**, 213.
68. **Gulick RM, McAuliffe V, Holden-Wiltse J, Crumpacker C, Liebes L et al.** Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258. *Ann Intern Med.* **1999**, 130:510–514.
69. **Hajhashemi V, Ghannadi A, Sharif B.** “Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill.,” *Journal of Ethnopharmacology*. **2003**, vol. 89(1): pp. 67–71.
70. **Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B.** Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurea erythraea*. *J. Ethnopharm.* **2007**, 71:465-472.
71. **Hans M, Charpentier M, Huch V. et al.** Stereoisomeric composition of natural myrtucommulone A. *J Nat Prod.* **2015**, 78: 2381-2389.
72. **Hostanska K, Reichling J, Bommer S, Weber M, Saller R.** Hyperforin a constituent of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. *Eur J Pharm Biopharm.* **2003**, 56(1):121–32.
73. **Huang M, Ho C, Wang ZY.** Inhibition of Skin Tumorigenesis by Rosemary and Its Constituents Carnosol and Ursolic Acid. *Cancer Res.* **1994**, 54(3): 701-708.
74. **Hur YG, Yun Y, Won J.** Rosmarinic acid induces p53-dependent apoptosis in Jurkat and peripheral T cells via mitochondrial pathway independent from Fas/Fas ligand interaction. *J. Immunol.* **2004**, 172:79-87.
75. **Iriti M, Faoro F.** Chemical diversity and defence metabolism: How plants cope with pathogens and ozone pollution. *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, 10: 3371–3399.
76. **Ivan AR.** Medicinal plants of the world; in: chemical constituent, traditional and modern medicinal uses. Human press Totowa, New Jersey. **2001**, 261.
77. **Izgi K, Iskender B, Jauch J. et al.** Myrtucommulone-A induces both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in cancer cells. *J Biochem Mol Toxicol.* **2015**, 29:432-439. doi:10.1002/jbt.21716.
78. **İnan M, Kirpik M, Kaya A, Kirici S.** effect of harvest time on essential oil composition of *Thymus aspicata* L. growing in Flora of Adıyaman. *advances in environmental biology.* **2011**, 5(2): 356-358.
79. **Jacobson JM, Feinman L, Liebes L et al.** Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of St. John's wort plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* **2001**, 45:517–24.
80. **Jain P, Bansal D, Bhasin P, Anjali.** Antimicrobial activity and phytochemical screening of five wild plants against *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*. *J Pharm Res.* **2010**, 3:1260-1262.
81. **Jiang L, Numonov S, Bobakulov K, Qureshi MN, Zhao H, Aisa HA.** Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L. *Molecules.* **2015**, 20(6):11257-71. <https://doi.org/10.3390/molecules200611257> PMID: 26096433

82. **Jinukuti MG and Giri A.** Anticancer activity of acetone and methanol extracts of *Terminalia chebula* Retz and *Withania somnifera* (Linn.) Dunal on HeLa cell line. *Ann. Phytomed.* **2015**, 4(2): 88-92.
83. **Jordán MJ, Lax V, Rota MC, Lorán S, Sotomayor JA.** Effect of bioclimatic area on the essential oil composition and antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis* L. *Food Control.* **2013**, 30: 463-468.
84. **Karik U, Cinar O, Tunçtürk M, Sekeroglu N and Gezici S.** Essential Oil composition of some sage (*Salvia* spp.) species cultivated in İzmir (Turkey) ecological conditions. *Ind. J. Pharm. Educ. Res.* **2018**, 52(4):102-107.
85. **Kazemzadeh R, Nikjou R, Rostamnegad M and Norouzi H.** “Effect of Lavender Aromatherapy on Menopause Hot Flushing: A Crossover Randomized Clinical Trial.” *Journal of the Chinese Medical Association.* **2016**, 79: 489-92.
86. **Kilic A, Hafizoglu H, Kollmannsberger H, Nitz S.** Volatile constituents and odorants in leaves, buds, flowers, and fruits of *Laurusnobilis* L. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52: 1601-1606.
87. **Kiliç T.** Analysis of essential oil composition of *Thymbra spicata* var. *spicata*: antifungal, antibacterial and antimycobacterial activities. *Z Naturforsch C.* **2006**, 61(5- 6):324-8.
88. **Kizil G, Toker Z, Ozen HC, Aytakin C.** The antimicrobial activity of essential oils of *Hypericum scabrum*, *Hypericum scabroides* and *Hypericum triquetrifolium*. *Phytother Res.* **2004**, 18:339–341.
89. **Kizil S.** Determination of essential oil variations of *Thymbra spicata* var. *spicata* L. naturally growing in the wild flora of East Mediterranean and Southeastern Anatolia regions of Turkey. *Industrial Crops and Products.* **2010**, 32: 593– 600.
90. **Kladar N, Srđenović B, Grujić N et al.** “Ecologically and ontogenetically induced variations in phenolic compounds and biological activities of *Hypericum maculatum* subsp. *maculatum*, Hypericaceae,” *Revista Brasileira de Botanica.* **2015**, vol. 38(4): pp. 703–715.
91. **Klein JD, Cohen S, Hebbe Y.** Seasonal variation in rooting ability of myrtle (*Myrtus communis* L.) cuttings. *Sci Hortic.* **2000**, s. 83:71–6.
92. **Koehn FE; Carter GT.** The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4:206–220.
93. **Kokate CK, Purohit AP, Gokhale SB.** Pharmacognosy. Nirali Prakashan Pune. **2010**.
94. **Komes D, Belščak A, Horžić D, Rusak G, S. Likić ve ark.** “Phenolic composition and antioxidant properties of some traditionally used medicinal plants affected by the extraction time and hydrolysis,” *Phytochemical Analysis.* **2011**, vol. 22 (2): pp. 172–180.
95. **Kontogianni V, Tomic G, Nikolic I, Nerantzaki AA.** Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chemistry.* **2013**, 136(1): 120-129.
96. **Koo HN, Hong SH, Song BK, Kim CH, Yoo YH ve ark.** Taraxacum officinale induces cytotoxicity through TNF- α and IL-1 α secretion in Hep G2 cells. *Life Sci.* **2004**, 74, 1149-57.
97. **Košuth J, Koperdákóvá J, Tolonen A, Hohtola A, Cellárová E.** (The content of hypericins and phloroglucinols in *Hypericum perforatum* L. seedlings at early stage of development. *Plant Sci.* **2003**, 165:515–521.
98. **Koulivand PH, KhaleghiGhadiri M, Gorji A.** Lavender and the nervous system. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. **2013**.
99. **Lakusić B, Lakusić D, Ristić M, Marčetić M, Slavkowska V.** “Seasonal variations in the composition of the essential oils of *Lavandula angustifolia* (Lamiaceae),” *Natural Product Communications.* **2014**, vol. 9(6): pp. 859–862.
100. **Latif A, Amer HM, Homad ME, Alarif SA, Almajhdi FN.** Medicinal plants from Saudi Arabia and Indonesia: In vitro cytotoxicity evaluation on Vero and Hep-2 cells. *J Med Plants Res.* **2014**, 8:1065-1073.
101. **Leclercq Y, Clerc G, Didi Rand Kieser M.** Efficacy of St. John’s wort extract WS570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **2002**, 159, 1361–1366.
102. **Lenard J, Rabson A, Vanderoef R.** Photodynamic inactivation of infectivity of human immunodeficiency virus and other envelope viruses using hypericin and rose bengal: Inhibition of fusion and syncytia formation. *PNAS*, **1993**, 90:158–62.

103. **Lesage-Meessen L, Bou M, Sigoillot JC, Faulds CB and Lomascolo A.** Essential oils and distilled straws of lavender and lavandin: A review of current use and potential application in White biotechnology. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, 99(8):3375-3385.
104. **Lis Balchin M and Hart S.** Studies on the mode of action of the essential oil of lavender, *Lavandula angustifolia* P. Miller. *Phytother. Res.* **1999**, 13(6):540-542.
105. **Lis-Balchin M.** Comparison of the pharmacological and antimicrobial actions of commercial plant essential oils. *J. Herbs Spices Medic. Plants* 4. **1996**, 69-82.
106. **Liu CY, Chang HS, Chen IS, Chen CJ, Hsu ML, Fu SL, Chen YJ.** Costunolide causes mitotic arrest and enhances radiosensitivity in human hepatocellular carcinoma cells. *Radiat. Oncol.* **2011**, 6:56-63.
107. **Lo AH, Liang YC, Lin-Shiau SY, Ho CT, Lin JK.** Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-B in mouse macrophages. *Carcinogenesis.* **2002**, 23: 983-991.
108. **Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Statti GA, Menichini F ve ark.** Phytochemical analysis and in vitro antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species, *Chemistry and Biodiversity.* **2008**,5(3): 461-470.
109. **Maestri DM, Nepote V, Lamarque AL, Zygadlo JA.** "Natural products as antioxidants," *Phytochemistry: Advances in Research*, **2006**, vol. 37: pp. 105-135,
110. **Mahmoud IN, El-Sayed AA, Rania FA, Ezzel-Din A, El-Khrisy Khaled MI ve ark.** Secondary metabolites and bioactivities of *Myrtus communis*. *Pharmacognosy Res.* **2010**, 2(6):325-9.
111. **Majeed, M.** Evidence-based medicinal plant products for the healthcare of world population. *Ann. Phytomed.* **2017**, 6(1):1-4.
112. **Makino T, Ono T, Liu N, Nakamura T, Muso E ve ark.** Suppressive effects of rosmarinic acid on mesangioproliferative glomerulonephritis in rats. *Nephron*, **2002**, 92: 898-904.
113. **Manoharachary C. and Nagaraju D.** Medicinal plants for human health and welfare. *Ann. Phytomed.* **2016**, 5(1):24-34.
114. **Manosroi J, Dhumtanom P, Manosroi A.** Anti-proliferative Activity of Essential Oil Extracted from Thai Medicinal Plants on KB and P388 Cell Lines. *Cancer letters.* **2006**, 235:114-20.
115. **McMahon JB, Buckheit RW, Jr Gulakowski RJ, Currens MJ, Vistica DT et al.** Biological and biochemical anti-HIV activity of UC38, a new nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, submitted. **1995**.
116. **Mendes MM, Gazarini LC, Rodrigues ML.** Acclimation of *Myrtus communis* to contrasting Mediterranean light environments: effects on structure and chemical composition of foliage and plant water relations. *Environ Exp Bot.* **2001**, 45:165-78.
117. **Menichini, G, Alfano C, Marrelli M, Toniolo C, Provenzano E et al.** *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* induces inhibition of free radicals and enhanced phototoxicity in human melanoma cells under ultraviolet light. *Cell proliferation*, **2013**, 46(2):193-202.
118. **Mimica-Dukic N, Bugarin D, Grbovic S, Mitic-Culafic D, Vukovic-Gacic B et al.** "Essential oil of *Myrtus communis* L. as a potential antioxidant and antimutagenic agents," *Molecules.* April **2010**, vol. 15(4): pp. 2759-2770.
119. **Moghbeli M, Moghbeli F, Forghanifard MM, Garayali A, Abbaszadegan MR.** Cancer stem cell markers in esophageal cancer. *American Journal of Cancer Science.* **2013**, 2:37-50.
120. **Moglad EH, Abdalla OM, Koko WS, Saadabi AM.** In vitro Anticancer Activity and Cytotoxicity of *Solanum nigrum* on Cancer and Normal Cell Lines. *Int J Cancer.* **2014**, 10:74-80.
121. **Mohammadi R, Esfahani SHM, Shadzi S and Moattar F.** "Antifungal activity of *Myrtus communis* L. essential oil against clinical isolates of *aspergillus*," *Journal of Isfahan Medical School.* Summer **2008**, vol. 26(89): pp. 105-111.
122. **Moore J, Yousef M & Tsiani E.** Anticancer effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract and rosemary extract polyphenols. *Nutrients*, **2016**, 8(11): 731.
123. **Morales R.** Diversidad en labiadas mediterráneas y macaronésicas. [Diversity in Mediterranean and Macaronesian labiates]. *Portugaliae Acta Biol.* **2000**, 19:48.
124. **Morse MA and Stoner GD.** "Cancer chemoprevention: Principles and prospects," *Carcinogenesis*, **1993**, vol. 14(9):pp. 1737-1746.

125. **Mosmann T.** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, **1983**, 65: pp.55-63.
126. **Moteki H, Hibasami H, Yamada Y, Katsuzaki H, Imai K and Komiya T.** "Specific Induction of Apoptosis by 1,8-Cineole in Two Human Leukemia Cell Lines, But Not a in Human Stomach Cancer Cell Line." *Oncol. Rep*, **2002**, 9: 757-60.
127. **Mozaffarian V.** Flora of Ilam. Department of Natural Resources and Watershed Ilam Publications **2008**, 4: 380- 381.
128. **Muhlbauer RC, Lozano A, Reinli A.** Common herbs, essential oils, and monoterpenes potently modulate bone metabolism. *Bone*. **2003**, 32: 372-380.
129. **Muñiz-Márquez DB, Martínez-Ávila GC, Wong-Paz JE, Belmares-Cerda R, Rodríguez-Herrera R et al.** Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *Laurus nobilis* L. and their antioxidant activity. *Ultrasonics sonochemistry*, **2013**, 20(5):1149-1154.
130. **Muniz-Márquez DB, Rodríguez R, Balagurusamy N, Carrillo ML, Belmares R, Contreras JC, Nevárez GV, Aguilar CN.** Phenolic content and antioxidant capacity of extracts of *Laurus nobilis* L., *Coriandrum sativum* L. and *Amaranthus hybridus* L. *CyTA-J. Food*. **2014**, 12: 271–276.
131. **Nahrstedt A, Butterwick V.** Biologically active and other chemical constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, **1997**, 30:129–34.
132. **Nicholson DW.** From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature*, **2000**, 407:810–816.
133. **Nikolic M, Jovanović KK, Marković T, Marković D, Gligorićević N et al.** Chemical composition, antimicrobial, and cytotoxic properties of five Lamiaceae essential oils. *Ind. Crop. Prod.* **2014**, 61: 225-232.
134. **Nunes DS, Linck VM, Silva AL, Figueiró M, Elisabetsky E.** Psychopharmacology of Essential Oils. In *Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications*; Baser HC, Buchbauer G, Eds.; CRC Press: London, UK, **2015**, pp. 297–314.
135. **Ogur R, Korkmaz A, Bakir B.** Herbal treatment usage frequency, types and preferences in Turkey. *Middle East J Fam Med*. **2006**, 4:38-44.
136. **Ozcan B, Esen M, Sangun M, Coleri A, Caliskan M.** Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of *Laurus nobilis* seed oil, *Journal of Environmental Biology*. **2010**, 31(5): 637-641.
137. **Ozcan M, Chalchat JC.** Effect of different locations on the chemical composition of essential oils of laurel (*Laurus nobilis* L.) leaves growing wild in Turkey, *Journal of Medicinal Food*. **2005**, 8(3): 408–411.
138. **Özkan AM, Güray ÇG.** A Mediterranean: *Myrtus communis* L. (Myrtle). 1st ed. Bari: Edipuglia Srl; **2009**.
139. **Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, Cuzzocrea S.** Effects of *Hypericum perforatum*, in a rodent model of periodontitis. *BMC Complem Altern M*. **2010**, 10: 73.
140. **Peşin Sutar I, Kupeli Akkol E, Yilmazer D, Baykal T, Kirmızibekmez H, Alper M, Yeşilada E.** Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*. **2010**, 127: 468-477.
141. **Pirbalouti AG, Bahmani M, Avijgan M.** Anti-Candida activity of some of the Iranian medicinal plants. *Electron J Biol*. **2009**, 5:85-8.
142. **Pitchai D, Roy A, Banu S.** In vitro and in silico evaluation of NF-κB targeted costunolide action on estrogen receptor-negative breast cancer cells—a comparison with normal breast cells. *Phytother. Res*. **2014**, 28: 1499–1505.
143. **Politeo O, Jukic M, Milos M.** Chemical Composition and Antioxidant Activity of Free Volatile Aglycones from Laurel (*Laurus nobilis* L.) Compared to its Essential Oil. *Croat. Chem. Acta*. **2007**, 80(1):121-126.
144. **Porrini MP, Fernández NJ, Garrido PM, Gende LB, Medici SC, Eguaras MJ.** In vivo evaluation of antiparasitic activity of plant extracts on *Nosemaceranae* (Microsporidia). *Apidologie*, **2011**, 42: 700–707.
145. **Prashar A, Locke IC and Evans CS.** "Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells," *Cell Proliferation*. **2004**, vol. 37(3): pp. 221–229.

146. **Prusinowska R and Emigielski K.B.** Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L). A review. *Herba Pol.* **2014**, 60(2):56-66.
147. **Rabi T and Bishayee A.** "d-Limonene sensitizes docetaxel-induced cytotoxicity in human prostate cancer cells: Generation of reactive oxygen species and induction of apoptosis," *Journal of Carcinogenesis.* **2009**, vol. 8(9).
148. **Razi MZ. Al-Hâwi fi al-Tibbe** (Continens). Toaymi H K (ed). Beirut: Dar Ihya alTurath al-Arabi; **2002**, Vol.4: pp. 5-16 (in Arabic).
149. **Rezaei-Tavirani M, Rahmati-Roodsari M, Mirzaie M, Amini Geram P, Sobhi S.** Cell Survival Entropy and Cellular Resistance Activation Dose: Effect of Calprotectin on Gastric Adenocarcinoma Cell Line. *Iranian Journal of Cancer Prevention.* **2013**, 6:12-6.
150. **Rizi MV.** Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oil of *Laurus nobilis* L. from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.* **2009**, 5 (1): 47-50.
151. **Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M et al.** Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res.* **2014** May, 28(5):643-55.
152. **Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ.** Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int. J. Dermatol.* **2004**, 43:326–335.
153. **Sayers TJ.** Targeting the extrinsic apoptosis signaling pathway for cancer therapy, *Cancer Immunol. Immunother.* **2011**, 60:1173-80.
154. **Sayyah M, Saroukhani G, Peirovi A, Kamalinejad M.** Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* Linn. *Phytotherapy Research*, **2003**, 17(7): 733–736.
155. **Sayyah M, Valizadeh J, Kamalinejad M.** Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole and maximal electroshock-induced seizures. *Phytomedicine*, **2002**, 9(3): 212–216.
156. **Schempp CM, Kirkin V, Simon Haarhaus B et al.** Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*, **2002**, 21:1242–50.
157. **Schinazi RF, Chu CK, Babu JR, Oswald BJ, Saalman, V et al.** Anthraquinones: a new class of antiviral agent against human immunodeficiency virus. *Antiviral Res.* **1990**, 13:265–272.
158. **Sentkowska A, Biesaga M, Pyrzynska K.** Effects of brewing process on phenolic compounds and antioxidant activity of herbs. *Food Science and Biotechnology.* **2016**, 25(4):965-70.
159. **Sepici A, Gurbuz I, Cevik C and Yesilada E.** "Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits." *Journal of Ethnopharmacol.* Aug. **2004**, vol. 93(2-3):pp. 311-318.
160. **Serbetci T.** *Hypericum scabrum* L. Aktif bileşenleri yönünden değerlendirilmesi. (In Turkish). Master Thesis, Istanbul University, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Istanbul, Turkey. **2002**.
161. **Serçe S, Ercisli S, Sengül M, Gunduz K, Orhan E.** Antioxidant activities and fatty acid composition of wild grown myrtle (*Myrtus communis* L.) fruits. *Pharmacogn Mag.* **2010**, 6:9–12.
162. **Shokri A, Saeedi M, Fakhari M, Morteza-Semnani K, Keyghobadi M et al.** Antileishmanial Activity of *Lavandula angustifolia* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and Nano-emulsions on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER). *Iran. J. Parasitol.* **2017**, 12(4): 622.
163. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* **2018** Jan; **2018**, 68(1):7-30.
164. **Silva BA, Dias AC, Ferreres F, Malva JO and Oliveira CR.** Neuroprotective effect of *H. perforatum* extracts on beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Neurotox Res.* **2004**, 6:119–130.
165. **Silva BA, Ferreres F, Malva JO and Dias ACP.** Phytochemical and antioxidant characterization of *Hypericum perforatum* alcoholic extracts. *Food Chem.* **2005**, 90:157–167.
166. **Slamenova D, Kuboskova K, Horvathova E, Robichova S.** Rosemary-stimulated reduction of DNA strand breaks and FPG-sensitive sites in mammalian cells treated with H₂O₂ or visible light-excited Methylene Blue. *Cancer Lett.* **2002**, 177, 145–153.

167. **Snow N, McFadden J, Evans TM, Salywon AM, Wojciechowski MF, Wilson PG.** Morphological and molecular evidence of polyphyly in rhodo myrtus (Myrtaceae: Myrteae). *Syst Bot.* **2011**, 36:390–404.
168. **Sokmen M, Serkedjieva J, Daferera D et al.** In vitro antioxidant, antimicrobial, and antiviral activities of the essential oil and various extracts from herbal parts and callus cultures of *Origanum acutidens*. *J Agric Food Chem.* **2004**, 52:3309–3312.
169. **Sumbul S, Aftab Ahmad M, Asif M and Akhtar M.** “*Myrtus communis* Linn. - A review,” *Indian Journal of Natural Products and Resources.* December **2011**, vol. 2(4): pp. 395-402.
170. **Sun J, Wang X, Wang P, Li L, Qu W and Liang J.** “Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Properties of Essential Oil from *Dictamnus Angustifolius*.” *J. Ethnopharmacol.* **2015**, 159: 296-300.
171. **Supek F, Lehner B.** Scales and mechanisms of somatic mutation rate variation across the human genome. *DNA Repair (Amst).* **2019** Jul 8, 102647.
172. **Tan G, Gy llenhaal C, Soejarto DD.** Biodiversity as a source of anticancer drugs. *Curr Drug Targets* **2006**, 7:265-77.
173. **Tavassoli SK, Mousavi SM, Emam-Djomeh Z, Razavi SH.** Chemical composition and evaluation of antimicrobial properties of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil. *African Journal of Biotechnology.* **2011**, 10(63): 13895-13899.
174. **Thiede HM, Walper A.** Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* **1994**, 7 Suppl 1:S546.
175. **Trautmann-Sponsel RD and Dienel A.** Safety of *Hypericum* extract in mildly to moderately depressed outpatients - a review based on data from three randomized, placebo-controlled trials. *J. Affect. Disord.* **2004**, 82:303–307.
176. **Tretiakova I, Blaesius D, Maxia L, et al.** Myrtucommulone from *Myrtus communis* induces apoptosis in cancer cells via the mitochondrial pathway involving caspase-9. *Apoptosis*, **2008**, 13: 119-131.
177. **Turrini E, Calcabrini C, Tacchini M, Efferth T, Sacchetti G et al.** In Vitro Study of the Cytotoxic, Cytostatic, and Antigenotoxic Profile of *Hemidesmus indicus* (L.) R.Br. (Apocynaceae) Crude Drug Extract on T Lymphoblastic Cells. *Toxins (Basel)*, **2018** Feb 6, 10(2).
178. **Türkmen M.** Farklı Yöntemlerle Elde Edilen Esansiyel Yağ Karışımlarının Antifungal Etkinliklerinin Belirlenmesi. **2015**.
179. **Udupa, Nayanabhrama.** Status on herbal drugs and their future properties. *Ann. Phytomed.* **2016**, 5(1):1-3.
180. **Urbanová M, Košuth J, Čellárová E.** Genetic and biochemical analysis of *Hypericum perforatum* L. plants regenerated after cryopreservation. *Plant Cell Rep.* **2006**, 25: 140–147.
181. **Valiyari S, Baradaran B, Delazar A, Pasdaran A, Zare F.** Dichloromethane and Methanol Extracts of *Scrophularia oxysepala* Induces Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *drugs.* **2012**, 15:20.
182. **Verma RS, Rahman LU, Chanotiya CS et al.** “Essential oil composition of *Lavandula angustifolia* Mill. cultivated in the midhills of Uttarakhand, India,” *Journal of the Serbian Chemical Society.* **2010**, vol. 75(3): pp. 343–348.
183. **Wagner H, Bladt S.** Pharmaceuticals quality of *Hypericum* extracts. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **1994**, S65-S68.
184. **Wamidh H, TALIB AM.** Antiproliferative Activity of Plant Extracts Used Against Cancer in Traditional Medicine. *Mahasneh.* **2010**, 78:33–45.
185. **Wang D, Yuan X, Liu T, Liu L, Hu Y, Wang Z, et al.** Neuro protective activity of lavender oil on transient focal cerebral ischemia in mice. *Molecules.* **2012**, 17(8):9803-17.
186. **Wargovich MJ, Woods C, Hollis DM, Zander ME.** Herbs, cancer prevention and health. *The Journal of nutrition*, **2001**, 131:3034-6.
187. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. **2007**. World Health Organ. Geneva.
188. **Wotman M, Levinger J, Leung L, Kallush A, Mauer E et al.** The efficacy of lavender aromatherapy in reducing preoperative anxiety in ambulatory surgery patients undergoing procedures in general otolaryngology. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* **2017**, 2(6):437-441.
189. **Yadollah-Damavandi S, Chavoshi-Nejad M, Jangholi E, Nekouyian N, Hosseini S et al.** Topical *Hypericum perforatum* improves tissue generation in full-

- thickness excisional wounds in diabetic rat model. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2015**, 2015:245328.
190. **Yang SA, Jeon SK, Lee EJ, Shim CH and Lee IS.** Comparative study of the chemical composition and antioxidant activity of six essential oils and their components. *Nat. Prod. Res.* **2010**, 24(2):140-151.
 191. **Yesil Celiktas O, Hames Kocabas EE, Bedir E, Vardar Sukan F, Ozek T, Baser KHC.** Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils of *Rosmarinus officinalis*, depending on location and seasonal variations. *Food Chem.* **2007**, 100 (2): 553–559.
 192. **Yi W, Wetzstein HY.** Anti-tumorigenic activity of five culinary and medicinal herbs grown under greenhouse conditions and their combination effects. *J. Sci. Food Agric.* **2011**, 91:1849–1854.
 193. **Zdunek K, Alfermann W.** Initiation of shoot organ cultures of *Hypericum perforatum* and formation of hypericin derivatives. *Planta Medica*, **1992**, 58: 621-625.
 194. **Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E.** Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. *Complementary Therapies in Medicine.* **2012**, 20:100-6.
 195. **Zhang X.** Traditional medicine: Its importance and protection. In: Twarog S, Kapoor P, eds. *Protecting and Promoting Traditional Knowledge: Systems, National Experiences and International Dimensions. Part 1. The Role of Traditional Knowledge in Healthcare and Agriculture.* New York: Aristolochia contorta United Nations, **2004**, 3–6.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İskenderun'da doğdu. 2008 yılında Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı.1 yıl ingilizce hazırlık eğitimini ve ardından lisans eğitimini tamamlayarak 2013 yılında mezun oldu.2015 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.

