



***Berberis vulgaris* BİTKİSİNE AİT ÖZÜTÜN İNSAN
MONOSİTİK (THP-1) HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ
TERAPÖTİK ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Benay EMİNAĞAOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Hakan AŞKIN

Yüksek Lisans Tezi

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

2025

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANA BİLİM DALI

***Berberis vulgaris* BİTKİSİNE AİT ÖZÜTÜN İNSAN MONOSİTİK (THP-1) HÜCRE
HATTI ÜZERİNDEKİ TERAPÖTİK ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

(Determination of Therapeutic Effects of *Berberis vulgaris* Plant Extract on Human
Monocytic (THP-1) Cell Line)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Benay EMİNAĞAOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Hakan AŞKIN
İkinci Tez Danışmanı: Arş. Gör. Dr. Handan UĞUZ

Erzurum
Haziran, 2025

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Benay EMİNAĞAOĞLU Tarafından Hazırlanan “*Berberis vulgaris* Bitkisine Ait Özütün İnsan Monositik (THP-1) Hücre Hattı Üzerindeki Terapötik Etkilerinin Belirlenmesi” başlıklı çalışması 17 / 06 / 2025 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Genetik Bilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Adem KARA <i>Erzurum Teknik Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Hakan AŞKIN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
İkinci Danışman:	Arş. Gör. Dr. Handan UĞUZ <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Melike KARAMAN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Mustafa Özkan BALTACI <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği’nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Alper NUHOĞLU

Enstitü Müdürü

Aslı ıslak imzalıdır

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof. Dr. Hakan AŞKIN danışmanlığında sunulan “*Berberis vulgaris* Bitkisine Ait Özütün İnsan Monositik (THP-1) Hücre Hattı Üzerindeki Terapötik Etkilerinin Belirlenmesi” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	9	30
Kuramsal Temeller	7	30
Materyal ve Yöntem	12	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	4	20
Sonuçlar ve Öneriler	0	20
Tezin Geneli	13	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Benay EMİNAĞAOĞLU	Prof. Dr. Hakan AŞKIN
17.6.2025	17.6.2025
İmza: Aslı ıslak imzalıdır	İmza: Aslı ıslak imzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☒ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim süresince araştırmalarımın planlanmasında ve yürütülmesinde desteğini ve deneyimlerini esirgemeyen, yönlendirmeleri ve aktardığı bilgilerle çalışmamı akademik esaslar doğrultusunda biçimlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakan AŞKIN'a,

Tez hazırlık sürecinde desteğiyle yanımda olan, bilgi ve birikimini benimle paylaşarak motivasyon sağlayan eş danışman hocam Sayın Arş. Gör. Dr. Handan UĞUZ'a,

Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümündeki kıymetli hocalarıma,

Tez çalışmamın başlangıcından itibaren, yürütülen deneysel çalışmalarda verdikleri destek ile Ayşe Nurseli SULUMER'e ve Bahri AVCI'ya

Lisansüstü eğitimim boyunca sabırlı yardımlarıyla sürecimi daha verimli ve anlamlı hale getiren, karşılaştığım her zorlukta yanımda olarak bana yalnızca akademik anlamda değil, aynı zamanda kişisel olarak da büyük bir destek veren değerli arkadaşlarım Ümit TORUN'a ve Betül Buket EMİNAĞAOĞLU'na,

Lisansüstü eğitim sürecimde, her zaman yanımda olarak beni destekleyen, moral ve motivasyon sağlayan sevgili annem Dilek EMİNAĞAOĞLU'na, babam Şener EMİNAĞAOĞLU'na, canım kardeşlerim Yağmur EMİNAĞAOĞLU'na ve Beren Ece EMİNAĞAOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ailemin verdiği sonsuz sevgi, sabır ve güven, bu süreci daha anlamlı kılarken karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmemde en büyük etken olmuştur. Ailemin desteği olmadan bu başarıya ulaşmam mümkün olmazdı.

Benay EMİNAĞAOĞLU

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***Berberis vulgaris* BİTKİSİNE AİT ÖZÜTÜN İNSAN MONOSİTİK (THP-1) HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ TERAPÖTİK ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Benay EMİNAĞAOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Hakan AŞKIN

İkinci Tez Danışmanı: Arş. Gör. Dr. Handan UĞUZ

Amaç: Yapılan çalışmada ilaç geliştirme açısından potansiyeli olan *Berberis vulgaris* (Bv) bitkisinin yapraklarından elde edilen özütlerin antikanser etkileri değerlendirildi. Söz konusu etkiler hücre kültürü (*in vitro*) ortamında incelendi.

Yöntem: Bitki özütünde yer alan bileşenlerin kimyasal karakterizasyonu, Gaz Kromatografisi–Kütle Spektrometrisi(GC-MS) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. *İn vitro* çalışmalarda, insan monositik (THP-1) hücre hattı kullanılarak, *Berberis vulgaris* yaprak etanol (E-BVL) özütü hazırlanarak farklı konsantrasyonlarına yönelik hücre canlılığı, WST-8 (Water-Soluble Tetrazolium Salt-8) testi ile değerlendirildi ve lösemi hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi analiz edildi. *CD33*, *CDK6*, *BAX*, *BCL-XL*, *Kaspaz-3* ve *CD86* genlerinin ekspresyon düzeyleri, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemi kullanılarak belirlendi.

Bulgular: GC-MS analizi sonucunda, E-BVL özütünde majör bileşik olarak %59,181 oktatriakontil pentafloropropiyonat olduğu tespit edildi. WST-8 analizi sonucunda, hücre canlılığında en belirgin azalmanın gözlemlendiği E-BVL özüt konsantrasyonunun IC₅₀ değeri 194.8 µg/ ml olarak belirlendi. İmmün yanıtla ilişkili bir gen olan *CD33*'ün mRNA ekspresyon seviyesinde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında E-BVL özütü uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Benzer şekilde, immün sistemi düzenleyen *CD86* geninin mRNA ekspresyon seviyesinde de istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlendi. Apoptozdan sorumlu proapoptotik genlerden biri olan *BAX*'ın mRNA ekspresyon seviyesinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında E-BVL özütü uygulanan grupta belirgin bir artış tespit edildi. Apoptoz mekanizmasında yürütücü kaspazlardan biri olan *Kaspaz-3* geninin mRNA ekspresyon seviyesinde ise, kontrol grubuna kıyasla E-BVL özütü uygulanan grupta istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlı bir artış gözlemlendi. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alan *CDK6* geninin mRNA ekspresyon seviyesinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında E-BVL özütü uygulanan grupta istatistiksel olarak önemli bir azalma gözlemlendi. Apoptozu önleyerek hücrelerin hayatta kalmasına katkı sağlayan antiapoptotik genlerden *BCL-XL*'ın mRNA ekspresyon seviyesinde ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında E-BVL özütü uygulanan grupta belirgin bir azalma tespit edildi.

Sonuç: Sonuçlarımız, E-BVL özütünün lösemi hücrelerinde programlı hücre ölümünü (apoptoz) teşvik ettiği ve hücre döngüsünü düzenleyen genler üzerindeki potansiyel baskılayıcı etkisini ortaya koymaktadır. Ayrıca, özütünün antiapoptotik sinyal yollarını baskılayarak hücrelerin yaşamını sürdürmesini engellediği ve böylece kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın, *in vivo* testlerle desteklenerek ilerleyen süreçlerde kanser tedavisine önemli katkılar sağlayacağına inanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Berberis vulgaris*, Gen ekspresyonu, İnsan Monositik Hücre Hattı (THP-1), Kanser tedavisi

Haziran 2025, 87 sayfa

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION

DETERMINATION OF THERAPEUTIC EFFECTS OF *Berberis vulgaris* PLANT EXTRACT ON HUMAN MONOCYTIC (THP-1) CELL LINE

Benay EMİNAĞAOĞLU

Supervisor: Prof. Dr. Hakan AŞKIN

Co-supervisor: Res. Asst. Dr. Handan UĞUZ

Purpose: In this study, the anticancer effects of extracts obtained from the leaves of *Berberis vulgaris* (Bv), a plant with potential for drug development, were evaluated. These effects were examined in vitro under laboratory conditions.

Method: Chemical characterization of the plant extract was carried out by following Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS) method. In vitro, human monocytic (THP-1) cell line, *Berberis vulgaris* leaf ethanol (E-BVL) extract was prepared and cell viability of different cells was evaluated by WST-8 (Water Soluble Tetrazolium Salt-8) test and antiproliferative effect of leukemia was analyzed. Expression of *CD33*, *CDK6*, *BAX*, *BCL-XL*, *Caspase-3* and *CD86* genes was determined by using real-time polymerase chain ratio (qRT-PCR) method.

Findings: As a result of GC-MS analysis, the major compound in the E-BVL extract was identified as 59.181% octatriacontyl pentafluoropropionate. According to the WST-8 assay, the IC₅₀ value of the E-BVL extract concentration, at which the most significant decrease in cell viability was observed, was determined to be 194.8 µg/ml. A statistically significant decrease was detected in the mRNA expression level of *CD33*, a gene associated with the immune response, in the group treated with E-BVL extract compared to the control group. Similarly, a statistically significant decrease was also observed in the mRNA expression level of *CD86*, a gene involved in immune system regulation. A notable increase was detected in the mRNA expression level of *BAX*, a pro-apoptotic gene responsible for apoptosis, in the E-BVL-treated group compared to the control group. Moreover, a highly significant increase was observed in the mRNA expression level of *Caspase-3*, one of the executioner caspases in the apoptosis mechanism, in the E-BVL-treated group compared to the control. A statistically significant decrease was found in the mRNA expression level of *CDK6*, a gene involved in cell cycle regulation, in the E-BVL-treated group compared to the control group. Additionally, the mRNA expression level of *BCL-XL*, an anti-apoptotic gene that promotes cell survival by inhibiting apoptosis, showed a notable decrease in the E-BVL-treated group compared to the control group.

Results: Our results indicate that the E-BVL extract promotes programmed cell death (apoptosis) in leukemia cells and reveals its potential suppressive effect on genes involved in cell cycle regulation. Moreover, it is thought that the extract inhibits anti-apoptotic signaling pathways, preventing cell survival and thereby contributing to the suppression of cancer cell proliferation. We believe that our study, when supported by in vivo tests, will make significant contributions to cancer treatment in the future.

Keywords: *Berberis vulgaris*, Gene Expression, Cancer and Its Treatment, Human Monocytic Cell Line (THP-1)

June 2024, 87 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
GİRİŞ.....	1
KURAMSAL TEMELLER.....	4
Kanserin Tarihsel Süreci ve Tanımı.....	4
Kansere Neden Olan Biyolojik, Çevresel ve Genetik Faktörler	5
Kanser Gelişiminde Etkin Olan Sinyal İletim Yolları	5
Kanser Tedavisinde Uygulanan Yöntemler	7
Radyoterapi	7
Kemoterapi.....	7
Hormonal tedaviler.....	8
Cerrahi yöntemler.....	8
İmmünoterapi	9
Antikor tedavileri	9
Non-spesifik kanser immünoterapileri	9
Kanser aşılırları.....	9
Kanser büyüme baskılayıcıları (İnhibitörleri)	10
Küresel ve Ulusal Ölçekte Kanserın Epidemiyolojisi.....	10
Lösemi.....	10
Löseminin tarihsel süreci ve tanımı	10
Löseminin epidemiyolojisi.....	11
Lösemi etiyolojisi ve patogenezi.....	11
Lösemide tanı yöntemleri ve klinik değerlendirme	11
Akut Miyeloid Lösemi	12

Akut miyeloid lösemi'nin tanımı	12
Akut miyeloid lösemi'nin epidemiyolojisi.....	12
WHO ve FAB lösemi sınıflandırması	13
Klinik Bulgular ve Tanı Süreci	15
Tedavi Yaklaşımları	15
60 yaşın altındaki hastalara yönelik uygulanacak tedavi yöntemi;.....	15
60 yaş ve üstü hastalara yönelik uygulanacak tedavi yöntemi.....	16
THP-1 Hücre Hattı	17
THP-1 hücre hattının avantajları ve dezavantajları.....	18
<i>Berberis vulgaris</i> Türünün Genel Özellikleri ve Sistematiği.....	19
Bitki sistematiğindeki yeri	20
<i>Berberis vulgaris</i> 'in Botanik Açıdan Tanımlanması	20
<i>B.vulgaris</i> meyvesinin besin içeriği	21
<i>B.vulgaris</i> meyvesi ve diğer kısımlarında bulunan sekonder metabolitler	21
<i>B. vulgaris</i> 'in geleneksel tıpta kullanımı	22
<i>B. vulgaris</i> 'in profilaktik ve terapötik etki mekanizmaları	22
<i>B. vulgaris</i> bitkisinin tıbbi amaçla kullanılan bölümleri.....	23
Bitkinin meyve, kök ve kök kabuğunun etkilerine dair bilgiler.....	23
Lösemi Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler.....	24
Çalışmada Kullanılan Genler ile İlgili Bilgiler	29
<i>Siyalik asit bağlayıcı immünoglobulin benzeri lektin 3 (CD33)</i> geni	29
<i>B hücreli lenfoma 2 (BCL2)</i> ile ilişkili <i>X proteini (BAX)</i> geni	29
<i>Sikline bağımlı kinaz 6 (CDK6)</i> geni	30
<i>B hücreli lenfoma ile ilişkili, büyük izoform (BCL-XL)</i> geni	30
<i>Sistein-aspartik asit proteazı 3 (Kaspaz 3)</i> geni	31
<i>Farklılaşma Kümesi 86 (CD86)</i> geni	31
MATERYAL VE METOT	32
Materyal	32
Kullanılan kimyasallar ve kitler	32
Kullanılan cihaz ve ekipmanlar.....	32
Metot	33
Bitki materyallerinin temini	33
Özütlerin Hazırlanması	34
<i>Berberis vulgaris</i> toprak üstü kısımları (yaprak ve sap) özütlerinin hazırlanması	34
Ekstraksiyon Karakterizasyonu.....	35

Gaz kromatografisi-kütle spektrometre analizi.....	35
Gaz kromatografisi-kütle spektrometre koşulları.....	36
<i>In vitro</i> Çalışmalar.....	36
Hücre kültürü	36
Hücrelerin kültür kaplarına ekimi ve büyütülmesi.....	36
Hücrelerin 96 kuyucuklu platelere ekilmesi	37
Drog Materyallerin Hazırlanması	37
Hücre canlılığının WST-8 testi ile analizi.....	37
Homojenizasyon İşlemi.....	37
Real Time PCR Protokolü.....	38
RNA izolasyonu	38
Elde edilen RNA'ların Konsantrasyon ve Saflık Değerlerinin Belirlenmesi.....	39
cDNA eldesi	39
Genlerin Primer Dizaynı ve Real-Time PCR.....	40
İstatistiksel Analiz.....	41
ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	42
Bitki Materyallerine Ait Ekstraksiyon Verimi	42
Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi.....	42
<i>Berberis vulgaris</i> özütünün GC-MS sonuçları.....	42
<i>Berberis vulgaris</i> yaprak özütünün GC-MS sonuçları.....	42
<i>Berberis vulgaris dal</i> özütüne ait GC-MS sonuçları.....	43
Hücre Canlılığı WST-8 Testi ile Analizi	45
<i>CD33</i> gen ekspresyon düzeyleri.....	46
<i>BAX</i> gen ekspresyon düzeyleri.....	46
<i>CDK6</i> gen ekspresyon düzeyleri.....	47
<i>BCL-XL</i> gen ekspresyon düzeyleri.....	47
<i>CD86</i> gen ekspresyon düzeyleri.....	48
<i>KASPAZ-3</i> gen ekspresyon düzeyleri.....	48
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
KAYNAKÇA	56
ÖZGEÇMİŞ.....	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bazı Sinyal Yolakları ve Görev Alan Onkogenler	6
Tablo 2. Akut Miyeloid Lösemide FAB Sınıflaması.....	13
Tablo 3. Akut Miyeloid Lösemi WHO Sınıflandırması	14
Tablo 4. Akut Miyeloid Lösemi Risk Sınıflandırması	16
Tablo 5. Lösemi Tedavisinde Kullanılan Bitkiler	25
Tablo 8. RNA İzolasyon Kit İçeriği.....	39
Tablo 9. cDNA Sentezinde Kullanılan Kimyasallar ve Miktarları.....	39
Tablo 10. Çalışmada Kullanılan Genlere Ait Primer Dizileri.....	40
Tablo 11. Kantitatif Real Time PCR Analizinde Kullanılan Kit İçeriği	40
Tablo 12. Eco Tech Kantitatif PCR SYBR Green PCR Döngü Protokolü.....	41
Tablo 13. Özüt Verim Miktarları	42
Tablo 14. <i>Berberis vulgaris</i> Yaprak Etanol Özütüne Ait Bileşenler	42
Tablo 15. <i>Berberis vulgaris</i> Dal Özütüne Ait Bileşenler.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kanser hücresinin meydana gelmesi	5
Şekil 2. Türkiye’de <i>Berberis vulgaris</i> yetiştiği iller (İstanbul, Kastomunu, Artvin, Samsun, Tokat)	21
Şekil 3. <i>Berberis vulgaris</i> yaprak ve dalların toplanması	34
Şekil 4. Etanol özütü basamakları	35
Şekil 5. WST-8 testi çalışma düzeneği.....	37
Şekil 6. <i>Berberis vulgaris</i> yaprağına ait GC-MS kromotogramı	43
Şekil 7. <i>Berberis vulgaris</i> dalına ait GC-MS kromotogramı	44
Şekil 8. E-BVL ve E-BVD 3B yapı görselleştirmesi biyoaktif bileşenleri	45
Şekil 9. E-BVL WST-8 hücre canlılık ve inhibisyon sonucu	46
Şekil 10. Göreceli <i>CD33</i> mRNA ekspresyon seviyesi	46
Şekil 11. Göreceli <i>BAX</i> mRNA ekspresyon seviyesi	47
Şekil 12. Göreceli <i>CDK6</i> mRNA ekspresyon seviyesi	47
Şekil 13. Göreceli <i>BCL XL</i> mRNA ekspresyon seviyesi	48
Şekil 14. Göreceli <i>CD86</i> mRNA ekspresyon seviyesi	48
Şekil 15. Göreceli <i>Kaspaz-3</i> mRNA ekspresyon seviyesi	49

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
3D RCT	: 3D Conformal Radiotherapy / 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
ADC	: Antikor-İlacı Konjugat
AKHN	: Allojenik Kök Hücre Nakli
ALL	: Akut Lenfoid Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
AP-1	: Aktivatör Protein 1
BAX	: B Hücreli Lenfoma 2 İle İlişkili X Proteini
BCL XL	: B Hücreli Lenfoma İle İlişkili Büyük İzofom
BCL2	: B Hücreli Lenfoma 2 +
Bv	: Berberis vulgaris
C₁₈H₅₄SeSi₃	: Hekza-Tert-Bütil Selenyum Trisiletan
C₂H₆O	: Etanol
CCl₄	: Karbon Tetraklorür
CD33	: Siyalik Asit Bağlayıcı İmmünoglobulin Benzeri Lektin 3
CD86	: <i>Farklılaşma Kümesi 86</i>
CDK6	: Sikline Bağımlı Kinaz 6
CO₂	: Karbondioksit
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
E-BVD	: Berberis vulgaris Dal Etanol
E-BVL	: Berberis vulgaris Yaprak Etanol
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FAB	: Fransız-Amerikan-İngiliz
FBS	: Fetal Sığır Serum
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FLT-3	: FMS- Benzeri Tirozin Kinaz
GAPDH	: Gliseraldehit-3-Fosfat Dehidrogenaz
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
G-CSF	: Granülosit- Koloni Uyarıcı Faktör

GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktörü
HDAC	: Yüksek Doz Sitarabin
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IgA	: Immunglobulin A
IgD	: Immunglobulin D
IgE	: Immunglobulin E
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
IMRT	: Intensity Modulated Radiotherapy /Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
ITIM	: Bağışıklık Reseptörlerine Özgü İnhibitör Motifler
KASPAZ-3	: Sistein-Aspartik Asit Proteazı 3
KLL	: Kronik Lenfoid Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
LD50	: Letal Doz
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NFκB	: Nükleer faktör- κ B
NOTCH	: Sinyal Yolağı
PBMC	: Periferik Kan Mononükleer Hücreleri
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PI3K	: Fosfatidilinozitol 3-Kinaz
PKC	: Protein Kinaz C
PROTAC	: Bifonksiyonel Küçük Molekül
RB1	: Retinoblastoma1
RNA	: Ribonükleik Asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RPMI	: Roswell Park Memorial Institute
SHP-1	: Src Homoloji 2 bölgesi içeren fosfataz-1
SHP-2	: Src Homoloji 2 bölgesi içeren fosfataz-2
Si₃	: 3 Tane Silisyum
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription / Transkripsiyonun Sinyal İleticileri ve Aktivitörü

TGFβ	: Transforming Growth Factor Beta / Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
THP-1	: İnsan Monositik Hücre Hattı
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör – Alfa
TP53	: Tümör Protein 53
UV	: Ultraviyole
VEGF-a	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-a
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü / World Health Organization
WNT	: Wingless ve Int-1 Sinyal Yolağı
WST-8	: 2-(2-Methoxy-4-Nitrophenyl)-3-(4-Nitrophenyl)- 5-(2,4-Disulfophenyl)- 2H -Tetrazolium, Monosodium Salt



GİRİŞ

Kanser, dünya çapında en yaygın ölüm nedenlerinden biri olup, tedavi edebilmek amacıyla özellikle gelişmiş ülkeler olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde ileri düzey sağlık hizmetleri kullanılarak çeşitli tedaviler uygulanmaktadır (Bray *et al.* 2012). Kanser, herhangi bir organ veya vücut yapısından kaynaklanabilen ve büyümeyi durdurma yeteneğini kaybetmiş hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla oluşmaktadır. Kanser, çeşitli laboratuvar testleri veya rutin radyolojik muayene sırasında, bazen de tesadüfen tespit edilebilir. Kanserin tespit edilebilmesi için genellikle 1 milyon hücreden oluşması veya 1 cm boyutunda olması gerekmektedir. Belirli boyuta ulaşan kanser, "kitle", "tümör", "nodül", "yumru" veya "lezyon" gibi terimler ile adlandırılabilir, ancak bu genel adlandırmanın istisnaları arasında kan ve kemik iliği kanserleri (lösemiler ve lenfomalar) yer almakta olup, bu tür kanserler genellikle "kitle" oluşturmazlar ve laboratuvar testleri ile tespit edilirler (Roy *et al.* 2016).

Dünya genelinde, insan vücudunu etkileyen 100'den fazla kanser türü bilinmektedir (Fitzmaurice *et al.* 2015; Pavlopoulou *et al.* 2021). Türkiye'de, 2014 yılında kanser insidansı yüz binde 210,2 olarak belirlenmiştir. Hematolojik malignitelerin insidansı ise kadınlarda yüz binde 12,6, erkeklerde ise yüz binde 18,2 olarak rapor edilmiştir. Lösemi, hematolojik maligniteler arasında ikinci sırada yer almaktadır (Şencan and İnce 2016). Lösemi, kemik iliği ve periferik kanda bulunan lökositlerin kontrolsüz klonal çoğalmasıyla belirlenen bir malign hastalıktır. Lösemi patolojik özelliklerine ve ilerleme hızına göre akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir (Mao *et al.* 2018; Rahman *et al.* 2020).

Akut miyeloid lösemi (AML), normal hücrelere göre proliferasyon hızı artmış ve spontan apoptozu azalmış hücrelerin kontrolsüz ve klonal olarak çoğalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu hücreler hızla kemik iliğini işgal etmesiyle seyreden bir malign hastalık grubudur. AML her yıl tanı konan yeni lösemi vakalarının yaklaşık olarak %20'sini oluşturmaktadır (Anak and Uysalol 2012). Çocukluk döneminde ortaya çıkan AML'nin yıllık görülme sıklığı, tahmini olarak her bir milyon çocuk için 8 vakadır (Puumala *et al.* 2013). AML hastanın yaşı, karyotip analizi, mutasyon ve komorbid durumlar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak farklı sonuçlar gösterebilen heterojen bir hastalıktır (Shipley and Butera 2009).

Bitkiler; besin, tedavi, güzellik ürünleri ve aroma verici gibi pek çok farklı kullanım alanına sahip olup, insanlık tarihi boyunca benzer amaçlarla kullanılmıştır. Bitkilerin bir bölümü doğal ortamdan toplanmaktayken, bir bölümü ise kültüre edilerek yetiştirilmektedir.

Ancak, tedavi için kullanılacak bitkilerin büyük bir kısmı hâlen doğadan temin edilmektedir. Bitkilerin en dikkat çeken ve bilimsel incelemelere en fazla konu olan yönleri, sağlık amaçlı kullanımlarıdır (Demirezer 2010). Geleneksel olarak, çeşitli hastalıkların tedavi edilmesi veya iyileştirilmesi amacıyla birçok doğal bileşik kullanılmaktadır (Dey *et al.* 2019).

Berberis vulgaris (Bv), *Berberidaceae* familyasından ve *Berberis* cinsine ait bir bitki türüdür (Uslu 2022). Bv Asya, Avrupa, Afrika, Kuzey Amerika ve Güney Amerika'nın ılımlı ve yarı tropikal bölgelerine özgü bir bitkidir. İran da dahil dünyanın birçok yerinde *Berberis* cinsine ait farklı bitkiler bulunmaktadır (Rahimi-Madiseh *et al.* 2017). Güneybatı Asya'da özellikle de İran'da Bv'nin meyvesi "zereşk" şeklinde adlandırılır ve reçel yapımında kullanılır. Ayrıca dondurma, yoğurt, sütlü ve jöle içeren tatlılarda gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Minaiyan *et al.* 2011). Türkiye'de, *Berberis vulgaris* doğal olarak yetişmekte olup İstanbul, Samsun, Kastamonu, Tokat ve Artvin yörelerinde yayılım göstermektedir. *Berberis vulgaris*, genel olarak taşlı yamaçlar, orman içi boşluklar ve çalılıklar arasında 500-1500 m rakımlarında yetişir. Bu çalı, kışın yaprağını döker, 2 m boylanabilir ve kalın, dikenli dallara sahiptir. Dikenleri genellikle üçlüdür ve yaprağa göre daha küçüktür. Yaprığın kenarları ince dişlidir ve uzunlukları 3-8 cm arasında değişmektedir (Ayna and Arslanoğlu 2019). Nisan-Mayıs döneminde açan çiçekler, salkım biçimindedir ve 15 ile 25 çiçeğin bir araya gelmesiyle oluşur. Olgunlaştıklarında kırmızı renkteki meyveler, elips şeklinde olup 8-12 mm uzunluğunda ve üzüksü bir yapıya sahiptir (Yücel *et al.* 1995). Ülkemizde uzun yıllardan beri kullanılan bu bitkinin meyveleri "karamuk" olarak adlandırılmıştır ve geleneksel olarak çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Bu bitkinin meyveleri, yaprakları, kökleri ve kabuğu yüzyıllardır çeşitli tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. Bv'nin biyolojik özellikleri ve kimyasal bileşimi, modern tıpta ve geleneksel halk tıbbında önemli bir yer edinmiştir (Uslu 2022). Çin tıbbında Bv'nin tıbbi kullanımları, 3000 yıl öncesine kadar uzanmakta olup, diğer ülkelerde bu kullanımın tarihi 2500 yıla kadar gitmektedir (Rahimi-Madiseh *et al.* 2017).

Berberis vulgaris bitkisinin kökü, gövdesi, yaprakları ve diğer bölgeleri berberin, oksiakantin, berbamin, flavonoidler, polifenoller ve antosiyaninler gibi değerli bileşikler içermektedir. (Sivakumar and Kamachandran Nair 1991; Villinski *et al.* 2003; Patni *et al.* 2012; Mazandarani *et al.* 2013). Bu bileşikler antioksidan, antienflamatuar, hipoglisemik, hipotansif ve hipolipidemik gibi aktiviteler de dahil olmak üzere farklı etkiler gösterir ve tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Mokhber-Dezfuli *et al.* 2014). Bv, ateş, öksürük, karaciğer hastalığı, depresyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Abd El- Wahab *et al.* 2013).

Bu tez çalışması kapsamında kullanacağımız Artvin ilinden toplanan *Berberis vulgaris* yaprakları ve dallarının etanol özütünün hazırlanması, kimyasal içeriğın belirlenmesi ve THP-1 hücreleri üzerindeki etkilerini *in vitro* sitotoksik testleri ve gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesini içeren ilk bilimsel çalışmadır.

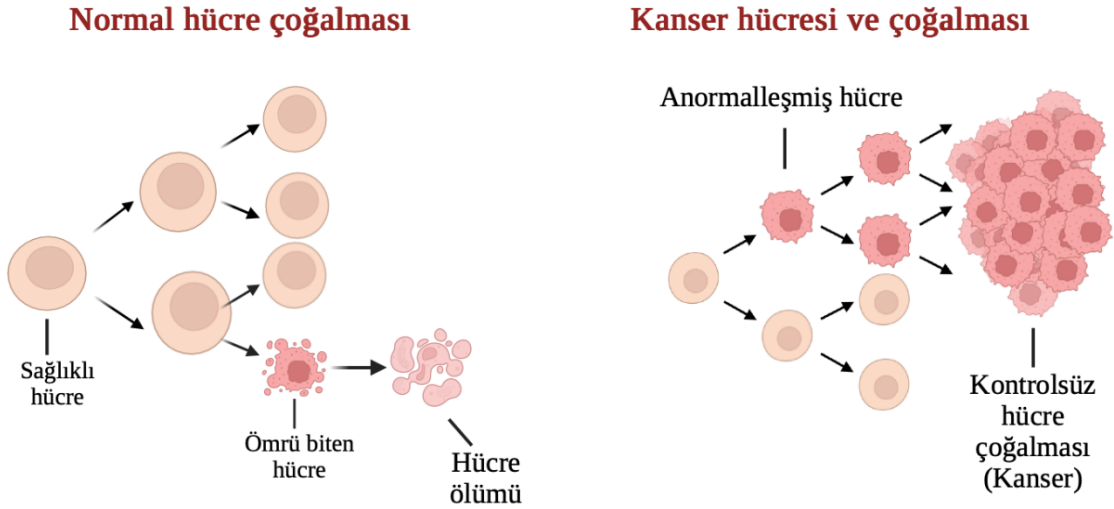


KURAMSAL TEMELLER

Kanserin Tarihsel Süreci ve Tanımı

Kanser, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olup birçok gelişmiş ülkede kalp ve damar rahatsızlıklarından sonra ölüme neden olan ikinci sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır (Sudhakar 2009). Kanser terimi, Latince “*cancer*”, Yunanca “*carcinos*” kelimelerinden türetilmiştir. Bu hastalık, ortaya yeni çıkan bir sağlık problemi olmayıp tarih boyunca dünya genelindeki pek çok insanı ve hayvanı etkilemiştir (Bayık 1989). Kanserin izlerine çok eski dönemlerde de rastlanmaktadır. Yaklaşık 50 milyon yıl öncesine ait dinazor fosillerinde kemik tümörlerine dair izlere rastlanmış ve ayrıca Milattan 500 yıl öncesine ait Ebers papirüslerinde de tümörle ilgili çeşitli bilgilere rastlanmıştır. Mısır piramitlerindeki mezarlarda osteosarkom (kemik tümörü) belirtileri taşıyan kalıntılar bulunmuştur. Bununla birlikte Isa’dan 2500 yıl öncesine ait Ramayana destanında tümörler ve bu hastalığın tedavi yöntemleri hakkında bilgiler bulunmaktadır (Bouchard-Kurtz 1972).

Tüm canlı varlıklar, hücreler ile hücre gruplarından meydana gelir. Bir organizmanın en küçük işlev gören yapısal birimi hücredir. Organizmada meydana gelen değişiklikler, ilk olarak hücrede başlar ve hücrelerin çoğalmasıyla devam eder. Organizmada biyotik (canlı) ve abiyotik (cansız) faktörlere bağlı olarak mutasyonlar meydana gelebilmektedir. Bu mutasyonlar ilk olarak hücrelerde meydana gelmektedir. Her hücrenin belirli bir yaşam süresi bulunur ve bu süre zarfında bölünme ve kalıtsal materyallerini aktarma yeteneğine sahiptir. Tüm hücreler, belirli bir bölünme sayısına ulaştıktan sonra ölürler. Ancak bazı hücreler bölünme yeteneklerini kaybetmezler ve sınırsız bir şekilde bölünmeye başlarlar. Kontrolsüz ve sınırsız bölünme sonucunda o dokuda bir tümör oluşur. Sınırsız ve kontrolsüz bölünmeye başlayan hücreler dokuda tahribata ve kansere sebep olmaktadır. Kanserli hücreler sürekli bölünebilme yeteneklerini sürdürebilmek için büyüme faktörlerini etkilerler bu sayede büyüme faktörlerinin reseptör ifadelerini artırarak hücrelerin daha fazla büyümesini ve bölünmesi sağlar. Ayrıca, normal hücrelerin ölmesini sağlayan programlı hücre ölümü mekanizması olan apoptozdan kaçabilme yeteneğine de sahiptirler. Bu sayede, hem sınırsız şekilde bölünmeye devam eder hem de uzun süre hayatta kalabilirler. Şekil 1’de kanser hücrelerinin oluşum sürecini adım adım göstermektedir (Zhu *et al.* 2016).



Şekil 1. Kanser hücresinin meydana gelmesi

Kansere Neden Olan Biyolojik, Çevresel ve Genetik Faktörler

Batı ülkelerinde her üç bireyden birinde kanser görülmekte, her beş kişiden biri ise bu rahatsızlık sebebiyle yaşamını yitirmektedir. Kanser türlerinin tamamı, genetik materyalde (Deoksiriboz Nükleik Asit (DNA)) meydana gelen bazı anormallikler sonucunda gelişmektedir (Futreal *et al.* 2001; Fearnhead 2004). Kanser vakalarının yaklaşık %10-15'inin kalıtsal olduğu, yani anne babadan aktarılan genetik bilgilerle aktarıldığı; geri kalan %85-90'lık kısmının ise yaşam boyunca canlı hücrelerin DNA'sının zararlı etkenlere maruz kalması, küçük fakat ilerleyici genetik değişiklikler ve kopyalama hataları sonucu oluştuğu düşünülür. Kanser, çok faktörlü bir hastalık olup, radyasyondan, virüslere, bakterilerden, kalıtsal faktörlere, çevredeki faktörlerden beslenme alışkanlıklarına ve kimyasal maddelere kadar pek çok unsur kanserin ortaya çıkmasında etkili olmaktadır. Çevresel faktörler arasında maruz kaldığımız pek çok kimyasal madde, kanser riskini artırmaktadır. Yetersiz beslenme, aşırı kilo, yağlı gıdalar ve işlenmiş et (salam, sosis, sucuk vb) ürünleri gibi besinlerde kansere yol açan önemli çevresel etkenlerdir. Tütün, hardal gazı, alkol, kömür tozu, benzen, kömür zifti, asbest, madeni yağlar ve naftalin gibi farklı kimyasal maddeler de kanserin başlıca nedenlerindendir. (Yokuş and Çakır 2012). Çevresel etmenler arasında en etkili unsurlar arasında tütün, alkollü içecekler, işlenmiş yiyecekler, fiziksel ve kimyasal maddeler sayılabilir (Doll and Peto 1981).

Kanser Gelişiminde Etkin Olan Sinyal İletim Yolları

Bugüne kadar kansere neden olabilecek 250'den fazla gen tanımlanmıştır. Birçok farklı genin ve mekanizmanın insan kanserlerinin oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Bu mekanizmalar, yalnızca kanser gelişiminde değil; aynı zamanda normal hücrelerin yaşam

süresini çoğalmasını, farklılaşmasını ve işlevini düzenleyen sistemlerdir. Kanseri hücrelerinde bu düzenleyici sistemler, kontrolsüz çoğalma, farklılaşmanın baskılanması, programlı hücre ölümünün (apoptoz) azalması ve doku mimarisinin bozulması gibi kanserli hücrelere özgü özelliklerin ortaya çıkmasına neden olacak şekilde ya aşırı aktif hale gelir ya da işlevini yitirir. Bazı "kanseri yolları" belirli bir kanser türüne özgü olabilirken, bazıları kötü huylu tümörlerin geniş bir yelpazesinde önemli rol oynayabilirler. Bir "kanseri yolu", insanlarda kansere yol açabilmesi için genetik veya epigenetik bir mutasyonla aktive edilen ya da baskılanan hücresel düzeyde düzenleyici işlevi olan bir sistemdir. Genellikle kanseri yolları, belirli bir kanser türüne özgü olabileceği gibi, farklı kanser türlerine sahip bireylerde aynı düzenleyici sistemin farklı bileşenlerindeki değişikliklerle de ortaya çıkabilir (Schulz 2023).

Bu kriterler temel alındığında, çeşitli düzenleyici sistemler Tablo 1'de gösterildiği gibi tipik kanseri yolları olarak değerlendirilebilir. Bunlar, mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolları, tümör protein 53 (TP53) düzenleyici sistemi ve *Retinoblastoma1* (RB1) etrafında yoğunlaşmış hücre döngüsü düzenleyici ağından meydana gelmektedir. Bu yollar birbirleriyle etkileşim içindedir. Aynı zamanda fosfoinozitol-3-kinaz (PI3K) yolu, protein kinaz C (PKC) kinazları, Transkripsiyonun Sinyal İleticileri ve Aktivitörü (STAT) yolu, Nükleer faktör- κ B (NF κ B) yolu ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF β) yanıt yolu gibi benzer sinyali yolları ve proteinlerle de ilişkilidirler. Üçüncü bir kanseri yolu grubu ise WNT ve Hedgehog sinyali yolları ile NOTCH düzenleyici mekanizmasından meydana gelmektedir (Pazarbaşı et al. 2011).

Tablo 1. Bazı Sinyali Yolları ve Görev Alan Onkogenler

Sinyali Yolağı	Görülen Kanseri Tipleri	Yolaktaki Onkogen Proteinler	Yolaktaki Tümör Baskılayıcılar
MAPK Yolağı	Birçok	RAS, BRAF (MYC)	
PI3K Yolağı	Birçok	PI3K, AKT	PTEN, CTMP
TP53 Ağı	Birçok	MDM2, HDM2	TP53, ATM BAX
RB1 Ağı	Birçok	Cyclin D1, CDK4, (MYC)	RB1, p16 ^{INK4A} , p15 ^{INK4B} , p57 ^{KIP2}
TGF β Yolağı	Karsinomlar, bazı yumuşak doku kanserleri ve bazı lösemiler		TGF β RII, SMAD2, SMAD4, RUNX
JAK/STAT Yolağı	Bazı karsinomlar, birçok lösemi ve lenfomada	STAT3, STAT5	STAT1, SOCS1
NF κ B Yolağı	Bazı lösemiler, birçok karsinomlar	Rel Proteinleri	CYLD
WNT Yolağı	Kolon, karaciğer, meme, mide ve diğer karsinomlar	WNT1, β - Catenin	APC, AXIN
SHH Yolağı	Spesifik deri, beyin ve akciğer kanseri	SHH, SMO, GLI1	PTCH1, PTCH2
NOTCH Yolağı	T-hücre lenfomaları ve karsinomlar	NOTCH1	NOTCH1

Kanser Tedavisinde Uygulanan Yöntemler

Modern tıptaki tüm gelişmelere rağmen, kanserin ortaya çıkmadan önce tespit edilmesi ve erken evrede önlenmesi büyük bir önem taşımaktadır. Kansere karşı alınabilecek koruyucu önlemler arasında; sigara ve türevi ürünlerden kaçınmak, alkol alımını minimum seviyeye düşürmek, günlük bedensel aktiviteyi artırmak, meyve ve sebze açısından zengin, dengeli bir beslenme düzeni benimsemek, güneşin zararlı ultraviyole (UV) ışınlarına aşırı maruz kalmaktan kaçınmak, kırmızı etin aşırı tüketiminden uzak durmak gibi alışkanlıklar benimsenebilir. Kanser tedavisinde, hastanın yaşı, genel sağlık durumu, hastalık öyküsü, kanserin türü ve evresi gibi birçok faktöre bağlı olarak değerlendirilir. Bu nedenle her tedavi yöntemi kendi avantaj ve dezavantajlarıyla değerlendirilir. Tedavi sürecinde cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi gibi yöntemler tek başına ya da birbirleriyle kombinasyon halinde uygulanabilir. Bu çok yönlü yaklaşım, tedavi etkinliğini artırmak için hastaya özel bir planlama yapılmasına olanak tanır (Baykara 2016).

Radyoterapi

Kanseri tedavi etmek amacıyla iyonize edici radyasyon kullanılarak kanser hücrelerinin yok edilmesine yönelik bir yöntem olan radyoterapi, günümüzde geleneksel kanser tedavi yaklaşımlarının en önemlilerinden biridir. Radyoterapi, dışsal ya da içsel ışın tedavisi olarak, spesifik bir bölgeye ya da tüm vücuda uygulanabilir. Radyoterapinin amacı, kanser hücrelerinin mümkün olduğunca yok etmek ve sağlıklı hücrelerin minimum düzeyde zarar vermektir. Bu tedavi yöntemi esnasında çeşitli teknikler kullanılır; bunlar arasında Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT), 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D RCT) gibi teknikler kullanılmaktadır (Baykara 2016). Yaygın olarak tercih edilen IMRT tekniği, prostat, meme, beyin ve baş-boyun kanserlerinde sıkça uygulanmaktadır. Bu yöntemde, hedeflenen bölgeye özgü farklı yoğunluklarda ışınlar verilerek, hastaya uygun dozda radyasyon tedavisi sağlanır (Kinhikar *et al.* 2014).

Kemoterapi

Kanser tedavi etmek için kullanılan kemoterapi, kemoterapötik ajanlar aracılığı ile kanser hücrelerini yok etmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu ajanlar sitotoksik (hücre öldürücü) ve antikanser özellikler taşımaktadır. Kemoterapi, bazı durumlarda tek başına etkili bir tedavi yöntemi olabilirken, çoğu zaman destekleyici ilaçlarla birlikte kullanılarak tedavi etkinliği artırılabilir. Bu destekleyici ilaçlar arasında antimetabolitler, alkileyici ajanlar, topoizomeraz inhibitörleri, mitotik engelleyiciler, kortikosteroidler ve tümör karşıtı antibiyotikler yer almaktadır. Özellikle lösemi ve lenfoma gibi hematolojik kanser çeşitlerinde

kemoterapi etkili sonuçlar vermektedir (Mian *et al.* 2016). Kemoterapötik ilaçlar intrakaviter (vücut boşluğuna), intratekal (omurilik sıvısına), intravenöz (damar yoluyla) veya oral (ağız yoluyla) olarak verilebilir. Oral yolla alınabilen kemoterapi ilaçları tedavinin evde de kolayca devam ettirilmesine imkân tanımaktadır (Lucena *et al.* 2015)

Hormonal tedaviler

Hormonlar, vücutta birbirleriyle etkileşime girerek kandaki ve dokulardaki seviyelerini değiştirebilen biyolojik bileşiklerdir. Bir hormonun seviyesindeki yükseliş, başka hormonun seviyesinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle, tedavi sürecinde hormon reseptörlerini baskılamak yerine hormon replasman tedavisinin uygulanması tercih edilebilir (Eden 2003; Ohlmann 2015). Bazı kanser türlerinde hormon reseptörlerini baskılayarak tedavi uygulamak etkili bir yöntemdir. Reseptörlere etkileşime giren moleküller, ilgili hormonun bu reseptörlerle etkileşime girmesini engeller ve böylece hücreye büyüme sinyallerinin iletilmesini durdurur (Groom and Younis 2016). Hormon tedavisinde bir başka yaklaşım ise hormonların sentezini engellemektir. Bu yaklaşıma örnek olarak, aromataz inhibitörleri verilebilir. Bu ilaçlar, androjenin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe ederek, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ali *et al.* 2016).

Cerrahi yöntemler

Cerrahi müdahale, kanser tedavisinde genellikle radyoterapi ve kemoterapi ile birlikte uygulanabildiği gibi, çoğu zaman tek başına da tercih edilen yaygın bir yöntemdir. Ortaya çıkabilecek kanserlerin önlenmesinde koruyucu amaçla, doku örneği alınıp (biyopsi) teşhis konulmasında ve metastaz ya da yayılımın olmadığı durumlarda kanserli doku veya kitlenin vücuttan uzaklaştırılmasında sıkça başvurulan bir yöntemdir. Kanserli kitlenin çevresindeki sağlıklı dokulara zarar vermeden tamamen çıkarma imkânı bulunmadığı durumlarda, cerrah, kitlenin bir kısmını çıkararak işlemi sürdürmeden önce kemoterapi veya radyoterapi ile kitlenin boyutunun küçültülmesini tercih edebilir. Cerrahi müdahale, son olarak hasar gören doku veya bölgenin onarımı ve yeniden şekillendirilmesinde de kullanılabilir. Geleneksel yöntemlerin yanı sıra, vücudun iç kısmı özel bir kamera sistemiyle görüntülenerek daha küçük kesiler ve komplikasyonlara yol açan laparoskopik cerrahi, sıvı azot veya soğuk problar yardımıyla dokuları dondurarak yok eden kriyo cerrahi, hassas ve ulaşılması güç bölgelerde uygulanan robotik cerrahi, yoğun ışık enerjisiyle yapılan lazer cerrahi ve yüksek frekansta elektrik akımıyla çalışan elektro cerrahi gibi farklı tekniklerle pek çok başarılı operasyon sıkça gerçekleştirilmektedir (Baykara 2016).

İmmünoterapi

İmmünoterapi tedavi yöntemi, vücudun savunma sisteminin iç ve dış uyarıcılara karşı gösterdiği tepkiyi kullanarak uygulanmaktadır. Kanser tedavisinde üç temel molekül grubu yaygın olarak tercih edilmektedir. Bunlar, antikorlar, sitokinler ve hücresel yapılardır. Tedavinin amacı, savunma sistemini uyarak kanserli hücrelere karşı saldırıya geçmesini teşvik etmektir. Bu, vücudun kendi bağışıklık sistemiyle yapılabileceği gibi, yapay tetikleyiciler (monoklonal antikorlar) kullanılarak da sağlanabilir (Baykara 2016).

Antikor tedavileri

Antikorlar, vücuda giren yabancı maddelere (antijenlere) karşı B hücreleri tarafından üretilen proteinlerdir ve 4 polipeptid taşıyan immüoglobulinlerdir. Fonksiyonlarına ve yapısal özelliklerine göre *Immunglobulin D (IgD)*, *Immunglobulin G (IgG)*, *Immunglobulin M (IgM)*, *Immunglobulin E (IgE)* ve *Immunglobulin A (IgA)* olmak üzere beş farklı alt gruba ayrılırlar. Her bir B hücresi, belirli bir antikor üretme kapasitesine sahiptir, ancak üretilen miktar, belirli bir kanser hücresi türüne karşı yeterli olmayabilir. Bu sebeple, belirli bir proteine karşı özel olarak üretilmiş ve aynı kökenden gelen kanser hücresindeki yalnızca bir epitopu tanımak üzere monoklonal antikorlar üretilir. Bu antikorlar, hücrenin sinyallerini engelleyerek, bağışıklık sistemini uyarak veya ilaçları hücrelere taşıyarak işlevlerini yerine getirirler (Grover and Park 2015).

Non-spesifik kanser immünoterapileri

Bu tür tedaviler, savunma sistemini harekete geçiren ve belirli bir hücre tipini hedeflemeyen tedavilerdir. Destekleyici tedavi olarak, bağışıklık sistemini uyarak süreci hızlandırırlar. Vücudun hastalıklara karşı savunmasını güçlendiren interferonlar, T ve B hücrelerinin iletişimini sağlayan ve hücre gelişiminde etkili olan interlökinler, kemik iliğinde kan hücresi üretimini destekleyen granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (*GM-CSF*) bu tür tedavilerde yararlanılan maddelerdir (Baykara 2016)

Kanser aşıları

Kanser aşıları, zayıflatılmış moleküller kullanarak bağışıklık sistemini harekete geçiren ve hastalıkları önlemeyi amaçlayan geleneksel aşılara benzerlik gösterir. Aradaki tek fark, kanser hücrelerinin hedef alınmasıdır. Bu da ya T ya da B hücrelerini uyarak gerçekleştirilir (Agorastos *et al.* 2015 ; Roland *et al.* 2016).

Kanser büyüme baskılayıcıları (İnhibitörleri)

Kanser hücrelerinin kendi kendine büyümesini engelleyebilme yöntemlerinden biri, hücrelerin büyümesini durdurmaştır. Hücrenin gelişimi ya da ölümü, reseptörlerine bağlanan etkenlerle birlikte kontrol edilir. En yaygın tanınan büyüme faktörleri arasında; *Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)*, *Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)*, *Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)* ve *Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)* yer almaktadır (Bae *et al.* 1997 ; Takahashi and Shibuya 2005). Büyüme etkenlerini engelleyenler arasında; proteazom inhibitörleri, *Fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)*, tirozin kinaz inhibitörleri, *mTOR* (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri ve histon deasetilaz inhibitörleri, bulunur (Giordano *et al.* 2016 ; Thompson *et al.* 2015). Hücrenin büyümesi ve metabolizması gibi süreçlerden sorumlu *mTOR*, protein kinaz ailesine dahil bir serin/treonin kinaz enzimidir ve örneğin meme kanseri gibi pek çok kanser türünde, tümör hücrelerinin kontrolsüz büyümesini ve çoğalmasını durdurmak için tedavi amacıyla kullanılabilir (Capozzi *et al.* 2015; Jerusalem *et al.* 2018).

Küresel ve Ulusal Ölçekte Kanser Epidemiyolojisi

Kanser, dünyada ve ülkemizde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan ölüm sebeplerindendir. Dünya genelinde gerçekleşen her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser kaynaklıdır (T.C Sağlık Bakanlığı 2021, WHO 2022).

Kanser hastalarının tedavi ve bakımı, diğer pek çok hastalık gibi, dünya genelindeki eşitsizlikleri yansıtmaktadır. Geniş çaplı tedavi hizmetleri, yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerin %90'ından fazlasında erişilebilirken, düşük gelirli ülkelerde bu oran %15'in altındadır. Aynı şekilde, kansere yakalanan çocukların yaşam süresi, yüksek gelirli ülkelerde %80'in üzerinde iken, düşük ve orta gelirli ülkelerde %30'un altında kalmaktadır. Meme kanseri tanısının ardından beş yıl sonra sağ kalım oranı, Güney Afrika'daki %40 , Hindistan'da %66 ve yüksek gelirli ülkelerin büyük bir kısmında bu oran %80'in üzerindedir. Kanser görülme sıklığı, yaşla birlikte artan risklerin birikmesi nedeniyle belirgin bir şekilde yükselmektedir. Bu risk birikimi, birey yaşlandıkça hücre onarım mekanizmalarının daha az verimli hale gelmesiyle de birleşmektedir. Dünya genelinde kadın ve erkeklerde kanser görülme sıklığına bakıldığında, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir (WHO 2022).

Lösemi

Löseminin tarihsel süreci ve tanımı

Lösemi kelimesi, Yunanca'da 'beyaz' anlamına gelen 'lökos' ve 'kan' anlamındaki 'haima' sözcüklerinden türetilmiştir (Arber *et al.* 2016). Hematoloji terimi ilk defa 1743 yılında Thomas

Schwenke tarafından kullanılmıştır. Löseminin tanımlanabilmesi, mikroskopun 19. yüzyılda tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla mümkün hale gelmiştir (Piller 2001).

Lösemi anormal beyaz kan hücresinin hızla çoğalması sonucunda ortaya çıkan hematolojik bir hastalıktır (Nemkov *et al.* 2019). Pediatrik dönemde en sık karşılaşılan malign hastalık türü olan lösemi, 20 yaş altındaki kanser vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (Clarke *et al.* 2016). Lösemiler, kaynaklandıkları hücre türüne göre lenfoid ve miyeloid olarak; hastalığın seyri ve hücrelerin olgunluk düzeyine göre ise akut ya da kronik şeklinde sınıflandırılır. Bu sınıflandırma akut miyeloid lösemi (AML), kronik miyeloid lösemi (KML), akut lenfoid lösemi (ALL) ve kronik lenfoid lösemi (KLL) şeklindedir (Franks and Teich 1997).

Löseminin epidemiyolojisi

Lösemi, kan hastalıkları arasında dikkate değer bir konumda yer almakta olup, görülme sıklığı ve yaygınlığı açısından dünya genelinde farklılık arz etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, löseminin yaş, cinsiyet, coğrafi bölge ve çevresel faktörlerle ilişkisini ortaya koymaktadır. Özellikle çocukluk döneminde rastlanan lösemi türleri ile yetişkin bireylerde görülen kronik ve akut lösemi tiplerinin görülme sıklığında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve ulusal kanser kayıtları, löseminin yıllık insidans oranlarının her 100.000 kişide 1 ila 5 vaka arasında değişiklik gösterdiğini belirtmektedir (Redaelli *et al.* 2005; Does *et al.* 2012).

Lösemi etiyolojisi ve patogenezi

Lösemilerin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğu ve çevresel faktörlerle genetik yatkınlıkların etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Etiyolojik açıdan, kalıtsal yapıdaki bozulmalar, kromozomlardaki düzensizlikler ve gen ifadesini etkileyen epigenetik değişimler, löseminin ortaya çıkışında temel bir etkiye sahiptir. Bunun yanı sıra kimyasal maddeler ile temas, virüs kaynaklı enfeksiyonlar ve bazı kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar lösemi olasılığını yükselten çevresel etmenler arasındadır. Hastalık gelişim süreci açısından ise, hematopoetik kök hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve olgunlaşma sürecindeki bozukluk, löseminin ana işleyiş mekanizmasını meydana getirir (Alter 2007).

Lösemide tanı yöntemleri ve klinik değerlendirme

Löseminin tanımlanabilmesinde erken ve doğru teşhis hastalığın prognozu ve tedavi etkinliği bakımından hayati bir rol oynamaktadır. Tanı koyma süreci, hastanın klinik

belirtilerinin ayrıntılı incelenmesiyle başlar ve kan testleri, kemik iliği örnekleme ile biyopsi gibi girişimsel yöntemlerle devam eder. Tam kan sayımı ve kan yayması, anormal hücrelerin tespitinde ilk aşamayı oluştururken, kromozom analizleri ve genetik testler hastalığın alt tiplerinin belirlenmesi ve risk değerlendirmesi için büyük önem taşır. Ayrıca, bağışıklık fenotipine yönelik testler, lösemnin sınıflandırılmasında ve uygun tedavi planının hazırlanmasında önemli rol oynar. Lösemi tanısında karşılaşılan ilk laboratuvar bulguları arasında sıklıkla lökositoz, normokrom, normositer anemi ve trombositopeni yer almaktadır. Periferik yaymalarda çoğunlukla blast hücreleri saptanmakla birlikte, olguların yaklaşık %10'unda periferik yayma sonuçları normal sınırlarda olabilir. Ayrıca periferik yayma, kan hücrelerinde etkisiz hematopoeze bağlı olarak gelişen anomalilerin (displastik değişiklikleri) de gözlenmesini sağlar. (Bozkurt *et al.* 2019).

Lösemiden şüphelenilen durumlarda tanının kesinleştirilmesi amacıyla kemik iliği aspirasyonu yapılarak örnek incelenmelidir. İncelenen kemik iliğinde blast hücre oranının %25'in üzerinde olması, lösemi tanısı için temel kriterlerden biridir. Ancak, miyelofibrozis gibi durumlarda veya kemik iliğinin yoğun lösemik hücrelerle infiltre olduğu olgularda, kemik iliği biyopsisi aspirasyona alternatif olarak tercih edilebilir (Eguiguren and Pui 1992).

Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi'nin tanımı

Akut miyeloid lösemi, olgun hücre formlarına farklılaşma yeteneğini kaybetmiş ve moleküler düzeyde genetik hasar taşıyan miyeloblastların kan, kemik iliği ve çeşitli dokularda birikimiyle gelişen; her yaş grubunda görülebilmekle birlikte en sık ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hematolojik malignitedir (Juliussen *et al.* 2009; National Cancer Institute 2018).

Akut miyeloid lösemi'nin epidemiyolojisi

Akut miyeloid lösemi, her yıl tanı alan yeni lösemi vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Çocukluk döneminde, ALL, AML'ye kıyasla yaklaşık dört kat daha sık görülmektedir. Ancak, yenidoğan döneminde AML daha yaygın olarak izlenirken, adölesan dönemde AML sıklığında artış gözlenmekte ve bu yaş grubundaki yeni lösemi vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Bu artış, erişkin yaşlarda da devam etmektedir (Anak and Uysalol 2012).

Akut lenfoblastik lösemi, erkek bireylerde daha sık görülürken; Akut miyeloid lösemi açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. AML sıklığında artış genetik hastalıklar (Ataksi -Telenjektiazi, Down sendromu, Kostmann Sendromu, Fankoni Anemisi, Diamond Blackfan Anemisi vb.) ve çevresel faktörlere (Sigara-ilaç-alkol kullanımı, maternal

ilaçlar, radyasyon, petrol ürünleri, pestisitler ve herbisitler gibi) bağlı olarak değişmektedir (Anak and Uysalol 2012).

WHO ve FAB lösemi sınıflandırması

1976 yılında Amerikalı, İngiliz ve Fransız hematologlardan oluşan bir grup tarafından, akut lösemilerin sınıflandırılmasına yönelik olarak Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflaması geliştirilmiştir. Bu sınıflama, akut lösemileri sitokimyasal boyanma özellikleri ve hücrelerin morfolojik görünümüne göre kategorize etmektedir. Ancak FAB sınıflaması; immünofenotipleme (bağışıklık fenotip analizi), elektron mikroskopisi, kromozom analizleri, moleküler biyoloji temelli inceleme yöntemleri ve nadir görülen lösemi alt tiplerini kapsamamaktadır. FAB sınıflamasına göre akut miyeloid lösemi farklı alt tiplere ayrılır; bu sınıflama Tablo 2'de sunulmuştur. (Bennett *et al.* 1976; Schumacher 1990; Head 2004; Yorulmaz *et al.* 2010).

Tablo 2. Akut Miyeloid Lösemide FAB Sınıflaması

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ	
ALT TİP	Tanımlama
M0	En az düzeyde farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M1	Olgunlaşamayan akut miyeloblastik lösemi
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogra-nuler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4EO	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5A	Akut monoblastik lösemi
M5B	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi

Akut lösemide kromozomal ve moleküler genetik bozuklukların belirginleşmesi ve bu anormalliklerin hastalığın prognozunda önemli bir rol oynaması, yeni bir sınıflandırma sistemine olan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Bu doğrultuda, 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization – WHO), akut lösemilerin yanı sıra lenfoid ve hematopoietik

kökenli tümörleri de kapsayan yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. WHO sınıflamasında; hücre yapısı, bağışıklık fenotipi, kromozomal ve moleküler biyolojik özellikler dikkate alınarak, akut lösemi tanısı koymak için blast hücre sayısı %30'dan %20'ye düşürülmüş ve daha nadir görülen lösemi alt tipleri sınıflandırılmaya dahil edilmiştir. Akut Miyeloid Löseminin WHO sınıflandırması detayları Tablo 3'te yer almaktadır. (Second MIC Cooperative Study Group 1988; Matsuo and Drexler 1998; Bene *et al.* 1995; Legrand *et al.* 2005; Yanada *et al.* 2005).

Tablo 3. Akut Miyeloid Lösemi WHO Sınıflandırması (Falini and Martelli 2023)

Akut Miyeloid Lösemi
Tekrarlayan Genetik Bozukluklarla Görülen AML
• t(8;21)(q22;q22),(AML 1/ETO) ile AML • inv(16)(p13q229 veya t(16;16)(p13;q22),(CBFβ/MYH1-1) ile AML • Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML) • 11q23 (MLL) anomalisi ile AML
Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML
• Önceden miyelodisplastik sendromlu • Önceden miyelodisplastik sendrom olmadan
Tedaviye İkincil AML ve MDS
• Alkilleyici ajanlarla ilişkili • Topoisomera II inhibitör ile ilişkili
Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML
• Minimal farklılaşma gösteren AML • Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik • Akut miyelofibrozis ile panmiyelozlölsemi • Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi • RARα rearrajmanı göstermeyen akut promiyelositer lösemi • Akut miyelomonositik lösemi • Akut monoblastik ve monositer lösemi • Akut eritrolösemi • Akut megakaryoblastik lösemi • Akut bazofilik lösemi • Myeloid sarkom

Klinik Bulgular ve Tanı Süreci

Lösemik hücrelerin etkilediği organ ve dokulara bağlı olarak çeşitli klinik belirtiler ve şikayetler oluşmaktadır. AML'de olguların büyük çoğunluğunda, kemik iliği ve kemik iliği dışı lösemik yayılıma bağlı semptomlar ön plandadır. Ateş, iştahsızlık, halsizlik, solgunluk, kanama, sitopeni (anemi, nötropeni ve trombositopeni), enfeksiyonlara yatkınlık ve kilo kaybı gibi belirtiler yaygın olarak gözlenmektedir (Arceci and Meshinchi 2015).

Trombosit düşüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkan peteşiler, burun kanamaları, diş eti kanamaları, göz çevresindeki kanamalar ve ciltte oluşan yaralanmalardan sonra durmayan kanamalar hastalığın erken belirtileri arasında yer alır ve tanı anında hastaların yaklaşık olarak yarısında bu bulgulara rastlanmaktadır. AML hastalarında, ALL hastalarının aksine, kemik ağrıları daha nadir görülmektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise, lösemiye bağlı cilt tutulumu (miyeloid tümör) olguların yaklaşık %13'ünde ortaya çıkmaktadır (Bear *et al.* 1989).

Tedavi Yaklaşımları

Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarına uygulanacak tedavi süreci, hastanın yaşına göre farklılık gösterebilir. Genç ve ileri yaştaki hastalar için izlenecek tedavi protokolleri arasında değişiklikler söz konusu olabilir. Tedavi yöntemleri, genellikle 60 yaşın altındaki ve üzerindeki bireyler olarak iki gruba ayrılmaktadır (Erkurt 2017).

60 yaşın altındaki hastalara yönelik uygulanacak tedavi yöntemi;

Remisyon indüksiyon tedavisi

Lösemik hücre sayısını belirlenebilir düzeyin altına düşürmektir. En yaygın yöntem '3+7' protokolüdür: 7 gün süreyle sitarabin ve 3 gün süreyle antrasiklin (daunorubisin, idarubisin veya mitoksantron) verilir. Gençlerde idarubisin, yaşlılarda daunorubisin tercih edilir. (Mandelli *et al.* 2009; Li *et al.* 2015).

Konsolidasyon tedavisi

Sitogenetik risk sınıflandırılmasına göre iyi, orta ve kötü olarak gruplandırdıktan sonra tedavi düzenlenmelidir. AML sitogenetik risk sınıflandırılması Tablo 4'te sunulmuştur (Döhner *et al.* 2010).

Tablo 4. Akut Miyeloid Lösemi Risk Sınıflandırması

İyi risk grubu (%25)
• inv(16), t(16;16), CBFB-MYH11 • t(8;21), RUNX1-RUNX1T1 • t(15;17) • Normal sitogenetiğe sahip vakalarda, FLT3 negatif olan ve NPM1 mutasyonu ya da CEBPA mutasyonu taşıyan vakalar
Orta risk grubu (%65)
• Normal sitogenetik • +8 • t(9;11), MLLT3-MLL • Diğer tanımlanamayanlar • inv(16) veya t(16;16), t(8;21) kromozom değişikliklerine sahip olan ve c-KIT mutasyonu taşıyan vakalar
Kötü risk grubu (%10)
• Normal sitogenetiğe sahip olup NPM1 mutasyonu bulunmayan ve FLT3-ITD mutasyonu taşıyan vakalar • Karmaşık karyotip • -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)

İyi risk grubu: 3–4 kür yüksek doz sitarabin (HDAC) uygulanır. Bu grupta HDAC, kök hücre nakline göre üstün değildir. Relaps riski %35’in altındadır (Yanada *et al.* 2005; Cornelissen *et al.* 2007; Koreth *et al.* 2009).

Orta risk grubu: *İnsan Lökosit Antijeni (HLA)* uyumlu donör varsa allojenik nakil tercih edilir. Donör yoksa 1–2 kür HDAC sonrası otolog nakil ya da 3–4 kür HDAC verilir. 4 yıllık hastalıksız yaşam süresi ~%30’dur (Weick *et al.* 1996).

Kötü risk grubu: Uygun verici varsa allojenik nakil yapılır. Yoksa HDAC sonrası otolog nakil ya da klinik araştırmalar önerilir. 5 yıllık yaşam oranı %15–30’dur. (Cornelissen *et al.* 2007).

60 yaş ve üstü hastalara yönelik uygulanacak tedavi yöntemi

Tedavi kararı yaşa ek olarak hastanın genel durum ve anamnez verileri dikkate alınarak verilir (Schiffer 2010). Yoğun kemoterapi uygun hastalarda uygulanabilir: 7 gün sitarabin + 3 gün idarubisin veya daunorubisin. Alternatif olarak: Düşük yoğunluklu tedavi (sitarabin, 5-azasidin, desitabin) tercih edilir. Kötü riskli hastalarda destekleyici tedavi ya da klinik araştırma

önerilir (Löwenberg *et al.* 1989). Uygun hastalarda düşük yoğunluklu hazırlık sonrası allojenik nakil yapılabilir (Giralt *et al.* 2009; Prébet *et al.* 2009).

Nüks tedavi

Kurtarma tedavisi olarak yüksek doz sitarabin , antrasiklin ve $\pm$ etoposid kombinasyonu ya da fludarabin, sitarabin ve idarubisin kombinasyonu uygulanabilir. Ayrıca, *granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF)* desteğiyle birlikte kök hücre nakli veya uygun hastalarda klinik araştırma protokolüne dahil edilebilir (Ho *et al.* 1988 ; Jackson *et al.* 2001).

Kök hücre nakli

AML hastalarında hastalığın tekrar etme oranı, iyi sitogenetik risk grubunda %30, orta risk grubunda %43 ve kötü sitogenetik grupta ise yaklaşık %75 civarındadır. Allojenik kök hücre nakli (AKHN), otolog kök hücre nakline kıyasla daha başarılı bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmekte ve hastalığın tekrar etme oranlarının daha düşük seviyelerde seyrettiği bilinmektedir (%24-36'ya karşılık %46-61). Yaşam süresi açısından, allojenik ve otolog kök nakli arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Standart risk grubundaki bazı hastalara (bir kürle remisyona ulaşamayanlar, FMS- Benzeri Tirozin Kinaz (FLT3) mutasyonu tespit edilenler) uygun bir donör mevcutsa, AKHN yapılmalıdır. Kötü sitogenetik risk grubunda *HLA* uyumlu kardeş vericiden gerçekleştirilen hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) yaşam süresi ve hastalığın tekrar etme oranları üzerinde belirgin şekilde olumlu bir etkisi olduğu gözlenmemektedir (Zittoun *et al.* 1995; Harousseau *et al.* 1997; Burnett *et al.* 1998; Cassileth *et al.* 1998; Suci *et al.* 2001; Burnett *et al.* 2002).

THP-1 Hücre Hattı

THP-1, çocukluk dönemine ait akut monositik lösemi olgusunun periferik kan örneğinden Tsuchiya ve ark. tarafından 1980 yılında elde edilmiş, doğal yolla sürekli çoğalabilen monosit benzeri özellikler taşıyan bir hücre hattını ifade eder (Tsuchiya *et al.* 1980; Bosshart and Heinzelmann 2016). Bu hücre hattı, monosit/makrofaj fonksiyonlarını, hücresel mekanizmalarını, sinyal iletim yollarını ve besin ile ilaç taşınması gibi süreçleri araştırmak amacıyla sıkça kullanılan bir insan lösemi monosit hücre hattıdır. Bu hücre hattı, monosit ve makrofaj etkinliklerinin düzenlenmesini öngörmek amacıyla sıklıkla kullanılan bir hücre hattıdır (Chanput *et al.* 2014). Genetik olarak modifiye edilmiş varyantları da dahil olmak üzere THP-1 hem normal durumda hem de hastalık koşullarında monositlerin yapısal ve işlevsel özelliklerini incelemek için önemli bir kaynak sağlar (Bosshart and Heinzelmann 2016).

THP-1 hücre hattı, yalnızca monosit formunda değil, aynı zamanda makrofaj benzeri bir fenotipe dönüştürüldüğünde de bağışıklık tepkilerini araştırmak amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır (Schwende *et al.* 1996; Daigneault *et al.* 2010).

THP-1 hücre hattının avantajları ve dezavantajları

Mali ya da etik sınırlamalar sebebiyle, hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan *in vivo* araştırmalar ile elde edilebilecek bazı mekanistik anlayışlara rağmen, *in vitro* çalışmalar, bazı uygulamaların oluşturulmasında daha öncelikli olabilir. *In vivo* sistemler, biyolojik olarak doğal kaynaklı olma üstünlüğüne sahiptir; fakat donör canlılığı ve bireyler arası çeşitlilik, elde edilen verilerin değerlendirilmesini ve anlamlandırılmasını daha da zorlaştırabilir. Kanser hücrelerinden türetilmiş fare ya da insan hücre hatları, hücresel görevleri, süreçleri ve yanıtları ile sinyal iletimi ve besin ile farmasötik madde taşınımını araştırmak için değerli *in vitro* modellerdir. Bunlar, ilaçların son aşamada *in vivo* olarak doğrulanmış farmakodinamik etkilerini ya da insanlar tarafından tüketilmesi amaçlanan bileşiklerin sağlık üzerindeki faydalı etkilerini destekleyebilir (Mangan and Wahl 1991; Mangan *et al.* 1991).

THP-1 hücre dizisinin, periferik kan mononükleer hücre (PBMC) kökenli monositler ya da makrofajlara kıyasla kullanılmasının üstünlükleri aşağıda sıralanmıştır:

1. THP-1 monositlerinin ortalama çoğalma süresi yaklaşık 35 ile 50 saat arasındadır. %10 fetal sıgır serumu (FBS) ilavesiyle zenginleştirilmiş roswell park memorial institue 1640 (RPMI 1640) ortamında kültür edildiğinde, THP-1 hücreleri yaklaşık üç buçuk gün içinde dört katına ulaşabilir. Bu proliferasyon hızı, PBMC kökenli monositlerle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir.
2. THP-1 hücrelerinde enfeksiyöz virüsler ya da zararlı maddelerin mevcudiyetine dair raporlanmış bir bulgu bulunmamaktadır; bu durum ise söz konusu hücre dizisinin kullanımını görece pratik ve güvenilir olmasını sağlar.
3. THP-1, hücre hassasiyeti ve işlevselliğinde herhangi bir değişiklik olmaksızın 25. pasaja kadar (yaklaşık üç ay süreyle) *in vitro* olarak çoğaltılabilen ölümsüz bir hücre hattıdır. PBMC kökenli monositler ise, programlı hücre ölümünü engellemek amacıyla hayatta kalma faktörleri olan *interlökin 1 beta (IL-1 β)*, *tümör nekrozis faktör – alfa (TNF- α)* ya da *lipopolisakkarit (LPS)* gibi inflamatuvar mediatörlere gereksinim duyar (Mangan and Wahl 1991; Mangan *et al.* 1991).
4. PBMC kaynaklı monositlerin erişilebilirliği çoğunlukla kısıtlıdır ve bu hücreler sıvı azotta saklanamaz. Buna karşın, THP-1 hücreleri 1-2 yıl muhafaza edilebilir ve uygun bir prosedür izlendiğinde, bu hücre hattı hem monosit-makrofaj niteliklerini

hem de hücre yaşanabilirliğini kayda değer bir kayıp olmaksızın yeniden kazanabilir.

5. THP-1'in homojen genetik kökeni, hücre fenotipindeki değişkenliği en düşük seviyeye indirir; bu da elde edilen sonuçların yeniden üretilebilirliğini artırırken, bireysel vericilerden kaynaklanan yüksek çeşitlilik, PBMC kaynaklı monositlerin kullanımında yaygın bir zorluk oluşturur. Ancak bu homojen geçmiş, etkilerin genetik yapıya bağlı olabileceği durumlarda olası bir olumsuzluk teşkil edebilir.
6. Buffy coat'tan lökositlerin izolasyonu, kan örneği alındıktan sonraki bir hafta içinde gerçekleştirilmelidir. Sağlıklı yetişkinlerin buffy coat'undan monositler, PBMC'nin %2 ile %10'u arasında değişiklik gösterebilir. Diğer kan bileşenleri (örneğin trombositler) ile kontaminasyon dikkate alınmalıdır (Cousins *et al.* 2003; Rogers *et al.* 2003).

THP-1 makrofajlarının *in vitro* farklılaşmasından ortaya çıkan olumsuz etkiler, örneğin farklılaşma evresinde bazı genlerin artan şekilde etkinleşmesi, belirli uyarıların, özellikle besin kökenli biyoaktif bileşenlerin zayıf etkilerini bastırabilir ya da LPS'ye karşı artmış bir hassasiyete yol açabilir (Takashiba *et al.* 1999; Zarembler and Godowski 2002; Park *et al.* 2007). Fakat, farmasötikler ya da kimyasal maddeler gibi etkili uyarıcılar kullanıldığında, bu durum daha az problem teşkil edebilir. Hücre serilerinin kullanılmasındaki dezavantaj, tümör kökenli yapının ve hücrelerin doğal çevrelerinden farklı şartlarda çoğaltılmasının; fizyolojik ortamda bulunan normal vücut hücrelerine göre muhtemelen farklı duyarlılıklar ve yanıtlar göstermelerine yol açabilmesidir (Schildberger *et al.* 2013).

***Berberis vulgaris* Türünün Genel Özellikleri ve Sistematığı**

Berberis vulgaris, *Berberidaceae* ailesine ait bir bitki türüdür. *Berberis* türlerine ait çeşitli bitkiler, İran da dahil olmak üzere dünya genelinde birçok farklı bölgesinde; Asya, Avrupa, Afrika, Kuzey Amerika ve Güney Amerika'nın ılıman ve yarı tropikal bölgelerinde yetişen çalı türü bir bitkidir. (Shamsa *et al.* 1999). İran'da yaygın olarak tanınan bu bitki sarıçalı veya zereşk olarak adlandırılmaktadır (Imanshahidi and Hosseinzadeh 2008; Fouladi 2012). *Berberis* cinsine ait farklı türler, dünya genelinde çeşitli amaçlar için yetiştirilmektedir (Ardestani *et al.* 2013; Rahimi-Madiseh *et al.* 2016). Çin tıbbında *B. vulgaris*'in şifa amaçlı kullanımının geçmişi 3000 yıl öncesine, bazı bölgelerde ise 2500 yıl öncesine dek dayanmaktadır (Shamsa *et al.* 1999). İran'da Rhazes, *B. vulgaris*'in tedavi edici niteliklerini açıklayan ve kullanımının insanlar için faydalı olduğunu savunan ilk kişiydi (Zargahami 2011). *B. vulgaris* bitkisinin farklı kısımlarında, en önemlisi berberin olmak üzere çeşitli alkaloid bileşikler yer almaktadır. Bu alkaloid, antioksidan, iltihap giderici, kan şekeri düşürücü,

tansiyon azaltıcı ve kan yağlarını düşürücü etkiler de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkiler sergileyebilir (Bhardwaj and Kaushik 2012; Mokhber-Dezfuli *et al.* 2014). *B. vulgaris*'in farklı kısımları gıda alanında değerlendirilirken ilaç sektöründe ve süs bitkisi olarak de çeşitli mekanların dekorasyonunda tercih edilir. Geleneksel tıp anlayışına göre, *B. vulgaris*; yüksek ateş, öksürük, karaciğer rahatsızlıkları, ruhsal çöküntü, hiperlipidemi, hiperglisemi ve kanama gibi durumların tedavisinde kullanılmaktadır (JavadiFar and Farhadi 2008; Abd El-Wahab *et al.* 2013).

Bitki sistematigindeki yeri

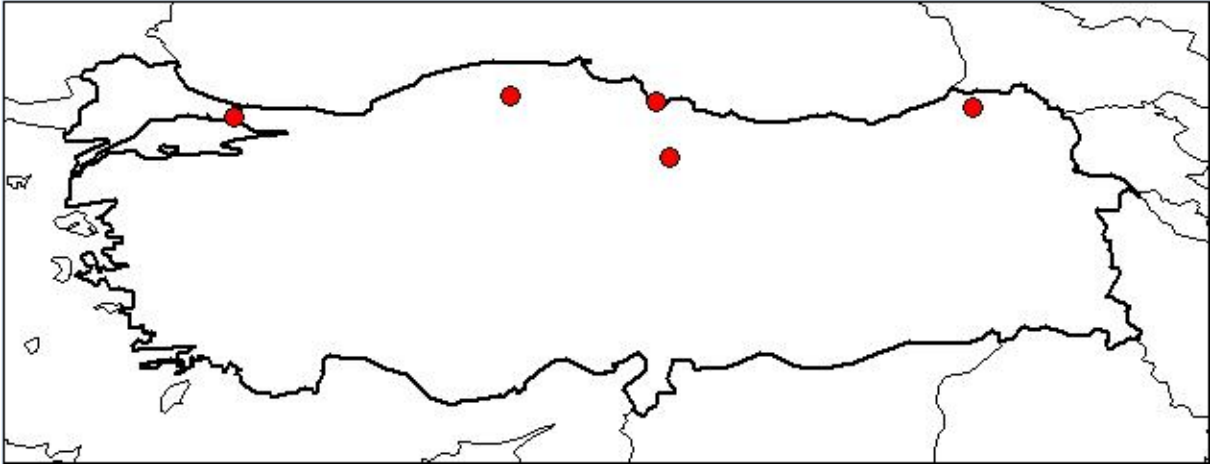
Alem	: Bitkiler Alemi
Bölüm	: Magnoliophyta
Altsınıf	: Manolyagiller
Familya	: Berberidaceae
Cins	: Berberis
Tür	: <i>Berberis vulgaris</i> L.



Berberis vulgaris'in Botanik Açıdan Tanımlanması

Berberis vulgaris genellikle 1 ila 5 metre boyunda, nadiren daha kısa boylu, odunsu yapıdaki çalılardır. Bu bitkilerin kabukları ile odunlarının iç yüzeyi sarı, kahverengi ya da mor tonlarında bulundukları bölgenin biyotik ve abiyotik faktörlerine göre değişiklik gösterebilir. Bu bitkilerin gövdeleri silindirik, köşeli ya da çizgili formda olabilir ve mumsu bir tabakayla kaplanmış halde bulunurlar. Uzun dallardaki yapraklar, tek, çift veya üçlü devedikenlerine dönüşür; bazen pençe şeklinde ya da yaprak benzeri özellik gösterir. Kısa dallarda veya küçük dallarda ise yapraklar yoğun kümeler halinde, tüysüz, sap bulunmadan ya da kısa saplı olarak yer alır (Mozaffarian 2005; Ghahremaninejad *et al.* 2012).

Çiçekleri genellikle sarı renkte olmasına rağmen bazen farklı renklerde de görünebilir. Çiçekler taç ve çanak yapraklara sahiptir. Taç yaprakları genellikle çanak yapraklarından daha küçük boyutludur. *B. vulgaris* bitkisinin meyveleri parlak kırmızı ya da koyu kırmızı-siyah tonlarındadır ve ekşi bir tada sahiptir (Mozaffarian 2005; Ghahremaninejad *et al.* 2012). Sonbaharda yapraklarını döken ve kış mevsimini geçiren kızamık çalıları, Mart ayında filizlenmeye başlar ve Haziran'da çiçeklenir (Mazandarani *et al.* 2013). Ülkemizde *Berberis vulgaris*'in yetiştiği iller Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Türkiye’de *Berberis vulgaris* yetiştirildiği iller (İstanbul, Kastamonu, Artvin, Samsun, Tokat) (TÜBİVES)

***B.vulgaris* meyvesinin besin içeriği**

B.vulgaris meyvesinin içerisinde fruktoz, dekstroz, tartarik asit, malik asit, sitrik asit, reçine ve pektin gibi çeşitli besin ögeleri bulunur. Aynı zamanda A ve C vitaminleriyle birlikte demir, potasyum, kalsiyum açısından da zengindir (Yin *et al.* 2002; Rezaei *et al.* 2011). Bu meyvede demir, çinko, bakır ve manganez oranları sırasıyla 2650 mg/kg, 27.5 mg/kg, 33.7 mg/kg ve 58.6 mg/kg düzeyindedir (Rahimi-Madiseh *et al.* 2016). *B. vulgaris* meyvesinin bileşimi %79.6 oranında su, %1.16 oranında yağ, %2 oranında protein, %16.24 oranında karbonhidrat ve %0.99 oranında mineral kalıntısı (kül) içermektedir. Antosiyanin düzeyi ise yaklaşık 281 mg/l olarak ölçülmüştür (Farhady *et al.* 2012).

***B.vulgaris* meyvesi ve diğer kısımlarında bulunan sekonder metabolitler**

B. vulgaris bitkisinin farklı türlerinde çeşitli metabolitlerin bulunduğu tespit edilmiştir. Yapılan fitokimyasal incelemeler; alkaloidler, tanenler, karotenoidler, vitaminler, proteinler, yağlar, antosiyaninler ve fenolik maddelerin mevcut olduğunu göstermiştir. Bu bileşikler Jatrorizin Klorür, Aromolin, Berberin, Berbamin, Palmatin Klorür, Oksiberberin, Kolumbamin, İzokoridin, Lambertin, Magniflorin, Bisbenzilizokinolinler, (+)-Oksikanthin, Kannabisin G, (±)-Liyoniresinol, (+)-Aromolin, (+)-Obamegin, Talifolin, 8-Oksiberberin, Beluçistanamin, (–)-Tejedin, (+)-Obaberin, (+)-İzotetrandrin, Magnoflorin Klorür, (+)-Taligrisin, Beriambin, Berberrubin, Bargustanin, Kolumbamin, Berlambin, Hidroksikanthin, Berlambin, Lupeol, Oleanolik Asit, Stigmasterol, Urosolik asit, Krisantemin, Kuersetin, Pelargonin, Petunidin-3-O-β-D-glikozit, Kafeik Asit, Kempferol, Hiperozit, Klorojenik asit, Aeskuletin, Polisakkarit, Sakkaroz, Ksilan, Beta-glukan, Pektin, Glukan, Alfa Askorbik asit ve K vitamini’dir. *B. vulgaris* meyve suyunda en yüksek düzeyde fenolik bileşikler ve antosiyaninler bulunurken, flavonoid maddeler en fazla *B. vulgaris* yapraklarında yer almaktadır. Bitkinin kalitesini

değerlendirmek açısından, meyvede bulunan antosiyanin miktarı önemli bir kalite göstergesi olarak kabul edilmektedir (Mazandarani *et al.* 2013). *B. vulgaris* meyvesinde flavonol, flavonoid ve fenolik maddelerin yoğunlukları sırasıyla 25.3 mg/g, 12.2 mg/g ve 0.54 mg/g olarak ölçülmüştür (Rahimi-Madiseh *et al.* 2016).

***B. vulgaris*'in geleneksel tıpta kullanımı**

Şifalı bitkiler, binlerce yıl öncesine dayanan bir geçmişe sahip olup, farklı milletler arasında tanınmakta ve birçok ülkenin geleneksel tıp anlayışına göre asırlar boyu kullanılmaktadır. Son yıllarda kimyasal ilaçların gelişmesine rağmen, tıbbi bitkiler güvenli kullanım, etkinlik, kültürel kabul ve sentetik ilaçlara kıyasla daha düşük yan etki oranları nedeniyle pek çok ülkede olumlu bir şekilde karşılanmaya ve kullanılmaya devam edilmektedir (Calixto 2000; Bahmani *et al.* 2014). İran'da da diğer ülkelerde olduğu gibi, *Berberis* cinsi de dâhil olmak üzere çeşitli şifalı bitkiler, geleneksel tıbbın bir parçası olarak hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Hasani-Ranjbar *et al.* 2008).

Berberis meyvesinin kullanımına dair en eski kayıtlar, MÖ 650 yılında Asur İmparatoru Asurbanipal'in (günümüz Irak'ında) kütüphanesinde yer almaktadır. *Berberis* türlerinin gövde kabuğu, sapı, kökü ve kök kabuğu; Ayurvedik, homeopatik ve halk tabanlı geleneksel tıp uygulamalarında, yaygın olarak ham madde ya da bileşen olarak kullanılmaktadır. Ayurveda'da, geleneksel olarak çeşitli göz, kulak ve ağız enfeksiyonlarını gidermek, kilo kaybını desteklemek, yaraların hızlı iyileşmesini sağlamak, basur ve hemoroidi tedavi etmek, dizanteri ve hazımsızlık gibi sindirim problemlerini hafifletmek, rahim ile vajinal rahatsızlıkları iyileştirmek ve ayrıca yılan ya da akrep sokmalarına karşı panzehir olarak kullanılır. İran geleneksel tıbbında, sarılık, karaciğer ve dalak büyümesi, göz yaralanmaları, diş ağrısı, astım ve cilt lekelerini tedavi etmek; sağlıksız ülserleri kurutmak ve hem ağız yoluyla hem de haricen uygulandığında şişlik ile iltihabı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (Bhardwaj and Kaushik 2012). *B. vulgaris* aynı zamanda skorbüt, Alzheimer hastalığı, depresyon, diyabet, böbrek taşları, gut, romatizma ve deri hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Vilinski *et al.* 2003; Arayne *et al.* 2007; Shirzad and Rafieian 2011; Javadzadeh and Fallah 2012). Bulgaristan ve Doğu dünyasının geleneksel tıbbında, *Berberidaceae* familyasına ait çeşitli türlerin kök özleri, romatoid artrit ve diğer kronik iltihaplı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Ivanovska and Philipov 1996).

***B. vulgaris*'in profilaktik ve terapötik etki mekanizmaları**

B. vulgaris'in bütün kısımlarında berberin, oksiakontin, berbamin, broლისin ve kolumbamin gibi çeşitli alkaloid bileşikler bulunur. *B. vulgaris*'in kök kabuğunda, diğer

kisimlarına kıyasla alkaloid oranı daha fazladır. Berberin, bu bitkide bulunan ve koroner arter hastalığının önlenmesinde etkili olabilen, ayrıca toplam kolesterol ile trigliserit düzeylerini azaltma potansiyeline sahip en önemli alkaloidlerden biridir (Kong *et al.* 2004).

Diğer bir alkaloid olan Berbaminin en belirgin özelliği, kalsiyum kanallarını engelleyici etkisidir. Bu alkaloidin, kırmızı kan hücrelerinde yapılan lipid peroksidasyon testlerinde aktif rol oynadığı, ayrıca kalp kası iskemisine karşı koruyucu (anti-miyokardiyal iskemisi) ve ritim bozukluklarını önleyici (antiaritmik) etkiler sergileyebildiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak, oksiakontin ise sempatolitik özelliklere sahip olup damar genişletici (vazodilatör) bir ajan olarak işlev görmektedir (Fatehi-Hassanabad *et al.* 2005). *B. vulgaris*'in çeşitli bölümlerinin yaygın kullanımı ve çok yönlü özelliklerine rağmen, bu bitkinin etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (Küpeli *et al.* 2002).

B. vulgaris meyvesi, C vitamini bakımından zengin bir içeriğe sahiptir. C vitamini, antioksidan özellik gösteren ve suda çözünebilen bir organik bileşiktir. Bu vitamin, kolajen yapının sentezi ve korunması ile diğer dokuların sağlamlığı için gereklidir; ayrıca bağışıklık sistemini destekleyebilir ve yara iyileşme sürecini hızlandırabilir (Laferrière *et al.* 1991).

***B. vulgaris* bitkisinin tıbbi amaçla kullanılan bölümleri**

Geleneksel tıpta, bu bitkinin çeşitli kısımları hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılır. *B. vulgaris*'in tedavi edici amaçla değerlendirilen bölümleri arasında meyve, kabuk, kök ve gövde yer alır. Bu kısımlar içinde, bitkinin meyvesi hem geleneksel hem de modern tıpta en yaygın şekilde kullanılan kısımdır (Mazandarani *et al.* 2013; Madiseh *et al.* 2014).

Bitkinin meyve, kök ve kök kabuğunun etkilerine dair bilgiler

B. vulgaris bitkisine yönelik etki araştırmaları, çoğunlukla bitkiden izole edilen etkin maddeler, özellikle de berberin üzerine odaklanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir.

Fatehi-Hassanabad ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada, *B. vulgaris* meyvesinin sulu özütlerinin, yüksek tansiyona sahip sıçanlarda antihipertansif (tansiyon düşürücü) ve vazodilatasyon etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bu etkilerin damar iç yüzeyini oluşturan endotelyumdan bağımsız olduğu ve damar hasarı bulunan durumlarda hipertansiyon tedavisinde fayda sağlayabileceği ifade edilmiştir (Fatehi-Hassanabad *et al.* 2005).

Berberis vulgaris kökünün hidroalkolik özütü ile yapılan bir çalışmada, erkek fareler kullanılarak formalin ile indüklenen akut ağrı modeli üzerinde antinosiseptif etkiler gözlemlenmiştir. Çalışmada, özütün hem akut hem de kronik ağrı fazlarında anlamlı bir şekilde

ağrıyı azalttığı rapor edilmiştir. Bu etkilerin mekanizması incelendiğinde, opioid reseptörlerinin aracı rol oynadığı belirlenmiştir. Nalokson ile yapılan ön uygulamalar, ağrı kesici etkinliği tersine çevirmiş; bu da *Berberis vulgaris* özütünün analjezik etkisinin opioid reseptörleri üzerinden gerçekleştiğini ortaya koymuştur (Mohebbi *et al.* 2011).

B. vulgaris kökü içeren toz formülasyonlarının günde üç kez, yemeklerden yarım saat önce 14-18 gün süreyle uygulanmasının, karaciğerin metabolik fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve hepatoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, karbon tetraklorür (CCl₄) kullanılarak hepatotoksisite modeli oluşturulan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, *B. vulgaris* kök kabuğu özütünün ve β -siklodekstrin kompleksinin karaciğer üzerinde önemli koruyucu etki sağladığı belirlenmiştir. Bu kompleksin özütünden daha yüksek hepatoprotektif etkisinin olması, β -siklodekstrin aracılığıyla artan biyoyararlanımla ilişkilendirilmiştir. Çalışma bulguları, *B. vulgaris* kabuğu özütünün bazı formülasyonların akut ve kronik karaciğer hastalıklarında tamamlayıcı tedavi olarak değerlendirilebileceğini ve klasik tedavi yaklaşımlarını destekleyebileceğini göstermektedir (Hermenean *et al.* 2012).

Kök ve kök kabuğuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarla, antibakteriyel özelliklere sahip olduğu ve bağırsak hareketlerini artırıcı etkiler gösterdiği de rapor edilmiştir (Imanshahidi and Hosseinzadeh 2008). Gerçekleştirilen başka araştırmalarda, *B. vulgaris*'in kök kabuğundan elde edilen lignan sınıfı bileşiklerin, hücre koruyucu ve oksidatif hasara karşı savunucu (antioksidan) etkiler taşıdığı ortaya konmuştur (Tomosaka *et al.* 2008). Bitkinin kök, dal ve yapraklarından elde edilen etanol ile hazırlanmış özütlerin serbest radikalleri yok edici ve antioksidan özellikler taşıdığı; bu etkilerden ise fenolik bileşiklerin sorumlu olduğu belirlenmiştir (Koncic *et al.* 2010). Ayrıca, safra ve böbrek taşı oluşumunu önleyici özellik taşıyan ve *B. vulgaris* içeren bir formülasyona ait patentin mevcut olduğu bildirilmiştir (Barron 2013).

Lösemi Tedavisinde Kullanılan Bazı Bitkiler

Dünyanın çeşitli bölgelerinde, lösemi tedavisinde faydalı olduğu bilinen çok sayıda bitki türü kullanılmaktadır. Lösemi tedavisinde klinik etkinliği doğrulanmış bazı geleneksel tıbbi bitkiler Tablo 5 içerisinde sunulmuştur.

Tablo 5. Lösemi Tedavisinde Kullanılan Bitkiler (Maher *et al.* 2021)

Bilimsel İsmi	Aile	Aktif Bileşik	Lösemi Hücre Hattı	Etki Mekanizması	Referanslar
<i>Annona glabra</i>	<i>Annonaceae</i>	Asetojeninler, Diterpenoid.	İlaça duyarlı insan (CEM), Çoklu ilaca dirençli türev (CEM/VLB) ve HL-60 hücre hatları.	Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin baskılanması, hücre büyümesinin engellenmesi ve apoptoz ile nekrozun başlatılması.	Barron 2013; Hien <i>et al.</i> 2015; Liu <i>et al.</i> 2018.
<i>Basella alba</i>	<i>Basellaceae</i>	β -Sitosterol Terpenoidleri (Lupeol).	U937, Jurkat hücre hattı.	Anti lösemi ve büyüme inhibisyonu.	Kumar <i>et al.</i> 2013.
<i>Berberis amurensis</i>	<i>Berberidaceae</i>	Alkaloitler (bisbenzilizokinolin grubu, berbamin, 4- klorobenzoyl berbamin ve berberin).	Lösemik NB4 hücreleri, K562, kronik miyeloid KU812, Gleevec'e duyarlı ve dirençli Ph+ hücre hatları.	Hücre apoptozunun indüklenmesi, apoptoz, K562-r hücrelerinde büyümenin durdurulması ve hücre çoğalmasının engellenmesi.	Xu <i>et al.</i> 2006; Wei <i>et al.</i> 2009; Liang <i>et al.</i> 2011.
<i>Blumea lacera</i>	<i>Asteraceae</i>	Alkaloitler, Tanenler, Steroidler, Polisakkarit, Terpenoidler.	K562, L1210, P3HR1, Raji, U937 hücre hatları.	Anti-proliferasyon.	Akter <i>et al.</i> 2016.
<i>Bidens Pilosa</i>	<i>Asteraceae</i>	Flavonoidler	L1210, U937, K562, Raji, P3HR1 hücre hatları.	Anti-proliferasyon.	Chang <i>et al.</i> 2001; Yi <i>et al.</i> 2016.
<i>Catharanthus roseus</i>	<i>Apocynaceae</i>	Alkaloidler (vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin).	L1210 ve P1534 hücre hatları.	Mitotik inhibitör ve hücre bölünmesini durdurarak hücrelerin ölümüne neden olur.	Mishra and Verma 2017.
<i>Coreopsis lanceolata</i>	<i>Asteraceae</i>	Flavonoidler: (flavanon, kalkonlar ve auronlar 4 metoksilanseoletin)	Lösemi HL-60 hücreleri.	Antiproliferasyon ve Apoptozis indüksiyonu.	Amirghofran <i>et al.</i> 2009; Pardede <i>et al.</i> 2016; Pardede <i>et al.</i> 2018.

Tablo 5. (devamı)

<i>Ferulago angulata</i>	<i>Apiaceae</i>	Fenolik Flavonoid Monoterpenler (α -pinen, β -pinen)	Raji, U937, AML, PBL, Lösemi, lenfoma hücre hatları, NHL, Raji, U937, KG-1A, PBMC ve HL-60 hücre hatları.	Antiproliferasyon, Apoptozis indüksiyonu ve Otofaji ve nekroz.	Norrizah <i>et al.</i> 2012; Lorigooini <i>et al.</i> 2019.
<i>Ficus deltoidea</i>	<i>Moraceae</i>	Flavonoid, Tanenler, Terpenoidler, Fenolik bileşikler (proantosiyantinler, lignanlar, kumarinler) Alkaloidler	HL60 hücre hattı.	Apoptozis indüksiyonu	Ren <i>et al.</i> 2003.
<i>Houttuynia cordata Thunb</i>	<i>Saururaceae</i>	Flavonoidler	L1210, U937, K562, P3HR1, Jurkat , Akut T lenfoblastik lösemik Molt-4 hücreleri ve İnsan T hücreli lösemi hatları.	Antiproliferasyon, endoplazmik retikulum stres yolu ile apoptoz indüksiyonu.	Prommaban <i>et al.</i> 2012; Kumnerdkhonkaen <i>et al.</i> 2018.
<i>Litchi chinensis Sonn</i>	<i>Sapindaceae</i>	Fenolik bileşikler Polisakkaritler Tanenler (epikateşin, proantosiyanidin B2 ve proantosiyanidin B4)	HL-60, U937 ve K562 hücre hatları.	Antiproliferasyon ve Apoptozis indüksiyonu	Majee <i>et al.</i> 2016.
<i>Nyctanthes arbor-tristis</i>	<i>Oleaceae</i>	Fenolik bileşikler (hidroksipiridin oksit) Glikozitler, Tanenler, Steroidler.	AML, KLL ve Jurkat T hücreleri, KML, K562 hücre hatları.	Antiproliferasyon ve Apoptozis indüksiyonu	Khanapur <i>et al.</i> 2014 ; Jain and Pandey 2016 ; Heendeniya <i>et al.</i> 2020 ; Parekh and Soni 2020.
<i>Olea europaea</i>	<i>Oleaceae</i>	Fenolik bileşikler (oleuropeosidler,oleuropein/ver baskozid, hidroksitirozol, vanilin, tirozol hidroksitirozol, kafeik asit ve vanilik asit), Flavonlar, Flavonoller (rutin, kateşin)	Jurkat, K562 ve HL60 hücre hatları.	Hücre çoğalmasının engellenmesi, apoptozun tetiklenmesi ve hücre döngüsünün durdurulması, apoptozun başlatılması ve hücre farklılaşması.	Kumagai <i>et al.</i> 2007; Fabiani <i>et al.</i> 2008; Fares <i>et al.</i> 2011; Salah <i>et al.</i> 2012 ; Samet <i>et al.</i> 2014 ; Özcan and Matthaus 2017.

Tablo 5. (devamı)

<i>Scutellaria baicalensis</i>	<i>Lamiaceae</i>	Flavonoid (baicalein, baicalin ve wogonin).	HL-60, NB-4, THP-1, U937 hücreleri (Blin-1, Nalm-6), lenfoma (Daudi, Raji, Ramos, NCEB1), NALM-6 hücre hattı (insan, periferik kan, B tipi insan lösemisi), HL-60 hücre hatları.	Büyümenin inhibisyonu, apoptoz ve hücre döngüsünün durdurulması, apoptozun indüksiyonu ve doz bağımlı mitokondriyal metabolizmanın azalması.	Parajuli <i>et al.</i> 2009 ; Huang <i>et al.</i> 2010.
<i>Salvia officinalis</i>	<i>Lamiaceae</i>	Flavonoidler, Fenolik asit (rosmarinik asit)	K-562, U937 ve KG-1A hücre hatları.	Antiproliferatif, anti-göç (anti-migratory) ve antianjiyogenik.	Ghorbani and Esmailizadeh 2017.
<i>Tithonia diversifolia</i>	<i>Asteraceae</i>	Terpenoidler (seskiterpen laktonlar) Fenolik bileşik (Klorojenik asit türevleri) Flavonoidler, ler tanenler ve Yağ asidi (heksadekanoik asit, oktadekadienoik asit, pentadesin, linoleik asit, oleik asit), Steroller (gama sitosterol, kampesterol, stigmasterol ve sitosterol), Alkoller (fitol ve geranilgeraniol) Terpenler (skualen, eikosan, oktakosan) Porfirin (feoforbid)	HL-60 hücre hattı. Anti-K562, L1210, P3HR1, Raji ve U937 hücre hatları.	Antiproliferasyon ve Sitotoksik.	Gu <i>et al.</i> 2002 ; Ang <i>et al.</i> 2019.
<i>Typhonium flagelliforme</i>	<i>Araceae</i>		Fare Lösemi WEHI-kanser, P388 fare Lösemi hücreleri, HL-60 Lösemi hücreleri ve insan T4-lenfoblastoid hücre hattı CEMss.	Apoptozis indüksiyonu yoluyla antiproliferasyon	Choo <i>et al.</i> 2001; Seifert <i>et al.</i> 2008; Mohan <i>et al.</i> 2010; Mohan <i>et al.</i> 2011; Sianipar and Purnamaningsih 2018.
<i>Viscum album</i> (Mistletoe)	<i>Viscaceae</i>	Proteinler (lektinler ve viskotoksinler)	NALM-6 hücre hatları, Jurkat E6.1 ve THP-1 hücreleri	Apoptozis indüksiyonu ve G2/M hücre döngüsünün durdurulması.	Mishra <i>et al.</i> 2018.

Tablo 5. (devamı)

<i>Vernonia amygdalina</i> (VA)	<i>Compositae</i>	Seskiterpen laktonlar: (vernodalin ve vernolid)	HL-60 hücre hattı ve ALL ve AML immatür monosit hastaları, Mononükleer hücreler.	Antiproliferasyon DNA hasarı ve apoptozis indüksiyonu.	Khalafalla <i>et al.</i> 2009; Yedjou <i>et al.</i> 2018.
<i>Willows tree</i>	<i>Salicaceae</i>	Fenolik bileşikler (Salisin ve saligenin)	ALL ve AML hücre hatları. HL-60 hücre hattı.	DNA hasarına neden olarak apoptozis indüksiyonu. Antiproliferasyon	Hostanska <i>et al.</i> 2007.

Çalışmada Kullanılan Genler ile İlgili Bilgiler

Siyalik asit bağlayıcı immünoglobulin benzeri lektin 3 (CD33) geni

CD33 geni (aynı zamanda *SIGLEC-3* olarak da adlandırılır), sialik asit bağlayan immünoglobulin benzeri lektin (Siglec) ailesine ait bir proteini şifreler ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenir. Bu gen, başlıca monositler, makrofajlar ve granülositler gibi miyeloid kökenli hücrelerde aktif olarak bulunur ve bağışıklık yanıtlarını düzenlemede baskılayıcı bir reseptör görevi görür. (Narayan *et al.* 2024). İnsan genomunda *CD33* geni, 19q13.41 lokasyonunda konumlanmıştır ve ürettiği protein, yaklaşık 67 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteindir. Yapısal açıdan *CD33*; bir V-set ve bir C2-set olmak üzere iki dışa dönük immünoglobulin benzeri alan, tek bir hücre zarından geçen bölge ve bağışıklık reseptörlerine özgü inhibitör motifler (ITIM'ler) içeren bir sitoplazmik kuyruk ile tanımlanır. Bu ITIM motifleri, bağışıklık hücrelerinin aktive olmasını baskılayan sinyal yollarının düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenir. Özellikle, Src Homoloji 2 bölgesi içeren fosfataz-1 (SHP-1) ve Src Homoloji 2 bölgesi içeren fosfataz-2 (SHP-2) gibi tirozin fosfataz enzimlerini bu bölgeye çekerek, aktivasyon sinyallerini taşıyan moleküllerin fosfat gruplarının uzaklaştırılmasını sağlar ve böylece hücrel tepkilerin bastırılmasına katkıda bulunur (Álvarez *et al.* 2015). *CD33* proteini, kan hücrelerinin kökenini oluşturan hematopoetik kök hücrelerden gelişen bir kanser türü olan akut miyeloid lösemi (AML) ile bağlantılıdır. *CD33*, AML'ye özgü blast hücrelerinin %90'ından fazlasında bulunur ve bu yaygın ifadesi, onu AML'nin tanısında ve hastalığın gidişatını değerlendirmede önemli bir biyobelirteç haline getirir. *CD33*'ün lösemik blast hücrelerinde yüksek düzeyde bulunması, hedef odaklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Bu tedaviler arasında yer alan antikor-ilaca konjugat (ADC) sınıfı ilaçlar, özellikle *CD33*'e karşı geliştirilmiştir. Bu sınıfın örneklerinden biri olan Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), *CD33*'e özgü bir antikor toksik bir ajanla birleştirilerek, *CD33* pozitif lösemi hücrelerini seçici biçimde yok etmeye yönelik bir mekanizma sunar (Borot *et al.* 2019).

B hücreli lenfoma 2 (BCL2) ile ilişkili X proteini (BAX) geni

BAX geni (*Bcl-2* ile bağlantılı X proteini), hücrenin programlı ölüm süreci olan apoptozun kontrolünde görev alan pro-apoptotik bir proteini şifreler. *BAX*, hem hücre ölümünü destekleyen hem de engelleyen üyeleri barındıran *Bcl-2* protein ailesinin bir parçasıdır. *BAX*'ın hücre ölümünü teşvik edici özelliği, apoptoz sinyallerinin etkili biçimde iletilmesi ve hücrel yapının istikrarının korunması açısından kritik öneme sahiptir (Wolf *et al.* 2022).

BAX geni, insan kromozomunun 19q13.33 bölgesinde bulunur ve yaklaşık 21 kDa ağırlığında bir protein üretir. Bu protein, *Bcl-2* ailesinin diğer pro-apoptotik üyeleri olan *Bcl-2*, *Bak* ve *Bad* ile yapısal açıdan benzerlik gösterir. *BAX* proteini, apoptoz sürecinde temel rol oynayan çeşitli fonksiyonel alanlar içerir. Bu bölgeler, proteinler arası etkileşimleri kolaylaştırarak *BAX*'ın mitokondriyal zar üzerine yerleşmesine, gözenek oluşturmaya ve sitokrom c'nin salınmasını tetikleyerek hücre ölüm sürecini başlatmasına aracılık eder (Bleicken *et al.* 2010).

Sikline bağımlı kinaz 6 (CDK6) geni

CDK6 geni, hücre döngüsünün düzenlenmesinde kilit rol oynayan bir proteini kodlamaktadır. Bu protein, hücrelerin bölünme sürecindeki ilerlemesini kontrol eden siklin bağımlı kinaz (CDK) ailesine aittir ve özellikle G1 evresinden S evresine geçişin denetlenmesinde işlev görür. *CDK6*, siklin D ile işlev görür ve bu siklin tarafından etkinleştirildiğinde, retinoblastoma (Rb) proteinini fosforilasyona uğratar. Rb'nin fosforilasyonu, transkripsiyon faktörlerinin serbest kalmasını sağlar ve böylece hücre DNA sentezi aşamasına geçer (Uras *et al.* 2020). *CDK6*, hematolojik kanserler ve katı tümörler dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin oluşumunda rol oynamaktadır. *CDK6*'nın aşırı üretimi (ekspresyonu) veya genetik çoğalması (amplifikasyonu), özellikle AML, glioblastom ve meme kanseri gibi hastalıklarda sıkça görülmektedir. *CDK6*, hücre döngüsünü normal büyüme düzenleyici mekanizmaları baypas ederek, kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur ve bu da ilgili kanser türlerinin gelişimini destekler (Nebenfuhr *et al.* 2020).

B hücreli lenfoma ile ilişkili, büyük izoform (BCL-XL) geni

BCL-XL geni, apoptozun düzenlenmesinde görev alan *BCL-2* protein ailesine ait anti-apoptotik bir proteini kodlamaktadır. *BCL-XL* pro-apoptotik moleküllerin mitokondriden salınmasını durdurarak apoptozu önler ve böylece hücrenin yaşamını sürdürmesine katkıda bulunur. Bu gen hem sağlıklı hücre işleyişi açısından hem de kanserin oluşumu ve ilerlemesi bağlamında önemlidir (Nayak *et al.* 2024). *BCL-XL*'in; lenfomalar, meme kanseri, akciğer kanseri ve lösemiler gibi çeşitli malignitelerde aşırı düzeyde ifade edildiği belirlenmiştir. Bu proteinin yüksek düzeyde üretimi, DNA hasarı ya da tedavi amaçlı müdahalelere karşı normal apoptoz yanıtını baskılayarak, kemoterapi ve radyoterapiye karşı direnç gelişimine neden olabilir. Bu özellikleri, *BCL-XL*'i tümör oluşumu açısından kritik bir onkogen yaparken, aynı zamanda etkili bir tedavi hedefi haline getirir (Lv *et al.* 2021).

Sistein-aspartik asit proteazı 3 (Kaspaz 3) geni

Kaspaz-3, programlı hücre ölümü yani apoptoz mekanizmasında en önemli rolü üstlenen yürütücü (efektör) kaspazlardan biridir. Hücre içinde *prokaspaz-3* olarak inaktif durumda bulunur ve farklı hücrel sınıyallerle aktive edilir. Bu sinyaller hem hücrenin içinden (örneğin DNA hasarları, mitokondriyal stres) hem de dış kaynaklardan (ölüm reseptörlerinin tetiklenmesi gibi) gelebilir (McArthur and Kile 2018). İntrinsik (içsel) yolakta, hücre içi stres etkenleri mitokondri zarının geçirgenliğini artırır ve sitokrom c'nin sitoplazmaya salınımına sebep olur. Sitokrom c, Apaf-1 proteini ile birlikte apoptosome adı verilen kompleksi oluşturur ve bu kompleks *prokaspaz-9*'u aktive eder. Aktif hale gelen *Kaspaz-9* ise *prokaspaz-3*'ü keserek onun aktif formuna dönüşmesini sağlar. Ekstrinsik (dışsal) yolakta ise hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine (örneğin Fas, *TNF* reseptörü) bağlanan ligandlar, adaptör proteinlerin birikmesini tetikler ve *prokaspaz-8*'in aktif forma geçmesine neden olur. Aktifleşen *Kaspaz-8* doğrudan *prokaspaz-3*'ü aktive edebilir veya mitokondriyal yolları harekete geçirerek intrinsik süreci başlatabilir (Elmore 2007; Tait and Green 2010). Aktifleşmiş *Kaspaz-3*, hücredeki yapısal proteinler ve diğer kritik molekülleri keserek hücrenin sistematik olarak parçalanmasını sağlar. Bu aşamada DNA'nın düzenli biçimde kesilmesi, hücre iskeletinin bozulması ve zar yapılarının zarar görmesi gerçekleşir. Sonuç olarak, hücre zarında "yutulma" sinyalleri ortaya çıkar ve fagositik hücreler tarafından temizlenir, böylece çevre dokular zarar görmeden hücre ölümü tamamlanır (Asadi *et al.* 2022).

Farklılaşma Kümesi 86 (CD86) geni

CD86 geni, bağışıklık sisteminde önemli bir görev üstlenen *CD86* adlı proteini üretir. Bu protein, bağışıklık hücrelerinden özellikle antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri gibi) yüzeyinde bulunur. *CD86* proteini, T hücrelerinin aktive olması için gerekli olan ikinci uyarı sinyalini sağlar. T hücreleri, bağışıklık tepkisinde merkezi bir rol oynar ve yabancı patojenlere karşı mücadele eder (Karasneh *et al.* 2015). T hücrelerinin tam anlamıyla aktive olabilmesi için iki sinyal gereklidir: Birinci sinyal, antijen sunan hücrenin T hücresine yabancı maddeyi göstermesidir. İkinci sinyal ise *CD86* proteininin, T hücresindeki *CD28* alıcısı ile etkileşime geçmesiyle gerçekleşir. Bu etkileşim, T hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını ve bağışıklık yanıtını düzenlemesini sağlar. *CD86*'nın bu sinyal iletme özelliği, bağışıklık sisteminin zamanında ve uygun şekilde yanıt vermesine katkıda bulunur. Böylece enfeksiyonlara karşı etkili bir savunma mekanizması ortaya çıkar. Ayrıca bağışıklık yanıtının aşırı ya da yetersiz olmasının önüne geçilmesinde de kritik bir rol oynar (Carucci *et al.* 2000).

MATERYAL VE METOT

Materyal

Kullanılan kimyasallar ve kitler

Çalışma sırasında kullanılmış olan kimyasallar ve kitler Tablo 6 da gösterildi.

Tablo 6. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Üretici Firma

Kullanılan Kimyasallar ve Kitler	Üretici Firma
Etanol (C ₂ H ₆ OH)	Isolab
Cell Viability Detection WST-8	EcoTech Biotechnology
RPMI	EcoTech Biotechnology
Penisilin-Streptomisin-Amphoteresin B	Ecotech Biotechnology
Dimetil sülfoksit (DMSO)	Sigma-Aldrich
Trypsin-EDTA	EcoTech Biotechnology
Trypan Blue	EcoTech Biotechnology
Crystal Violet	Sigma-Aldrich®
DPBS tuzu	EcoTech Biotechnology
Gen Primerler	B-Oligo
Parafilm	Bemis
cDNA sentez kiti (A.B.T. TM cDNA synthesis Kit RNase Inh.)	A.B.T. TM
qPCR SYBR Green Master Mix (2X)	EcoTech Biotechnology
RNA İzolasyon Kiti	EcoTech Biotechnology

Kullanılan cihaz ve ekipmanlar

Çalışma sırasında kullanılan cihazlar ve laboratuvar ekipmanları ve Tablo 7 de verildi.

Tablo 7. Tez Çalışmasında Kullanılan Cihaz, Laboratuvar Ekipmanları ve Markaları

Cihaz ve Laboratuvar Ekipmanları	Marka
Buzdolabı (+4 °C)	Bosh
Derin Dondurucu (-20 °C)	Profilo
Derin Dondurucu (-86°C)	Glacier Ultralow Scientific
Real-Time PCR	Qiagen
Laminar air-flow (Class II Safety Cabinet)	Bilser
CO ₂ İnkübatör	PHC Europe

Tablo 7. (devamı)

İnvert Mikroskop	Ax10
Soğutmalı Santrifüj	Hettich mikro 220R
Hassas Terazî	AND GF 600
Terazi	CAS
Magnetik Karıştırıcı	Heidolph MeiR H-Standard
Refluks Düzeneği	-
Evaporotör	Heidolph
Etüv	Red Line by Binder
Otoklav	HMC Hirayama
Masa pH metre	Metler Toledo
Santrifüj	Hettich Zentrifugen Mikro 220R
Saf Su Cihazı	Bamstead Pure Easy
Kar Makinesi	Scotsman – AF80
Su Banyosu	Apex Instruments
Vorteks	Wisd WiseMix VM-10
Steril Kabin	Telstar Bio-II-A
Optik Yoğunluk Cihazı	Bio-Tek Power Wave XS
Nanodrop	Thermo Scientific Multiskan Go
Mini Santrifüj	Hangzhou Allsheng Instruments/ Aosheng
Cam Malzemeler	Isolab
Falcon (15- 50 ml)	Isolab
Petri Kapları	Isolab
Pipet Uçları (10µl-100 µl-200 µl-1000 µl)	Isolab
Ependorf Tüpler (1,5 - 2ml)	Isolab
PCR tüpleri	Isolab
0.22 mikron steril şırınga filtresi	Isolab
Enjektör	Ayset
96 well plate	Thermo Scientific™
6 well plate	Thermo Scientific™

Metot**Bitki materyallerinin temini**

Çalışmada kullanılacak olan *Berberis vulgaris* toprak üstü kısımları Ağustos (2023) ayında Artvin'in Şavşat ilçesinden (Türkiye) temin edildi. Bitkinin lokasyonu 40.28300°K 42.38892°D'dir. *Berberis vulgaris*'in yaprakları ve dalları ayrılarak damıtılmış su ile yıkandı. Daha sonra doğrudan güneş ışığına maruz kalmadan oda sıcaklığında ince bir tabaka kurutma kâğıdı üzerine yayılarak ayrı ayrı kurutuldu. Çalışmaların çoğu Atatürk Üniversitesi Fen

Fakóltesi Molekúler Biyoloji ve Genetik ile Organik Kimya Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. şekil 3, *Berberis vulgaris* yaprak ve dallarının toplanmasını detaylı olarak sunmaktadır.

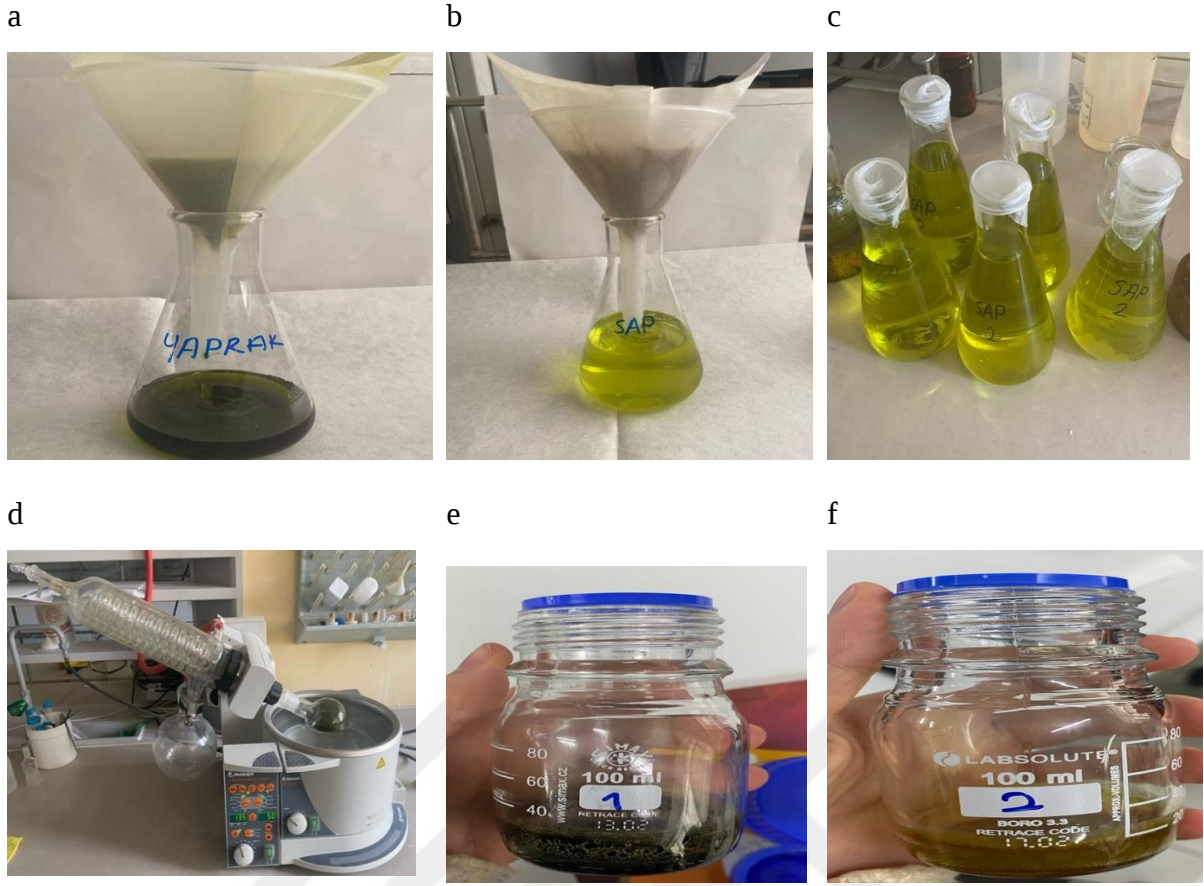


şekil 3. *Berberis vulgaris* yaprak ve dalların toplanması

Özütlerin Hazırlanması

***Berberis vulgaris* toprak üstü kısımları (yaprak ve sap) özütlerinin hazırlanması**

Çalışmada kullanılacak bitki kısımlarından uygun miktarlarda alınarak, AND GF 600 marka hassas terazi (Hassasiyet: 0.001 g) kullanılarak ayrı ayrı tartıldı. Materyaller blenderda küçük parçalara ayrıldı. Balon içerisine manyetik silindirik bar (balık) atıldı, çözücü olarak 1000 ml etanol (C_2H_6O) eklendi ve Heidolph MR Hei-Standard marka magnetik karıştırıcı cihazıyla 72 saat boyunca balonun ağızı kapatılarak karıştırıldı. Sonra posa kısmı (atık bitki materyali) bir süzgeç yardımıyla ayrıldı. Geriye kalan sıvı özütte çözücü 155 rpm ve 50°C’de Heidolph marka evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Özüt +4°C’de bir sonraki işleme kadar muhafaza edildi. Posa kısmına ait bu işlem 4 kez uygulandı. şekil 4 materyallere uygulanan etanol ekstraksiyon işlem basamakları verildi (Uğuz *et al.* 2025).



Şekil 4. Etanol özütü basamakları

Ekstraksiyon Karakterizasyonu

Etanol ile özütlenmiş *Berberis vulgaris* bitkisinin yaprak ve dallarından elde edilen özütlerdeki bileşenlerin kimyasal yapısını belirlemek amacıyla, özütlerden küçük miktarlarda örnek alındı. Ekstraksiyon sonrası elde edilen özütten alınarak 15 ml'lik bir falkon tüpü içerisinde etanol içerisinde çözdürüldü. Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) analizi için örnekler uygun protokole göre hazırlandı. (Askin 2018; Palabıyık *et al.* 2024; Uğuz *et al.* 2025).

Gaz kromatografisi-kütle spektrometre analizi

Kromatografik analiz, 5977 serisi Kütle Seçici Dedektör, 7673 serisi Otomatik Örnekleyici ve Chemstation (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) ile donatılmış bir Agilent 7820A gaz kromatografi cihazı kullanılarak yürütülmüştür. Ayırıştırma işlemi için 0.25 µm film kalınlığına sahip (30 mx0.25 mm I.D., ABD) HP-5 MS kolonu tercih edilmiştir. Giriş, transfer hattı ve dedektör sıcaklıkları sırasıyla 250, 250 ve 300 °C'dir (Askin 2018; Palabıyık *et al.* 2024).

Gaz kromatografisi-kütle spektrometre koşulları

GC-MS analiz prosedürü kapsamında çeşitli sıcaklık programları değerlendirilmiş olup, değerlendirmenin sonucunda doğru seçilen sıcaklık programı şu şekildedir: Başlangıç sıcaklığı 50°C'de 1 dakika bekletildi, 20°/dk hızla 100°'ye yükseltildi ve 1 dakika bekletildi. Daha sonra 10°/dakika hızda 180°'ye yükseltildi ve yine 1 dakika bekletildi. 5°/dakika hızda 220 °C'ye çıkarıldı, 5 dakika bekletildi ve son olarak 10°/dakika hızında 300°'ye çıkar ve 5.5 dakika (330 sn) bekletildi. Enjektör hacmi ise, splitless modda 1 ml ve taşıyıcı gaz, 1 ml/dk'lık bir akış hızında helyumdur.

Özütünde yer alan bileşenlerin tanımlanması, elde edilen kromatogramlar ve kütle spektrumlarının 'NIST MS Search' veritabanı ile karşılaştırılması yoluyla gerçekleştirilmiştir. Kromatografik analizler, Agilent 7820A gaz kromatografi cihazı, 5977B seri numaralı kütle spektrometresi dedektörü, 7673 seri numaralı örnekleyici ve 'Agilent ChemStation' yazılımı (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) kullanılarak yürütülmüştür.

***In vitro* Çalışmalar**

Hücre kültürü

Çalışma, insan monositik (THP-1 TIB-202™) hücre hattı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin proliferasyonu için %5 karbondioksit (CO₂) içeren ve 37°C sıcaklığındaki inkübatör ortamında; %10 FBS ve %1 Pen-STREP (100 U penisilin /0.1 mg/mL streptomisin) içeren RPMI (Roswell Park Memorial Institute) besi ortamı hazırlanarak 50 ml'lik falkon tüplerine alıkotlanmıştır. %70-80 yoğunluğa ulaştığında pasaj işlemi uygulanmıştır (Kaci 2018).

Hücrelerin kültür kaplarına ekimi ve büyüülmesi

-196°C'de sıvı azot tank içerisinde muhafaza edilen hücreler hızlı bir şekilde çözdürüldü. Çözdürülen hücreler, komplet besiyeri içeren falkon tüpüne transfer edildi, sonrasında 5 dakika boyunca 1200 rpm hızında santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında süpernatant ile DMSO ortamdan uzaklaştırıldı. Pellet üzerine komplet besiyeri ilave edildi. Ardından T75'lik flasklara transfer edilmek üzere 25'lik T flasklarına ekim işlemi gerçekleştirildi. Hücre ekimi yapılan T25'lik flasklar, % 5 CO₂ ve 37°C ayarlanmış inkübatörde inkübe edilmek üzere bırakıldı.

Hücrelerin 96 kuyucuklu platelere ekilmesi

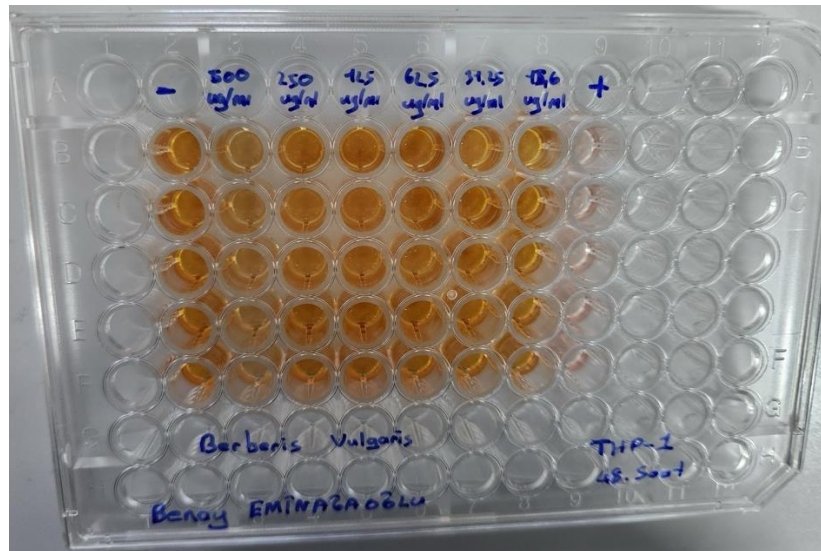
96 kuyucuklu platelerin her birinde 100 µl besiyeri içerisinde 5×10^3 THP-1 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. Hücre ekimi tamamlandıktan sonra plateler 37°C sıcaklıkta ve %5 CO₂ içeren inkübatöre yerleştirildi.

Drog Materyallerin Hazırlanması

Berberis vulgaris yaprak ve dalına ait etanol özütlerinden ayrı ayrı 1 mg tartılarak üzerine 100 µL DMSO ve 900 µL RPMI eklenip çözündürülmüştür. 0.22'lik filtreden süzölmüştür. Daha sonra seri seyreltme yöntemiyle (31.25 µg/ml; 62.5 µg/ml; 125 µg/ml; 250 µg/ml; 500 µg/ml) stok çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stoklar alikotlanarak +4°C buzdolabında saklanmıştır.

Hücre canlılığının WST-8 testi ile analizi

Negatif yüke sahip olan WST-8 [2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)- 5-(2,4-disulfophenyl)- 2H -tetrazolium, monosodium salt] molekülü hücre membranından geçiş yapamaz. Ortamda elektron alıcısı görevinde bir bileşen (örneğin dehidrojenaz enzimi) bulunduğunda WST-8 indirgenerek suda çözünebilir turuncu renkli formazan boyasına dönüşür. Hücre içindeki dehidrojenaz enzimleri tarafından üretilen turuncu formazan boyasının yoğunluğu, canlı hücre sayısı ile doğru orantılıdır. Bu doğru orantı hücre proliferasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. WST-8 testi çalışma düzeneği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. WST-8 testi çalışma düzeneği

Homojenizasyon İşlemi

6'lı well platelere hücre ekimi yapıldı. 48 saatlik inkübasyonun ardından süspansiyon hücreler pipet yardımıyla kaldırılıp falkon tüplerine alındı ve santrifüj işlemi gerçekleştirildi.

Santrifüj sonrasında süpernatant uzaklaştırıldı. 400 µl lizis buffer ve 4 µl 2-Merkaptoetanol ilave edilerek 20 g'lık şırınga kullanılarak homojenizasyon işlemi gerçekleştirildi.

Real Time PCR Protokolü

RNA izolasyonu

Total RNA izolasyonu işlemi, EcoPure Ribonükleik Asit (RNA) Kit içeriğinde belirtilen prosedüre göre gerçekleştirilmiştir. Kit içeriği Tablo 8'de detaylı şekilde sunulmuştur.

Total RNA protokolü

- 1- **Süspanse Hücre Kültürü:** Uygun sayıdaki süspanse hücre 1200 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüjlendi.
- 2- Pelletlenmiş hücrelere 400 µl EcoPURE Lysis/Binding Buffer eklendi ve pipetle iyice karıştırıldı. Bir sonraki aşamaya geçmeden önce, tüpteki pellet tamamen çözülene kadar örnek yaklaşık 10 saniye boyunca vortex cihazında karıştırıldı.
- 3- Lizata 400 µl etanol eklendi ve 10 saniye vortex yapılarak iyice karıştırıldı.
- 4- EcoPURE kolonu, toplama tüpüne yerleştirildi ve 3. adımdaki örnekten 700 µl EcoPURE kolonlarına aktarıldı. Oda sıcaklığında, mikro santrifüjde maksimum hızda 30 saniye santrifüj işlemi gerçekleştirildi.
- 5- Geçen sıvı uzaklaştırıldıktan sonra, her bir EcoPURE kolonuna 400 µl EcoPURE yıkama tamponu 1 ilave edildi. Ardından kolonlar oda sıcaklığında, mikro santrifüjde maksimum hızda 30 saniye süreyle santrifüjlendi.
- 6- Geçen sıvı uzaklaştırıldıktan sonra, her bir EcoPURE kolonuna 500 µl EcoPURE yıkama tamponu 2 eklendi. Daha sonra kolonları oda sıcaklığında, mikro santrifüjde maksimum hızda 30 saniye boyunca santrifüjlendi.
- 7- Geçen sıvı uzaklaştırıldıktan sonra, her bir EcoPURE kolonuna 200 µl EcoPURE yıkama tamponu 2 eklendi. Ardından, kolonda kalan yıkama tamponu kalıntılarını tamamen uzaklaştırmak amacıyla, maksimum hızda 2 dakika süreyle santrifüjleme işlemini gerçekleştirildi.
- 8- Santrifüj işleminin ardından EcoPURE kolonunu temiz, RNase içermeyen 1,5 mL'lik mikro santrifüj tüpüne aktarıldı.
- 9- EcoPURE elüsyon tamponundan 50–100 µL'lik bir hacmi kolon membranının tam ortasına dikkatlice eklendi ve kolon oda sıcaklığında 1 dakika süreyle inkübe edildi.
- 10- İnkübasyon süresinin ardından, kolon oda sıcaklığında mikro santrifüjde maksimum hızda 30 saniye santrifüjlendi.

- 11- Santrifüjleme işlemi sonrasında EcoPURE kolonu atılarak, elde edilen saflaştırılmış RNA'yı kısa süreli kullanımlar için -20°C'de, uzun süreli saklama amacıyla ise -80°C'de muhafaza edildi.

Tablo 8. RNA İzolasyon Kit İçeriği

İçerik	Miktarı
Lysis/ Binding Buffer	22 ml
Wash Buffer -1	22 ml
Wash Buffer -2	8-10 ml konsantrasyon
Elution buffer	5 ml
Kolon	50 tane
Toplama tüpleri	50 tane

Elde edilen RNA'ların Konsantrasyon ve Saflık Değerlerinin Belirlenmesi

RNA izolasyonunun ardından, RNA'nın konsantrasyonu belirlemek amacıyla Thermo Scientific Multiskan Go marka Nanodrop cihazı kullanıldı. Ölçüme başlamadan önce, plakanın ilk kuyularına 2 µl kör/ kontrol amacıyla elüsyon buffer eklendi. Diğer kuyulara ise her bir örneğe ait 2 µl ait RNA'lar yüklendi. Bu işlem sonucunda RNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflık oranları (A260/A280 değerleri) tespit edildi.

cDNA eldesi

cDNA sentezi aşamasında A.B.T.TM cDNA Synthesis Kiti kullanıldı. İzole edilen RNA'ların konsantrasyonları eşitlemek amacıyla seyreltme işlemi uygulandı. Kit bileşenleri kullanılmadan önce vortekslendi. Önceden otoklavlanarak sterilize edilmiş PCR tüplerine eklenen reaktifler ve miktarları Tablo 9'da detaylandırıldı.

Tablo 9. cDNA Sentezinde Kullanılan Kimyasallar ve Miktarları

İçerik	Miktarlar
10X Reaksiyon buffer	2 µl
dNTP mix	1 µl
Rastgele hekzamer	2 µl
Revers transkriptaz	1 µl
RNaz inhibitörü	0,5 µl
RNazsız su	3,5 µl
RNA örneği	10 µl
Toplam hacim	20 µl

Tüpler hazırlandıktan sonra homojenizasyonu sağlamak amacıyla kısa süreli spin uygulandı. Ardından PCR tüpleri SensoQuest Thermal Cycler cihazına yerleştirildi. Tüm işlem basamakları, kitin üretici protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi.

PCR aşamaları;

- 25°C’de 10 dakika
- 37°C’de 120 dakika
- 85°C’de 5 dakika
- 4°C’de ∞ olarak ayarlandı.

Genlerin Primer Dizaynı ve Real-Time PCR

Bu çalışmada kontrol (housekeeping) gen olarak *Gapdh* kullanıldı. Çalışma kapsamında incelenen hedef genler ise *BAX*, *CDK6*, *CD33*, *BCL XL*, *CD86* ve *Kaspaz-3* genleridir. Hem hedef genlere hem de kontrol genine ait primerler, EcoTech Biotechnology firmasından temin edildi. Kullanılan genlere ait primerler Tablo 10’da verildi.

Tablo 10. Çalışmada Kullanılan Genlere Ait Primer Dizileri

Gene	Forward Primer (5’–3’)	Reverse Primer (5’–3’)	NCBI ID
<i>CD33</i>	GCTCCCTGAGCATCGTAGAC	CAGAGAGCTGGGGAGATTTG	NM_001177608.2
<i>BAX</i>	ACCGTGACCATCTTTGTGG	CTCAGCCCATCTTCTCCAG	NM_001291430.2
<i>CASP3</i>	AGTAGATGGTTTGAGCCTGAGC	AGTGCGTATGGAGAAATGGG	NM_004346.4
<i>CD86</i>	AGAGAGGAAGAGCTGCAACG	ACGTTCCCGTAGGACATCTG	NM_001206925.2
<i>BCL-XL</i>	CATCCCTACCCCTAAGAGC	TATCCCAAGCAGCCTGAATC	NM_001317921.2
<i>CDK6</i>	TGCTCTGTTTTGGTGCTTTG	GTGTCCCAGGCAGTGAATTT	NM_001145306.2
<i>GAPDH</i>	AGTCCCTGCCCACTCAGTC	AGGGGTCTACATGGCAACTG	NM_001256799.3

Real-time PCR işlemi EcoTech markasına ait kit kullanılarak gerçekleştirildi. Kantitatif real time PCR analizi için kullanılan kit içeriği Tablo 11’de verilmiştir. Her bir örnek için 3 tekrar olacak şekilde analiz edildi.

Tablo 11. Kantitatif Real Time PCR Analizinde Kullanılan Kit İçeriği

İçerik	Miktarlar
2x SYBR Green Mix	10 μ l
Reverse primer	0.5 μ l
Forward primer	0.5 μ l
Nükleaz free ddH ₂ O	7 μ l
cDNA	2 μ l
Toplam hacim	20 μl

Stok master mix, Tablo 11 de verilen miktarlara göre hazırlandı. Hazırlanan stok master mix her PCR tüpünde 18 µl olacak şekilde dağıtıldı. Ardından her tüpe örnek cDNA'lerden 2 µl eklenerek spin işlemi uygulandı. Daha sonra PCR tüpleri SensoQuest Thermal Cycler cihazına yerleştirildi. Cihazın ayarları, EcoTech Kantitatif PCR SYBR Green Master Mix (2X) kitinin önerdiği protokol doğrultusunda, Tablo 12'de belirtilen PCR döngü koşullarına göre yapıldı.

Tablo 12. Eco Tech Kantitatif PCR SYBR Green PCR Döngü Protokolü

Aşamalar	Sıcaklık	Zaman
Başlangıç denatürasyonu	95°C	30 sn
Denatürasyonu	95°C	10 sn
Primerlerin açılan DNA zincirlerine yapışması	60	30 sn
Uzama	72	20 sn

İstatistiksel Analiz

Çalışma süresince gerçekleştirilen tüm deneyler 3 tekrar olacak şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen veriler, istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildi. Bu amaçla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey'in Çoklu Karşılaştırma Testi uygulandı. İstatistiksel analizler, GraphPad Prism v10.4.2 yazılımı (GraphPad Software, San Diego, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel önemlilik seviyeleri $p > 0,05$ (ns; önemsiz), $p < 0,05$ (*; önemli), $p < 0,01$ (**; çok önemli), $p < 0,001$ (***) ve ****; yüksek derece önemli) olarak değerlendirildi.

ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Bitki Materyallerine Ait Ekstraksiyon Verimi

Berberis vulgaris yaprak ve dal etanol özütünün sonucunda elde edilen özüt miktarı ve % verimi Tablo 13’de verildi.

Tablo 13. Özüt Verim Miktarları

	Madde miktarı(g)	Özüt miktarı (g)	% verim
<i>B.vulgaris</i> yaprak	22.55	5.52	% 24
<i>B.vulgaris</i> dal	202.003	4.24	% 2

Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi

Berberis vulgaris özütünün GC-MS sonuçları

Berberis vulgaris yaprağı ve dalının etanol ekstraksiyonunun kimyasal içeriğini belirlemek için GC-MS analizi yapıldı. Analiz sonucunda yaprakta 7, dalında 9 bileşik tespit edildi.

Berberis vulgaris yaprak özütünün GC-MS sonuçları

Bu araştırmada *B.vulgaris* yaprak etanol (E-BVL) özütünün GC-MS analizi ile Tablo 14’de belirtildiği gibi yedi tane bileşiğin varlığı tespit edildi. Bu bileşikler; tetraetil silikat, fitol, diizooktil ftalat, heptakosan, 9-oktadesenamid, oktatriakontil pentafloropropiyonat ve a-tokoferol olarak tanımlandı.

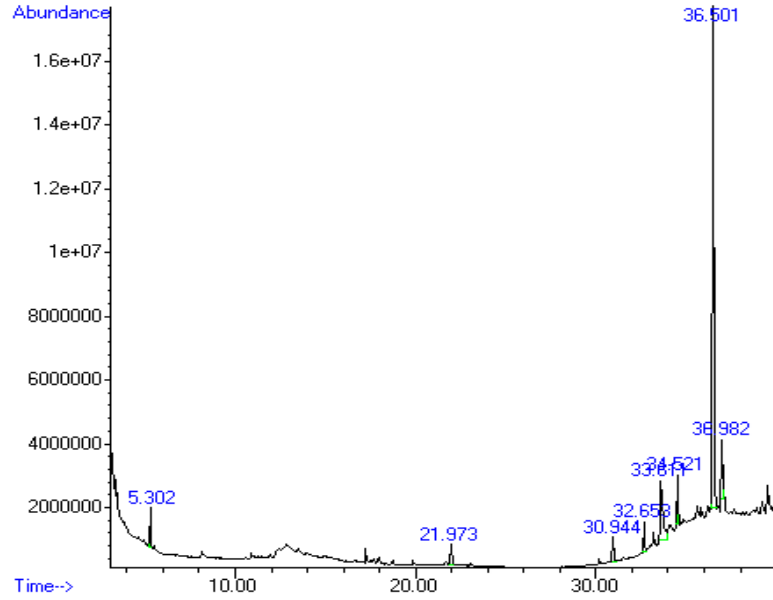
Tablo 14. *Berberis vulgaris* Yaprak Etanol Özütüne Ait Bileşenler

Pik	t _A (dk) ^a	%miktarı	Bileşik Adı	Molekül Formülü
1	5.297	3.982	Tetraetil silikat	C ₈ H ₂₀ O ₄ Si
2	21.973	2.960	Fitol	C ₂₀ H ₄₀ O
3	30.944	3.166	Diizooktil ftalat	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
4	32.653	6.582	Heptakosan	C ₂₇ H ₅₆
5	33.611	19.639	9-oktadesenamid	C ₁₈ H ₃₅ NO
6	36.501	59.181	Oktatriakontil pentafloropropiyonat	C ₄₁ H ₇₇ F ₅ O ₂
7	36.982	6.344	a-tokoferol	C ₂₉ H ₅₀ O ₂

^aAlıkonma süresi

40 dakikalık GC-MS analiz periyodunda bileşenler 5 ile 37 dakika arasında görünmeye başladı. Bu dönemde oktatriakontil pentafloropropiyonat (%59.181) ana bileşen olarak

tanımlandı. Bu bileşeni 9-oktadesenamid (% 19.639), heptakosan (% 6.582), a-tokoferol (% 6.344), tetraetil silikat (3.982), diizooktil ftalat (% 3.166) ve fitol (% 2.960) takip etti. Tablo13, *Berberis vulgaris* yaprağı etanol özütünde GC-MS analizi ile tanımlanan biyoaktif bileşiklerin ayrıntılı bir özeti sunmaktadır. Ek olarak, bu maddelerin GC-MS kromatogramı Şekil 6 ve bileşiklere ait 3B yapıları Şekil 8’de verildi.



Şekil 6. *Berberis vulgaris* yaprağına ait GC-MS kromatogramı

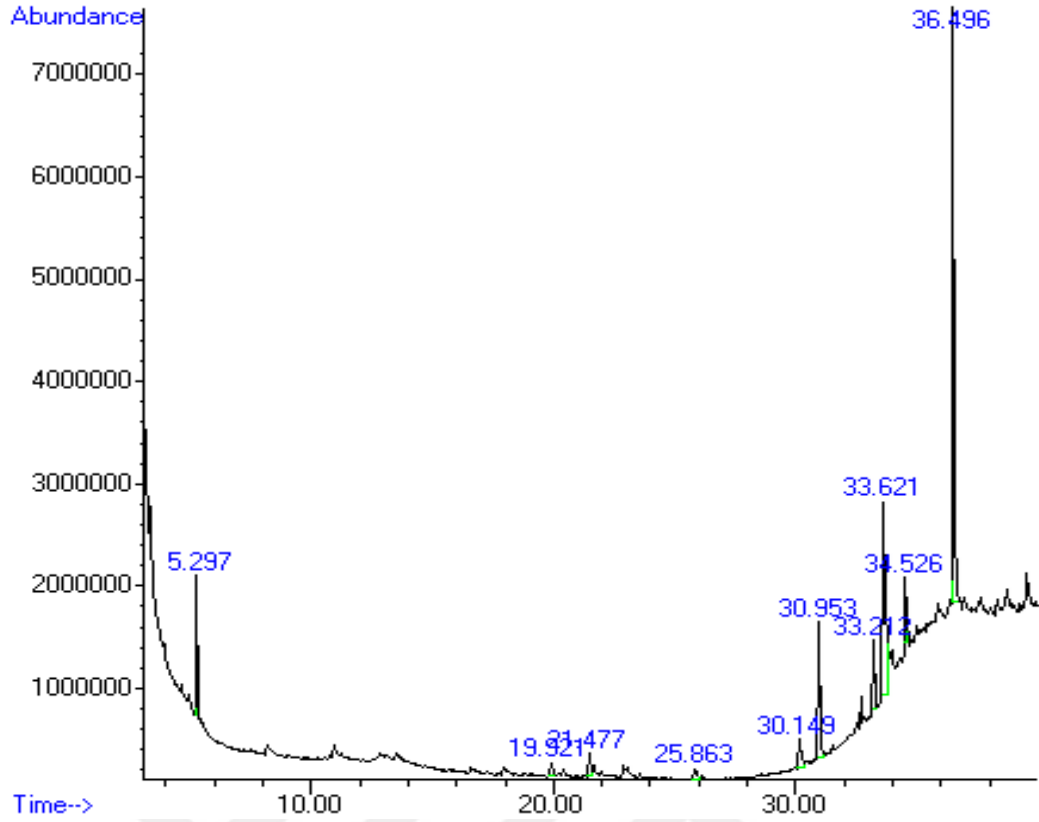
***Berberis vulgaris* dal özütüne ait GC-MS sonuçları**

Bu araştırmada *B.vulgaris* dal etanol özütü (E-BVD) GC-MS analizi ile Tablo 15’de gösterildiği gibi dokuz bileşik olduğu tespit edildi. Bu bileşikler; oktatriakontil pentafloropropiyonat, erukamid, diizooktil ftalat, 2-hekzadekanol, 8-oktadekenal, hekza-t-bütül selenatrisiletan, oleik asit, 3- (oktadesiloksi) propil ester, tetraetil silikat ve heksadekanoik asit etil ester olarak tanımlandı.

Tablo 15. *Berberis vulgaris* Dal Özütüne Ait Bileşenler

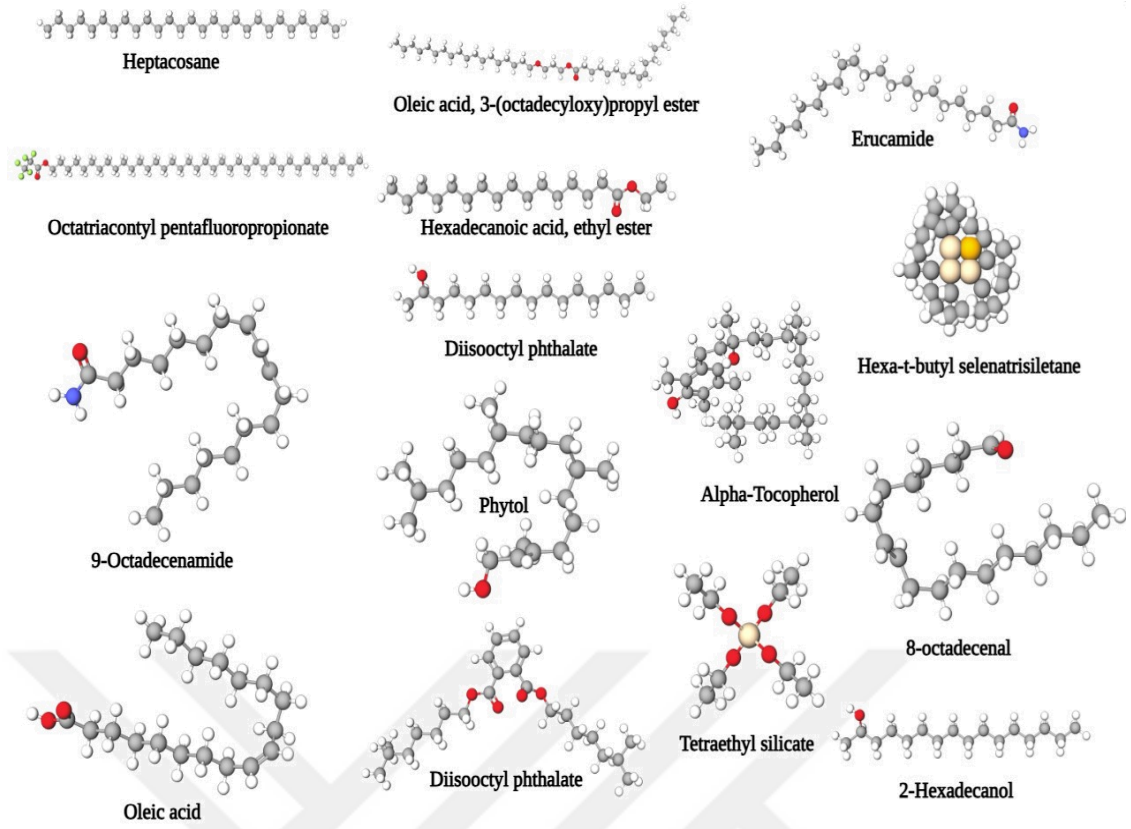
Pik	t _A (dk) ^a	%miktar	Bileşik Adı	Molekül Formülü
1	5.302	2.127	Tetraetil silikat	C ₈ H ₂₀ O ₄ Si
2	19.921	1.617	Hekzadekanoik asit etil ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂
3	21.477	4.527	2-hekzadekanol	C ₁₆ H ₃₄ O
4	30.149	4.243	8-oktadekenal	C ₁₈ H ₃₄ O
5	30.953	10.174	Diizooktil ftalat	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
6	33.212	3.786	Heksa-t-bütül selenatrisiletan	C ₂₄ H ₅₄ SeSi ₃
7	33.621	27.679	Erukamid	C ₁₈ H ₃₅ HO
8	34.526	2.585	Oleik asit, 3- (oktadesiloksi) propil ester	C ₃₉ H ₇₆ O ₃
9	36.526	41.406	Oktatriakontil pentafloropropiyonat	C ₄₁ H ₇₇ F ₅ O ₂

^aAlıkonma süresi



Şekil 7. *Berberis vulgaris* dalına ait GC-MS kromatogramı

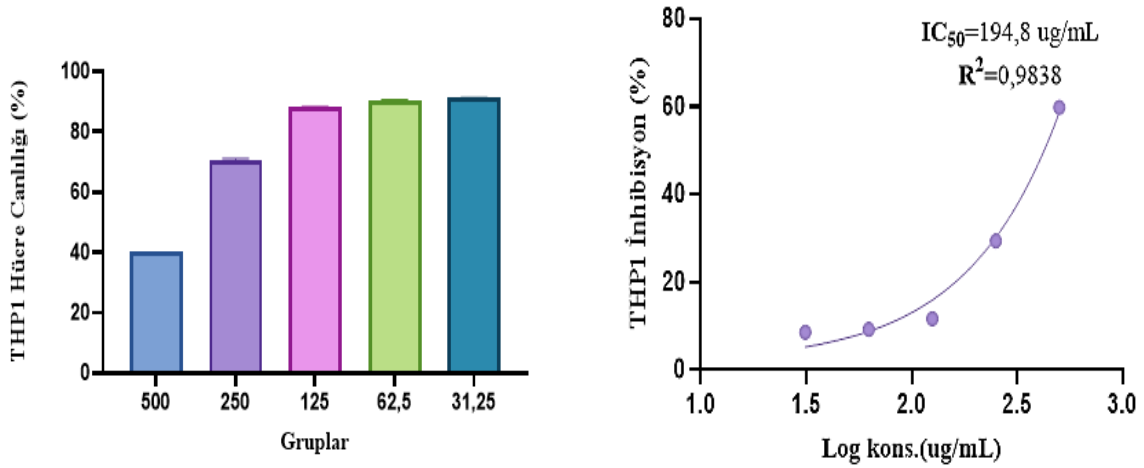
40 dakikalık GC-MS analiz periyodunda bileşenler 5 ile 37 dakika arasında görünmeye başladı. Bu dönemde ana bileşen olarak oktatriakontil pentafloropropiyonat (%41.406) belirlenmiştir. Bu bileşeni erukamid (% 27.679), diizooktil ftalat (% 10.174), 2-hekzadekanol (% 4.527), 8-oktadekenal (% 4.243), hekza-t-bütil selenatrisiletan (% 3.786), oleik asit, 3-(oktadesiloksi) propil ester (%2.585), tetraetil silikat (%2.127) ve heksadekanoik asit etil ester (1.617) takip etmektedir. Tablo 14’de *Berberis vulgaris* dal etanol özütünde GC-MS analizi ile tanımlanan biyoaktif bileşiklerin ayrıntılı bir özetini sunmaktadır. Ek olarak, bu maddelerin GC-MS kromatogramı Şekil 7 ve bileşiklere ait 3B yapıları Şekil 8’de verildi.



Şekil 8. E-BVL ve E-BVD 3B yapı görselleştirmesi biyoaktif bileşenleri (MolView)

Hücre Canlılığı WST-8 Testi ile Analizi

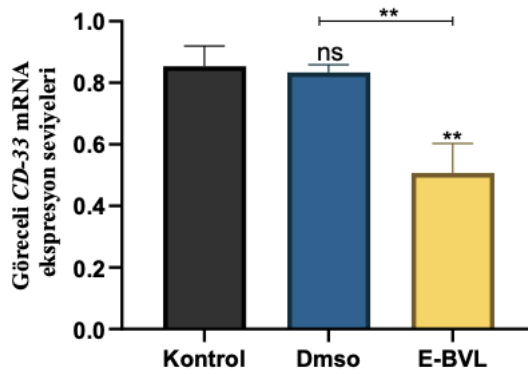
Çalışmada kullanılan THP-1 hücre hattı üzerinde *Berberis vulgaris* yaprak etanol (E-BVL) özütünün hücre canlılığı WST-8 kiti uygulaması neticesinde elde edilen hücre canlılık ve inhibisyon sonucu Şekil 9’da ayrıntılı olarak verildi. E-BVL konsantrasyonu azaldıkça hücre canlılık değeri arttığı gözlemlendi. E-BVL uygulamasının THP1 hücrelerinde doza bağımlı olarak öldürücü etki gösterdiği tespit edildi. Artan konsantrasyonlarda THP1 hücrelerinin ölüm oranı belirgin bir şekilde yükseldi. Buna karşın, hücre canlılığı üzerindeki etkiler değerlendirildiğinde, düşük konsantrasyonlardaki gruplarda (31,25–125 $\mu\text{g/mL}$) hücre canlılığı %85’in üzerinde kalmış, yüksek konsantrasyonda (500 $\mu\text{g/mL}$) ise canlılık oranı belirgin şekilde azalmıştır. IC_{50} oranı 194,8 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlendi.



Şekil 9. E-BVL WST-8 hücre canlılık ve inhibisyon sonucu

CD33 gen ekspresyon düzeyleri

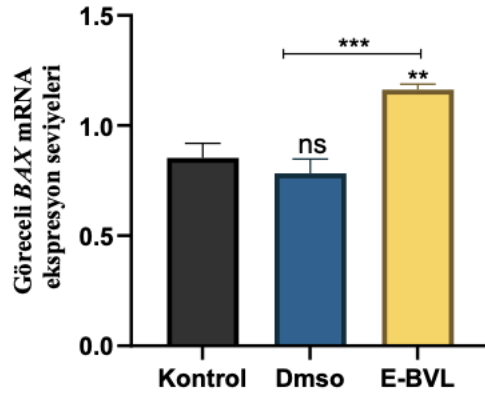
CD33 geninin mRNA ifade seviyesi incelendiğinde, DMSO uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$). Ayrıca kontrol grubuna göre E-BVL uygulanan grupta *CD33* mRNA seviyesinde istatistiki açıdan çok önemli bir azalmanın meydana geldiği gözlemlendi ($p<0,01$). Göreceli *CD33* mRNA ekspresyon seviyesi Şekil 10’da yer almaktadır.



Şekil 10. Göreceli *CD33* mRNA ekspresyon seviyesi

BAX gen ekspresyon düzeyleri

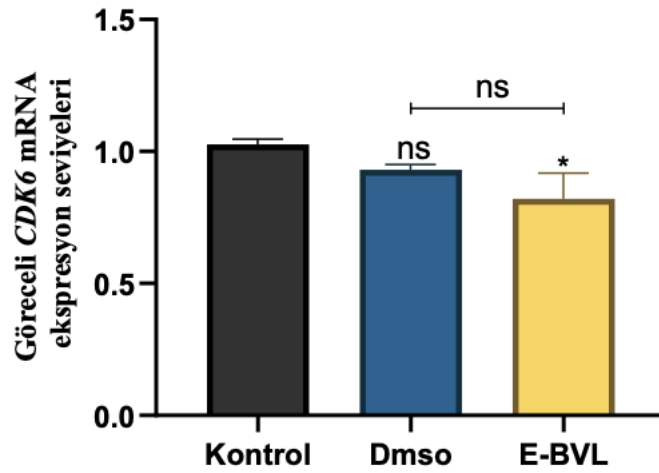
BAX geninin mRNA ifade seviyesi incelendiğinde, DMSO uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca kontrol grubuna göre E-BVL uygulanan grupta *BAX* mRNA seviyesinde istatistiki açıdan oldukça önemli bir artışın meydana geldiği görüldü ($p<0,01$). Göreceli *BAX* mRNA ekspresyon seviyesi Şekil 11’de yer almaktadır.



Şekil 11. Göreceli *BAX* mRNA ekspresyon seviyesi

***CDK6* gen ekspresyon düzeyleri**

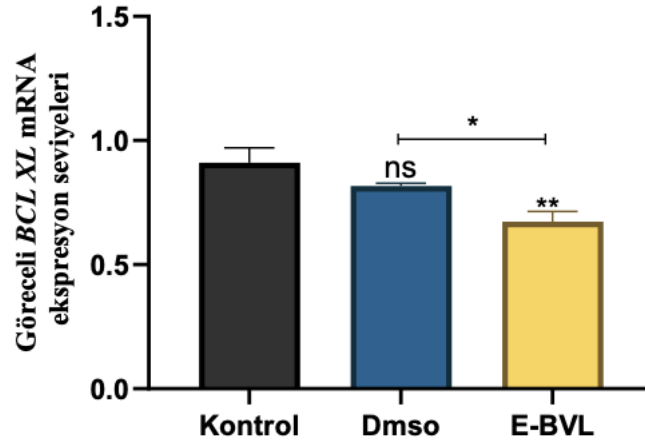
CDK6 geninin mRNA ifade seviyesi incelendiğinde, DMSO uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$). Ayrıca kontrol grubuna göre E-BVL uygulanan grupta *CDK6* mRNA seviyesinde istatistiki açıdan önemli bir azalmanın meydana geldiği gözlemlendi ($p<0,05$). Göreceli *CDK6* mRNA ekspresyon seviyesi Şekil 12’de yer almaktadır.



Şekil 12. Göreceli *CDK6* mRNA ekspresyon seviyesi

***BCL-XL* gen ekspresyon düzeyleri**

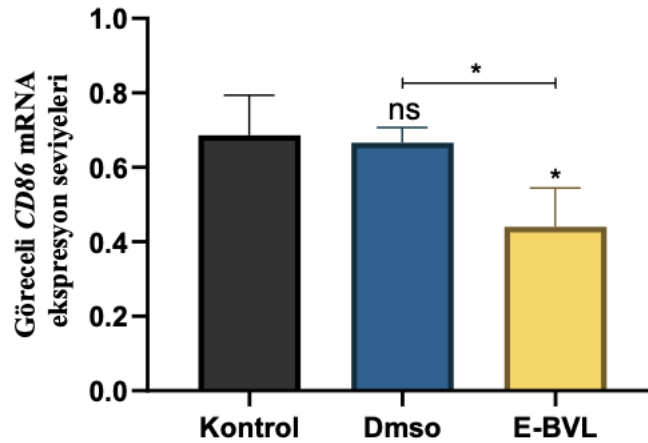
BCL XL geninin mRNA ifade seviyesi incelendiğinde, DMSO uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Ayrıca kontrol grubuna göre E-BVL uygulanan grupta *BCL XL* mRNA seviyesinde istatistiki açıdan çok önemli bir azalmanın meydana geldiği gözlemlendi ($p<0,01$). Göreceli *BCL-XL* mRNA ekspresyon seviyesi Şekil 13’de yer almaktadır.



Şekil 13. Göreceli *BCL XL* mRNA ekspresyon seviyesi

CD86 gen ekspresyon düzeyleri

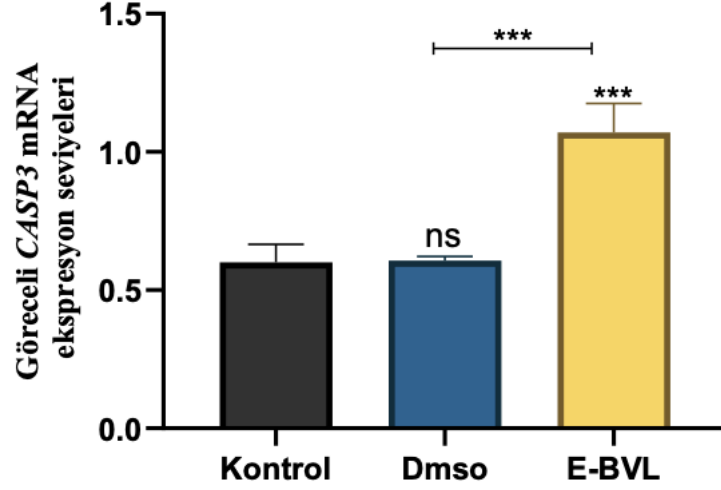
CD86 geninin mRNA ifade seviyesi incelendiğinde, DMSO uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$). Ayrıca kontrol grubuna göre E-BVL uygulanan grupta *CD86* mRNA seviyesinde istatistiki açıdan önemli bir azalmanın meydana geldiği gözlemlendi ($p<0,05$). Göreceli *CD86* mRNA ekspresyon seviyesi Şekil 14’te yer almaktadır.



Şekil 14. Göreceli *CD86* mRNA ekspresyon seviyesi

KASPAZ-3 gen ekspresyon düzeyleri

Kaspaz-3 geninin mRNA ifade seviyesi incelendiğinde, DMSO uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$). Ayrıca kontrol grubuna göre E-BVL uygulanan grupta *Kaspaz-3* mRNA seviyesinde istatistiki açıdan yüksek derece önemli bir artışın meydana geldiği gözlemlendi ($p<0,001$). Göreceli *Kaspaz-3* mRNA ekspresyon seviyesi Şekil 15’te yer almaktadır.



Şekil 15. Göreceli Kaspaz-3 mRNA ekspresyon seviyesi

Küresel Kanser Gözlem Verisine göre; dünya genelinde 18.1 milyon insana yeni kanser teşhisi konulduğu ve 9.6 milyon kişinin kanser yüzünden yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (Öztürk and Uyar 2021). Her yıl milyonlarca insanın hayatını kaybetmesine neden olan kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en tehlikeli hastalık gruplarından biri olarak kabul edilmektedir. Kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi yöntemler yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak mevcut tedavi yöntemlerinin hastalarda çeşitli olumsuz yan etkilere yol açması, alternatif tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı her geçen gün daha da artırmaktadır (Taliboğlu and Kıran 2024).

Bu tez çalışması *Berberis vulgaris* yapraklarından elde edilen bitkisel özütün karakterizasyonunun yapılması, fitokimyasal bileşenlerinin belirlenmesi ve hazırlanan özütün lösemi hücre hattı üzerindeki etkisi sitotoksikite testi ve gen ekspresyon düzeyler yoluyla *in vitro* analizler kullanılarak belirlenmesi amaçlandı.

Tıbbi bitkiler ile ilgili literatür tarandığında, tıbbi bitkilerin uzun süredir dünya genelinde sağlığı korumak ve hastalıkları iyileştirmek amacıyla kullanıldığı görülmektedir (Andrade *et al.* 2020). Tıbbi bitkilerin başlıca özellikleri, yapılarında yer alan bileşiklerin doğal kaynaklı, kolay temin edilebilmeleri, terapötik etkinlik göstermeleri ve genellikle minimal yan etki riskine sahip olmalarıdır. BV'ye ait çeşitli kısımlar ve bu kısımlardan elde edilen özütlerle ilgili yapılan literatür taraması sonucunda; sakinleştirici etkisiyle, mesane, karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıklarında, romatizma, anormal kanamalar, sıtma, iştah artırıcı ve ishal gibi durumların tedavisinde kullanıldığı belirlenmiştir. Fitokimyasal ve farmakolojik araştırmalar, *Berberis*'in antikolinerjik, antimikrobiyal, antioksidan, antiemetik, anti-inflamatuar, antipiretik, antisitmik, antiaritmik, yatıştırıcı, antileishmaniyal ve kolagojik

özellikler taşıdığını ortaya koymuştur (Ivanovska and Philipov 1996; Fatehi *et al.* 2005; Kunwar *et al.* 2006; Imanshahidi and Hosseinzadeh 2008).

Berberis vulgaris'in yapısında bulunan maddelerin, özellikle kanser, kalp-damar ve metabolik rahatsızlıklar gibi alanlarda yararlı bir tedavi edici ajan olarak geliştirilme olasılığına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. *Berberis vulgaris*'in toksik etkilerini değerlendirmede LD50 (letal doz) değerleri göz önüne alındığında, kullanılan hayvan türüne, verilen doz miktarına, uygulama şekline ve bitkinin menşesine bağlı olarak değişiklik gösterdiği net bir şekilde anlaşılmaktadır. Rad ve ark. (2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Berberin, adeninnükleotid translokaz enzimini baskılayarak, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak ve hücre ölümüne yol açan apoptoz ile nekroz mekanizmalarını harekete geçirerek hem sağlıklı hem de tümör hücreleri üzerinde zamana ve derişime bağlı olarak toksik etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Rad *et al.* 2017). Fatehi ve ark. (2005) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada *Berberis vulgaris* meyvesinden elde edilen özütün güçlü bir tansiyon düşürücü (hipotansif) etkisi olduğu ve hücre zarı depolarizasyonu ile uyarılan kanalları etkinleştirdiği ortaya konmuştur. (Fatehi *et al.* 2005).

Berberis vulgaris bitkisinde yaklaşık 53 farklı bileşen belirlenmiştir. Bu bileşikler arasında berberin, kannabisin ve hidrosikanthin gibi 27 alkaloid, 4 triterpenoid ve sterol, 6 flavonoid ve antosiyanin, 3 fenolik madde, 6 polisakkarit ve şekerler ile son olarak C ve K vitaminleri yer almaktadır (Rahimi-Madiseh *et al.* 2017). Çalışmamızda 15 bileşen belirlendi. Belirlenen başlıca bileşiklerden biri ise oktatriakontil pentafloropropiyonatdır. Yapılan araştırmalar, propolis örneklerinde oktatriakontil pentafloropropiyonat adlı bileşiğin tespit edildiğini göstermiştir. Bu bileşiğin hesaplamalı modelleme ile yapılan yerleştirme (docking) analizinde, enzim cepleri içerisinde iyi bir şekilde konumlandığı, mükemmel bir şekilde bağlandığı ve bazı geniş spektrumlu antiviral ajanlara kıyasla hedef makromoleküllerin aktif bölgesiyle mükemmel bir bağlanma örüntüsüne sahip olduğu ortaya konmuştur (H Elwakil *et al.* 2021). *Berberis vulgaris*'in kimyasal bileşimindeki farklılıkların, bitkinin yetiştiği çevresel koşulların; biyotik faktörler (mikroorganizmalar, patojenler) ve abiyotik faktörler (iklim, toprak yapısı, su stresi) etkisiyle ortaya çıkmaktadır (Mahajan and Tuteja 2005).

Çalışmamızda *Berberis vulgaris* yaprağı etanol özütünde belirlenen bir diğer bileşen, yaygın olarak oleamid olarak bilinen bir yağ asidi amid bileşiği olan 9-oktadesenamiddir (Abel-Anyebe *et al.* 2020). Bu bileşik, bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından doğal olarak üretilmektedir (Zulfiqar *et al.* 2022). Yapılan araştırmalara göre, insan ve hayvan beyininde doğal olarak bulunan bu bileşiğin uykuya geçişte ve uyku düzeninin sürdürülmesinde etkili

olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 9-oktadesenamidin antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olduğu da gösterilmiştir (Hameed *et al.* 2016).

Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen kapsamlı literatür taramaları neticesinde, *Berberis vulgaris* bitkisinden elde edilen özütün kanser ve çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel biyolojik aktiviteler sergilediği belirlenmiştir. Bu tez çalışması kapsamında E-BVL özütünün, THP-1 hücre hattındaki WST-8 analizi sonucunda, hücre canlılığında en anlamlı azalmanın gözlemlendiği E-BVL özüt konsantrasyonunun IC₅₀ değeri 194.8 µg/ ml olarak tespit edildi.

THP-1 hücreleri, makrofajların aktive olması ve farklılaşma süreçlerini, inflamasyon sürecindeki tepkilerini ve inflamatuvar hastalıkların mekanizmalarını anlamaya yönelik çok sayıda araştırmada, monosit-makrofaj dönüşümünü modellemek amacıyla kullanılmıştır (Qin 2012; Chanput *et al.* 2014). Ayesh ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada *Thymus vulgaris* özütü THP-1 lösemi hücrelerinin çoğalmasını doz ve zamana bağlı olarak engellemiş, ancak hücre ölümüne yol açmamıştır. Özüt hücre büyümesini durdurucu (sitostatik) bir etki göstermiştir fakat zehirleyici (sitotoksik) bir etki ortaya koymamıştır. Bu bulgu *T.vulgaris*'in kanser hücrelerine karşı seçici ve düşük dozlarda etkili olabilecek bazı bileşenler barındırdığını göstermektedir (Ayesh *et al.* 2014). Yapılan başka bir çalışmada *Dendrobium officinale* yapraklarından elde edilen polisakkaritlerin, LPS (lipopolisakkarit) kaynaklı sitotoksitenin THP-1 hücreleri üzerindeki olumsuz etkilerini tamamen ortadan kaldırdığı ve ROS üretimini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, söz konusu polisakkaritlerin anti-inflamatuvar potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Zhang *et al.* 2018).

CD33, bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeyinde yer alan bir proteindir ve özellikle monositler, makrofajlar ve granüositler gibi miyeloid kökenli hücrelerde bulunur. Bu protein, akut miyeloid lösemi gibi bazı kan kanseri türlerinde yüksek oranda ifade edilir. Bu nedenle AML tedavisinde bir hedef olarak kullanılır (Nguyen *et al.* 2006). Ehninger ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada CD33, özellikle AML'nin M2–M6 alt tiplerinde yüksek düzeyde eksprese edildiği ve sağlıklı hücrelere kıyasla belirgin şekilde arttığı bulunmuştur. FLT3-ITD ve NPM1 mutasyonlu hastalarda CD33 seviyeleri daha yüksek olduğu bu durumun da kötü prognozlu AML alt gruplarının CD33 hedefli tedavilerden (örneğin GO veya bi-spesifik antikolar) fayda görebileceğini göstermektedir. (Ehninger *et al.* 2014). Yapılan çalışmaların incelenmesi sonucunda, tedavi edilen lösemi hastalarında CD33 ekspresyon seviyelerinin genellikle düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bu tez çalışması kapsamında, E-BVL uygulanan grupta CD33 mRNA seviyesinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Söz konusu azalma, kanser tedavisinde olumlu bir etkiyi işaret etmekte olup, CD33 düzeylerinin tedavi yanıtının bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

CDK6, hücre biyolojisinin çeşitli alanlarında kritik roller üstlenen bir serin-treonin kinazıdır. Yapılan çalışmalar, *CDK6*'nın yalnızca hücre döngüsünün düzenlenmesinde değil, aynı zamanda hücre proliferasyonu ve apoptozu gibi süreçlerde de önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu bağlamda, *CDK6*'nın lösemogenez sürecinde biyolojik işlevlere katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Geleneksel olarak *CDK6*, bir hücre döngüsü kinazı olarak bilinmekle birlikte, aynı zamanda tümör anjiyogenezini destekleyen benzersiz bir fonksiyona da sahiptir. Özellikle, *aktivatör protein 1 (AP-1)* ve *vasküler endotelial büyüme faktörü a (VEGF-a)* gibi transkripsiyon faktörlerini doğrudan düzenleyerek tümör mikrosisteminin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. Bu özellikleri, *CDK6*'yı yalnızca hücre döngüsünün bir regülatörü değil, aynı zamanda kanser biyolojisinde terapötik hedef potansiyeli taşıyan çok yönlü bir molekül haline getirmektedir (Otto and Sicinski 2013). Yapılan çalışmada *CDK6*'nın, *FLT3* pozitif AML hücrelerinde hücre sağkalımı ve apoptoz mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, *CDK6* kinaz aktivitesinin azaltılmasının, özellikle direnç gelişen olgularda, yeni nesil antikanser tedaviler açısından umut verici bir hedef olabileceğini göstermektedir (Liu *et al.* 2021). Yapılan araştırmalar, tedavi edilen lösemi hastalarında *CDK6* ekspresyon düzeylerinin genellikle düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen analizlerde, E-BVL uygulanan grupta *CDK6* mRNA düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu azalma, *CDK6*'nın baskılanmasının kanser tedavisinde terapötik açıdan olumlu bir etki yaratabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, *CDK6* ekspresyon düzeylerinin tedaviye yanıtın biyobelirteçlerinden biri olarak değerlendirilme potansiyeli bulunduğu düşünülmektedir.

BAX, apoptozda görevli pro-apoptotik bir proteindir. Hücre içi stres veya DNA hasarı sonrası aktifleşerek mitokondride gözenekler oluşturur ve sitokrom c salınımını sağlar. Bu da kaspazları aktive ederek hücre ölümünü başlatır. *BAX*, tümör gelişimini engellemede kritik rol oynar (Youle and Strasser 2008). Li ve ark. (2017) tarafından gerçekleştirilen araştırmada CYD-2-11 molekülünün *BAX* proteininin S184 pozisyonuna bağlanarak aktivasyonunu sağladığı ve akciğer kanseri hücrelerinde güçlü apoptoz tetikleyici etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, CYD-2-11'in *BAX* proteini aracılığıyla apoptoz mekanizmasını hedefleyerek akciğer kanserine karşı potansiyel bir tedavi ajanı olabileceğini ortaya koymaktadır (Li *et al.* 2017). Literatür taramaları sonucunda kanserli hastalarda *BAX* gen ekspresyon düzeylerinin genellikle azaldığını ortaya koymaktadır. Bu tez kapsamında gerçekleştirilen analizlerde E-BVL tedavisi uygulanan grupta *BAX* mRNA seviyelerinde anlamlı bir yükseliş gözlemledik. Söz konusu artış *BAX* ekspresyonunun kanser tedavisinde terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda, *BAX* gen ekspresyon düzeylerinin tedavi yanıtının moleküler göstergelerinden biri olarak değerlendirilir.

BCL-XL, anti-apoptotik özellik gösteren *BCL-2* protein ailesinin önemli bir üyesidir. Bu protein, tümör hücrelerinin apoptoza karşı direnç kazanmasında kritik rol oynayarak, tümör oluşumu, ilerlemesi ve kemoterapiye karşı ilaç direncinin gelişiminde etkili olmaktadır. *BCL-XL*'nin apoptozu engelleyici fonksiyonu, kanser tedavisinde hedeflenmesi gereken potansiyel bir mekanizma olarak önem arz etmektedir (Hanahan and Weinberg 2011). Lv ve ark. (2021) tarafından yürütülen bir çalışmada, *BCL-XL* proteini üzerindeki K87 lizininin, DT2216 adlı bifonksiyonel küçük molekül (PROTAC) aracılığıyla ubiquitinasyon ve proteolitik yıkım için kritik bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Farklı PROTAC tasarımlarının geliştirilmesiyle hem *BCL-XL* hem de *BCL-2* hedeflenebilir hale gelmiş olup, bu durum kanser tedavisinde daha etkili çift yönlü degrader moleküllerin geliştirilmesine olanak tanımıştır (Lv et al. 2021). Literatür incelemeleri sonucunda kanserli bireylerde *BCL-XL* gen ifade seviyelerinin genellikle yükseldiği tespit edilmektedir. Bu tez çerçevesinde yapılan analizlerde E-BVL tedavisi uygulanan grupta *BCL-XL* mRNA düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bahsi geçen azalma, *BCL-XL* ifadesinin kanser tedavisinde terapötik bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, *BCL-XL* gen ifade seviyeleri tedavi cevabının moleküler göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Apoptozun başlatılması ve yürütülmesinde merkezi rol oynayan proteinler arasında, proteazlar olarak da bilinen kaspazlar kritik öneme sahiptir (Nicholson and Thornberry 1997; Thornberry and Lazebnik 1998). *Kaspaz-3*, apoptoz mekanizmasının etkin ve düzenli bir biçimde yürütülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Nicholson and Thornberry 1997). Jiang ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada *Kaspaz-3* enziminin akciğer kanseri hücrelerinde apoptoz ile piroptoz arasında geçişi sağladığı gösterilmiştir. *Kaspaz-3*, kemoterapi ilaçlarıyla aktive olarak tümör baskılayıcı gen Gasdermin E proteinini keser ve hücre ölümünü piroptozaya dönüştürür. Böylece kanser hücrelerinin ölümü artar ve çoğalmaları engellenir. (Jiang and Li 2020). Yapılan literatür incelemeleri sonucunda, kanser hastalarında *Kaspaz-3* seviyelerinin artış gösterdiği saptanmıştır. Bu tez çalışması için yapılan analizler sonucunda E-BVL tedavisi uygulanan grupta *Kaspaz-3* mRNA seviyelerinde yüksek derece önemli bir artış gözlenmiştir. Bu bulgu *Kaspaz-3*'ün kanser tedavisinde potansiyel bir moleküler biyobelirteç olarak işlev görebileceğini desteklemektedir. Artan *Kaspaz-3* ekspresyonu, tedaviye bağlı apoptotik hücre ölümünün aktive olduğunu ve dolayısıyla tedavi etkinliğinin bir göstergesi olabileceğini öne çıkarmaktadır.

CD86, bağışıklık sistemi hücrelerinde yer alan ve bağışıklık tepkileri sırasında T hücrelerinin etkinleşmesi için gereken ek uyarı sinyalini sağlayan bir proteindir (McLellan et al. 1995). Landi ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışma *CD86* geninin 3'UTR bölgesinde yer

alan genetik varyantların, miRNA bağlanma etkinliğini etkileyerek CD86 protein ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir. Bu modifikasyonlar, kolon kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, *CD86* gen ekspresyonunun miRNA aracılığıyla düzenlenmesi, gastrointestinal sistem kanserlerine yönelik bireysel duyarlılığın belirlenmesinde kritik bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Landi *et al.* 2011). Literatür taramaları, kanser hastalarında *CD86* gen ekspresyonunda artış olduğunu ve bu artışın kanser gelişme riskini artırdığına işaret etmektedir. Tez kapsamında yapılan analiz sonucunda E-BVL tedavisi uygulanan grupta *CD86* mRNA seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlendi. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda *CD86*'nın ekspresyonundaki azalışın, E-BVL tedavisinin immün yanıt üzerindeki modülatör etkisini yansıttığı ve tedavi etkinliğinin moleküler bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, *CD86* gen ekspresyon seviyelerinin, kanser tedavisinde immünolojik yanıtın değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmektedir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kanser, hipokolesterolemi, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile immünoşüpresif hastalıklar gibi birçok sağlık sorunu, ciddi tedavi yaklaşımları gerektiren hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni ve etkili ilaç moleküllerinin keşfi ya da geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, bitkiler üzerine yapılan güncel çalışmalar önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Özellikle bitkisel kaynaklı doğal ürünlerin, antik çağlardan bu yana tedavi edici ajanların geliştirilmesinde kullanılması, sürece katkı sağlayan dikkat çekici bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, *Berberis vulgaris* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol özütünün GC-MS analiz sonuçlarına göre; oktatriakontil pentafloropropiyonat, 9-oktadesenamid, heptakosan, α - tokoferol, diizooktil ftalat, fitol, tetraetil silikat, 2-heksadekanol, 8-oktadesenal, hekza-tert-bütül selenyum trisiletan, heksadekanoik asit etil esteri ve oleik asit 3-(oktadesiloksi)propil esteri gibi çeşitli önemli kimyasal bileşiklerin varlığı tespit edildi.

Aynı zamanda *Berberis vulgaris* yaprak etanol özütünün lösemi hücrelerinde programlı hücre ölümünü (apoptoz) teşvik ettiği ve hücre döngüsünü düzenleyen genler üzerindeki potansiyel baskılayıcı etkisini ortaya koydu. Ayrıca, E-BVL özütünün antiapoptotik sinyal yollarını baskılayarak hücrelerin yaşamını sürdürmesini engellediği ve böylece kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın, *in vivo* testlerle desteklenerek ilerleyen süreçlerde kanser tedavisine önemli katkılar sağlayacağına inanmaktayız.

KAYNAKÇA

- Abd El-Wahab, A. E., Ghareeb, D. A., Sarhan, E. E., Abu-Serie, M. M., & El Demellawy, M. A. (2013). In vitro biological assessment of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine: antioxidants, anti-acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 1-12.
- Abel-Anyebe, O., Idris, N., Keita, D., Ita Ekpenyong, K., & Audu Yakubu, M. (2020). Fatty amides in minutes: Direct formation from fatty esters in a green synthetic process. *Science Journal of Analytical Chemistry*, 8(1), 18-28.
- Agorastos, T., Chatzistamatiou, K., Katsamagkas, T., Koliopoulos, G., Daponte, A., Constantinidis, T., ... & HERMES Study Group. (2015). Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PloS one*, 10(3), e0119755.
- Akter, R., Uddin, S. J., Tiralongo, J., Grice, I. D., & Tiralongo, E. (2016). A new cytotoxic diterpenoid glycoside from the leaves of *Blumea lacera* and its effects on apoptosis and cell cycle. *Natural product research*, 30(23), 2688-2693.
- Alawode, T. T., Lajide, L., Olaleye, M., & Owolabi, B. (2021). Stigmasterol and β -Sitosterol: Antimicrobial Compounds in the Leaves of *Icacina trichantha* identified by GC-MS. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10, 1-8.
- Ali, S., Mondal, N., Choudhry, H., Rasool, M., Pushparaj, P. N., Khan, M. A., ... & Jamal, M. S. (2016). Current management strategies in breast cancer by targeting key altered molecular players. *Frontiers in oncology*, 6, 45.
- Alter, B. P. (2007). Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *ASH Education Program Book*, 2007(1), 29-39.
- Álvarez, B., Escalona, Z., Uenishi, H., Toki, D., Revilla, C., Yuste, M., Del Moral, M. G., Alonso, F., Ezquerro, A., & Domínguez, J. (2015). Molecular and functional characterization of porcine Siglec-3/CD33 and analysis of its expression in blood and tissues. *Developmental and comparative immunology*, 51(2), 238–250.
- Amirghofran, Z., Bahmani, M., Azadmehr, A., Javidnia, K., & Miri, R. (2009). Immunomodulatory activities of various medicinal plant extracts: effects on human lymphocytes apoptosis. *Immunological investigations*, 38(2), 181-192.
- Anak, S., & Uysalol, E. (2012). Akut Miyeloid Lösemi AML. *Journal of Child*, 12(4), 153-158.
- Andrade, C., Gomes, N. G., Duangsrissai, S., Andrade, P. B., Pereira, D. M., & Valentao, P. (2020). Medicinal plants utilized in Thai Traditional Medicine for diabetes treatment: Ethnobotanical surveys, scientific evidence and phytochemicals. *Journal of ethnopharmacology*, 263, 113177.
- Ang, A. M. G., Enot, M. M., Baltazar, G. J. D., Alinapon, C. V., Buncales, E. O., & Barbosa, G. B. (2019). Antioxidant and cytotoxic activity of the leaf ethanolic extracts of *Tithonia diversifolia* and *Gliricidia sepium* from Bukidnon, Philippines. *Asian Journal of Biological and Life Sciences*, 8(1), 8-15.

- Arayne, M. S., Sultana, N., & Bahadur, S. S. (2007). The berberis story: Berberis vulgaris in therapeutics. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 20(1), 83-92.
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405.
- Ardestani, S. B., Sahari, M. A., Barzegar, M., & Abbasi, S. (2013). Some physicochemical properties of Iranian native barberry fruits (abi and poloei): Berberis integerrima and Berberis vulgaris. *Journal of food and pharmaceutical sciences*, 1(3).
- Asadi, M., Taghizadeh, S., Kaviani, E., Vakili, O., Taheri-Anganeh, M., Tahamtan, M., & Savardashtaki, A. (2022). Caspase-3: structure, function, and biotechnological aspects. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 69(4), 1633-1645.
- Askin, H., Yilmaz, B., Gulcin, I., Taslimi, P., Bakirci, S., Yildiz, M., (2018). Antioxidant activity of the aqueous extract of Iris taochia and identification of its chemical constituents. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 80 (5), 802-812.
- Ayesh, B. M., Abed, A. A., & Faris, D. A. M. (2014). In vitro inhibition of human leukemia THP-1 cells by Origanum syriacum L. and Thymus vulgaris L. extracts. *BMC research notes*, 7, 1-6.
- Ayna, Ö. F., & Arslanoğlu, Ş. F. (2019). Anadolu coğrafyasında yayılış gösteren Berberis türleri ve geleneksel kullanımı. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 2(1), 36-42.
- Bae, Y. S., Kang, S. W., Seo, M. S., Baines, I. C., Tekle, E., Chock, P. B., & Rhee, S. G. (1997). Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide: role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 272(1), 217-221.
- Baer, M. R., Barcos, M., Farrell, H., Raza, A., & Preisler, H. D. (1989). Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer*, 63(11), 2192-2200.
- Bahmani, M., Zargaran, A., Rafieian-Kopaei, M., & Saki, K. (2014). Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in the Urmia, Northwest Iran. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S348-S354.
- Bakanlığı, T. S. (2021). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser Dairesi Başkanlığı. *Kanser İstatistikleri [Internet] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri> (Accessed at: 15/04/2025)*.
- Barron, J. (2013). *U.S. Patent Application No. 13/605,602*.
- Bayık, A. (1989). Kanser epidemiyolojisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 5(3), 58-71.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Bene, M. C., Castoldi, G., Knapp, W., Ludwig, W. D., Matutes, E., Orfao, A., & Van't Veer, M. B. (1995). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, 9(10), 1783-1786.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-

- American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*, 33(4), 451–458.
- Bhardwaj, D., & Kaushik, N. (2012). Phytochemical and pharmacological studies in genus *Berberis*. *Phytochemistry reviews*, 11, 523-542.
- Bleicken, S., Classen, M., Padmavathi, P. V., Ishikawa, T., Zeth, K., Steinhoff, H. J., & Bordignon, E. (2010). Molecular details of Bax activation, oligomerization, and membrane insertion. *The Journal of biological chemistry*, 285(9), 6636–6647.
- Borot, F., Wang, H., Ma, Y., Jafarov, T., Raza, A., Ali, A. M., & Mukherjee, S. (2019). Gene-edited stem cells enable CD33-directed immune therapy for myeloid malignancies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(24), 11978–11987.
- Bosshart, H., & Heinzelmann, M. (2016). THP-1 cells as a model for human monocytes. *Annals of translational medicine*, 4(21), 438.
- Bouchard-Kurtz, Rosemary, 1919- & Speese-Owens, Norma, 1924-. (1976). Nursing care of the cancer patient / Rosemary Bouchard, Norma F. Owens. Saint Louis : C. V. Mosby Co
- Bozkurt, S., Ünal, Ş., Bayhan, T. (2019). Çocukluk Çağı Akut Lösemi Tanılı Hastalarda Karyotip Analizi ile Belirlenen Sitogenetik Anomaliler. *Acta Haematologica Oncologica Turcica*, 52(3), 424-431. doi:10.5505/aot.2019.86648.
- Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., & Forman, D. (2012). Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 13(8), 790–801.
- Burnett, A. K., Goldstone, A. H., Stevens, R. M., Hann, I. M., Rees, J. K., Gray, R. G., & Wheatley, K. (1998). Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *The Lancet*, 351(9104), 700-708.
- Burnett, A. K., Wheatley, K., Goldstone, A. H., Stevens, R. F., Hann, I. M., Rees, J. H., ... & Medical Research Council Adult and Paediatric Working Parties. (2002). The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *British journal of haematology*, 118(2), 385-400.
- Calixto, J. B. (2000). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal of medical and Biological research*, 33, 179-189.
- Capozzi, M., Caterina, I., De Divitiis, C., von Arx, C., Maiolino, P., Tatangelo, F., ... & Tafuto, S. (2015). Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. *International Journal of Surgery*, 21, S89-S94.
- Carucci, J. A., Ignatius, R., Wei, Y., Cypess, A. M., Schaer, D. A., Pope, M., Steinman, R. M., & Mojsos, S. (2000). Calcitonin gene-related peptide decreases expression of HLA-DR and CD86 by human dendritic cells and dampens dendritic cell-driven T cell-proliferative responses via the type I calcitonin gene-related peptide receptor. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 164(7), 3494–3499.
- Cassileth, P. A., Harrington, D. P., Appelbaum, F. R., Lazarus, H. M., Rowe, J. M., Paietta, E., ... & Wiernik, P. H. (1998). Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*, 339(23), 1649-1656.

- Chang, J. S., Chiang, L. C., Chen, C. C., Liu, L. T., Wang, K. C., & Lin, C. C. (2001). Antileukemic activity of *Bidens pilosa* L. var. *minor* (Blume) Sherff and *Houttuynia cordata* Thunb. *The American journal of Chinese medicine*, 29(02), 303-312.
- Chanput, W., Mes, J. J., & Wichers, H. J. (2014). THP-1 cell line: an in vitro cell model for immune modulation approach. *International immunopharmacology*, 23(1), 37-45.
- Choo, C. Y., Chan, K. L., Sam, T. W., Hitotsuyanagi, Y., & Takeya, K. (2001). The cytotoxicity and chemical constituents of the hexane fraction of *Typhonium flagelliforme* (Araceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 77(1), 129-131.
- Clarke, R. T., Van den Bruel, A., Bankhead, C., Mitchell, C. D., Phillips, B., & Thompson, M. J. (2016). Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*, 101(10), 894-901.
- Cornelissen, J. J., Van Putten, W. L., Verdonck, L. F., Theobald, M., Jacky, E., Daenen, S. M., ... & Lowenberg, B. (2007). Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom?. *Blood*, 109(9), 3658-3666.
- Cousins, R. J., Blanchard, R. K., Popp, M. P., Liu, L., Cao, J., Moore, J. B., & Green, C. L. (2003). A global view of the selectivity of zinc deprivation and excess on genes expressed in human THP-1 mononuclear cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12), 6952-6957.
- Demirezer, L. Ö. (2010). Bitkilerin tıpta kullanılması konusundaki sorumluluklarımız. *Bitkilerle Tedavi Sempozyumu*, 5(6), 87-88.
- Dey, P., Kundu, A., Chakraborty, H. J., Kar, B., Choi, W. S., Lee, B. M., ... & Kim, H. S. (2019). Therapeutic value of steroidal alkaloids in cancer: Current trends and future perspectives. *International Journal of Cancer*, 145(7), 1731-1744.
- Doll, F. R. S. and Peto, R. (1981). The Cases of Cancer. *New York: Oxford University Press*, 66(6), 1191-1308.
- Dores, G. M., Devesa, S. S., Curtis, R. E., Linet, M. S., & Morton, L. M. (2012). Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(1), 34-43.
- Doughari, J. H. (2012). *Phytochemicals: extraction methods, basic structures and mode of action as potential chemotherapeutic agents* (pp. 1-33). Rijeka, Croatia: INTECH Open Access Publisher.
- Döhner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Burnett, A. K., ... & Bloomfield, C. D. (2010). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood, the journal of the american society of hematology*, 115(3), 453-474.
- Eden, J. (2003). Progestins and breast cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(5), 1123-1131.
- Eguiguren, J. M., & Pui, C. H. (1992). Bone marrow necrosis and thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical and pediatric oncology*, 20(1), 58-60.
- Ehninger, A., Kramer, M., Röllig, C., Thiede, C., Bornhäuser, M., Von Bonin, M., ... & Oelschlägel, U. (2014). Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood cancer journal*, 4(6), e218-e218.

- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516.
- ERKURT, M. A. (2017). Akut Miyeloid Lösemide Güncel Tedavi Yaklaşımları (APL Hariç). *Turkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*, 10(1), 16-21.
- Fabiani, R., Rosignoli, P., De Bartolomeo, A., Fuccelli, R., Servili, M., Montedoro, G. F., & Morozzi, G. (2008). Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *The Journal of Nutrition*, 138(8), 1411-1416.
- Falini, B., & Martelli, M. P. (2023). Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *American journal of hematology*, 98(3), 481–492.
- Fares, R., Bazzi, S., Baydoun, S. E., & Abdel-Massih, R. M. (2011). The antioxidant and anti-proliferative activity of the Lebanese *Olea europaea* extract. *Plant Foods for Human Nutrition*, 66, 58-63.
- Fatehi, M., Saleh, T. M., Fatehi-Hassanabad, Z., Farrokhfal, K., Jafarzadeh, M., & Davodi, S. (2005). A pharmacological study on *Berberis vulgaris* fruit extract. *Journal of ethnopharmacology*, 102(1), 46-52.
- Fatehi-Hassanabad, Z., Jafarzadeh, M., Tarhini, A., & Fatehi, M. (2005). The antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extract from *Berberis vulgaris* fruit on hypertensive rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(3), 222-225.
- Fearnhead, H. (2004). Getting back on track, or what to do when apoptosis is de-railed: recoupling oncogenes to the apoptotic machinery. *Cancer biology & therapy*, 3(1), 21-28.
- Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M. F., ... & Global Burden of Disease Cancer Collaboration. (2015). The global burden of cancer 2013. *JAMA oncology*, 1(4), 505-527.
- Fouladi, R. F. (2012). Aqueous extract of dried fruit of *Berberis vulgaris* L. in acne vulgaris, a clinical trial. *Journal of dietary supplements*, 9(4), 253-261.
- Franks, L. M., & Teich, N. M. (Eds.). (1997). *Introduction to the cellular and molecular biology of cancer*. Oxford University Press.
- Futreal, P. A., Kasprzyk, A., Birney, E., Mullikin, J. C., Wooster, R., & Stratton, M. R. (2001). Cancer and genomics. *Nature*, 409(6822), 850-852.
- Ghahremaninejad, F., Bidarlord, M., & Attar, F. (2012). Floristic study of steppe parts of Lissar protected area (N Iran).
- Ghorbani, A., & Esmaeilzadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(4), 433-440.
- Giordano, P., Manzo, A., Montanino, A., Costanzo, R., Sandomenico, C., Piccirillo, M. C., ... & Morabito, A. (2016). Afatinib: An overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors. *Critical reviews in oncology/hematology*, 97, 143-151.
- Giralt, S., Ballen, K., Rizzo, D., Bacigalupo, A., Horowitz, M., Pasquini, M., & Sandmaier, B. (2009). Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(3), 367-369.

- Grover, N. S., & Park, S. I. (2015). Novel targeted agents in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma therapy. *Pharmaceuticals*, 8(3), 607-636.
- Gu, J. Q., Gills, J. J., Park, E. J., Mata-Greenwood, E., Hawthorne, M. E., Axelrod, F., ... & Kinghorn, A. D. (2002). Sesquiterpenoids from *Tithonia diversifolia* with potential cancer chemopreventive activity. *Journal of natural products*, 65(4), 532-536.
- H Elwakil, B., Shaaban, M. M., Bekhit, A. A., El-Naggar, M. Y., & Olama, Z. A. (2021). Potential anti-COVID-19 activity of Egyptian propolis using computational modeling. *Future Virology*, 16(2), 107-116
- Hameed, I. H., Salman, H. D., & Mohammed, G. J. (2016). Evaluation of antifungal and antibacterial activity and analysis of bioactive phytochemical compounds of *Cinnamomum zeylanicum* (Cinnamon bark) using gas chromatography-mass spectrometry. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(4), 16-25.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Harousseau, J. L., Cahn, J. Y., Pignon, B., Witz, F., Milpied, N., Delain, M., ... & Herve, P. (1997). Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 90(8), 2978-2986.
- Hasani-Ranjbar, S., Larijani, B., & Abdollahi, M. (2008). A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Archives of Medical Science*, 4(3), 285-292.
- Head, D. R. (2004). Classification and differentiation of the acute leukemias. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2063-76.
- Heendeniya, S. N., Keerthirathna, L. R., Manawadu, C. K., Dissanayake, I. H., Ali, R., Mashhour, A., ... & Peiris, D. C. (2020). Therapeutic efficacy of *Nyctanthes arbor-tristis* flowers to inhibit proliferation of acute and chronic primary human leukemia cells, with adipocyte differentiation and in silico analysis of interactions between survivin protein and selected secondary metabolites. *Biomolecules*, 10(2), 165.
- Hermenean, A., Popescu, C., Ardelean, A., Stan, M., Hadaruga, N., Mihali, C. V., ... & Dinischiotu, A. (2012). Hepatoprotective effects of *Berberis vulgaris* L. extract/ β cyclodextrin on carbon tetrachloride-induced acute toxicity in mice. *International journal of molecular sciences*, 13(7), 9014-9034.
- Hien, N. T. T., Nhiem, N. X., Yen, D. T. H., Hang, D. T. T., Tai, B. H., Quang, T. H., ... & Kim, Y. H. (2015). Chemical constituents of the *Annona glabra* fruit and their cytotoxic activity. *Pharmaceutical Biology*, 53(11), 1602-1607.
- Ho, A. D., Lipp, T., Ehninger, G., Illiger, H. J., Meyer, P., Freund, M., & Hunstein, W. (1988). Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia—an active and well-tolerated regimen. *Journal of Clinical Oncology*, 6(2), 213-217.
- Hostanska, K., Jürgenliemk, G., Abel, G., Nahrstedt, A., & Saller, R. (2007). Willow bark extract (BNO1455) and its fractions suppress growth and induce apoptosis in human colon and lung cancer cells. *Cancer detection and prevention*, 31(2), 129-139.
- Huang, S. T., Wang, C. Y., Yang, R. C., Chu, C. J., Wu, H. T., & Pang, J. H. S. (2010). Wogonin, an active compound in *Scutellaria baicalensis*, induces apoptosis and reduces telomerase activity in the HL-60 leukemia cells. *Phytomedicine*, 17(1), 47-54.

- Imanshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2008). Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytotherapy research*, 22(8), 999-1012.
- Ivanovska, N., & Philipov, S. (1996). Study on the anti-inflammatory action of *Berberis vulgaris* root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *International journal of immunopharmacology*, 18(10), 553-561.
- Jackson, G., Taylor, P., Smith, G. M., Marcus, R., Smith, A., Chu, P., ... & Wilson, M. P. (2001). A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *British journal of haematology*, 112(1), 127-137.
- Jain, P. K., & Pandey, A. (2016). The wonder of Ayurvedic medicine-Nyctanthes arborescens. *Int J Herb Med*, 4(4), 9-17.
- JavadiFar, K., & Farhadi, A. (2008). Effects of *Berberis Vulgaris* fruit extract on blood cholesterol and triglyceride in hyperlipidemic patients. *koomesh*, 9(3), 211-216.
- Javadzadeh, S. M., & Fallah, S. R. (2012). Therapeutic application of different parts *Berberis vulgaris*. *International Journal of Agriculture and Crop Sciences (IJACS)*, 4(7), 404-408.
- Jerusalem, G., de Boer, R. H., Hurvitz, S., Yardley, D. A., Kovalenko, E., Ejlersen, B., ... & Burris, H. (2018). Everolimus plus exemestane vs everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: the BOLERO-6 randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 4(10), 1367-1374.
- Ji, M. M., Jiang, Z. E., Song, L. Y., Quan, Z. S., & Yu, H. L. (2017). Antidepressant and anxiolytic-like behavioral effects of erucamide, a bioactive fatty acid amide, involving the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in mice. *Neuroscience Letters*, 640, 6-12.
- Jiang, M., Qi, L., Li, L., & Li, Y. (2020). The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer. *Cell death discovery*, 6(1), 112.
- Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Möllgård, L., Stockelberg, D., ... & Höglund, M. (2009). Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(18), 4179-4187.
- Kaci, F.N. (2018). Çeşitli Bakteri İzolatlarının Kültür Filtratları ve Proteinlerinin İnsan Fibroblast Hücrelerinde Sitotoksik ve Moleküler Yanıtlarının Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Erzurum.
- Karasneh, J., Bani-Hani, M., Alkhateeb, A., Hassan, A., Alzoubi, F., & Thornhill, M. (2015). TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 44(10), 857-863.
- Khalafalla, M. M., Abdellatef, E., Daffalla, H. M., Nassrallah, A. A., Aboul-Enein, K. M., Lightfoot, D. A., ... & El-Shemy, H. A. (2009). Antileukemia activity from root cultures of *Vernonia amygdalina*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(8), 556-562.
- Khanapur, M., Avadhanula, R. K., & Setty, O. H. (2014). In vitro antioxidant, antiproliferative, and phytochemical study in different extracts of *Nyctanthes arborescens* flowers. *BioMed research international*, 2014(1), 291271.

- Kinhikar, R. A., Pawar, A. B., Mahantshetty, U., Murthy, V., Dheshpande, D. D., & Shrivastava, S. K. (2014). Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer: A dosimetric comparison. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(3), 575-582.
- Končić, M. Z., Kremer, D., Karlović, K., & Kosalec, I. (2010). Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. and *Berberis croatica* Horvat. *Food and chemical toxicology*, 48(8-9), 2176-2180.
- Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., ... & Jiang, J. D. (2004). Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature medicine*, 10(12), 1344-1351.
- Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K. J., Honda, S., Sierra, J., Djulbegovic, B. J., ... & Cutler, C. (2009). Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Jama*, 301(22), 2349-2361.
- Kumagai, T., Müller, C. I., Desmond, J. C., Imai, Y., Heber, D., & Koeffler, H. P. (2007). *Scutellaria baicalensis*, a herbal medicine: anti-proliferative and apoptotic activity against acute lymphocytic leukemia, lymphoma and myeloma cell lines. *Leukemia research*, 31(4), 523-530.
- Kumar, S., Prasad, A. K., Iyer, S. V., & Vaidya, S. K. (2013). Systematic pharmacognostical, phytochemical and pharmacological review on an ethno medicinal plant, *Basella alba* L. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 5(4), 53-58.
- Kumnerdkhonkaen, P., Saenglee, S., Asgar, M. A., Senawong, G., Khongsukwiwat, K., & Senawong, T. (2018). Antiproliferative activities and phenolic acid content of water and ethanolic extracts of the powdered formula of *Houttuynia cordata* Thunb. fermented broth and *Phyllanthus emblica* Linn. fruit. *BMC complementary and alternative medicine*, 18, 1-12.
- Kunwar, R. M., Nepal, B. K., Kshhetri, H. B., Rai, S. K., & Bussmann, R. W. (2006). Ethnomedicine in Himalaya: a case study from Dolpa, Humla, Jumla and Mustang districts of Nepal. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 2, 1-6.
- Küpeli, E., Koşar, M., Yeşilada, E., & Başer, K. H. C. (2002). A comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish *Berberis* species. *Life sciences*, 72(6), 645-657.
- Laferrière, J. E., Weber, C. W., & Kohlhepp, E. A. (1991). Use and nutritional composition of some traditional mountain pima plant foods. *Journal of Ethnobiology*, 11(1), 93-114.
- Landi, D., Moreno, V., Guino, E., Vodicka, P., Pardini, B., Naccarati, A., ... & Landi, S. (2011). Polymorphisms affecting micro-RNA regulation and associated with the risk of dietary-related cancers: a review from the literature and new evidence for a functional role of rs17281995 (CD86) and rs1051690 (INSR), previously associated with colorectal cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 717(1-2), 109-115.
- Legrand, O., Perrot, J. Y., Baudard, M., Cordier, A., Lautier, R., Simonin, G., ... & Marie, J. P. (2000). The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 96(3), 870-877.
- Li, R., Ding, C., Zhang, J., Xie, M., Park, D., Ding, Y., ... & Deng, X. (2017). Modulation of Bax and mTOR for cancer therapeutics. *Cancer research*, 77(11), 3001-3012.

- Li, X., Xu, S., Tan, Y., & Chen, J. (2015). The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(6), CD010432.
- Liang, Y., Qiu, X., Xu, R. Z., & Zhao, X. Y. (2011). Berbamine inhibits proliferation and induces apoptosis of KU812 cells by increasing Smad3 activity. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 12, 568-574.
- Liu, W., Yi, J. M., Liu, Y., Chen, C., Zhang, K. X., Zhou, C., ... & Zeng, H. (2021). CDK6 is a potential prognostic biomarker in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Genetics*, 11, 600227.
- Liu, Y., Liu, D., Wan, W., & Zhang, H. (2018). In vitro mitochondria-mediated anticancer and antiproliferative effects of *Annona glabra* leaf extract against human leukemia cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 189, 29-35.
- Lorigooini, Z., Koravand, M., Haddadi, H., Rafieian-Kopaei, M., Shirmardi, H. A., & Hosseini, Z. (2019). A review of botany, phytochemical and pharmacological properties of *Ferulago angulata*. *Toxin Reviews*, 38(1), 13-20.
- Löwenberg, B., Zittoun, R., Kerkhofs, H., Jehn, U., Abels, J., Debusscher, L., ... & Suciu, S. (1989). On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *Journal of Clinical Oncology*, 7(9), 1268-1274.
- Lucena, S. R., Salazar, N., Gracia-Cazaña, T., Zamarrón, A., González, S., Juarranz, Á., & Gilaberte, Y. (2015). Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *International journal of molecular sciences*, 16(10), 25912-25933.
- Lv, D., Pal, P., Liu, X., Jia, Y., Thummuri, D., Zhang, P., Hu, W., Pei, J., Zhang, Q., Zhou, S., Khan, S., Zhang, X., Hua, N., Yang, Q., Arango, S., Zhang, W., Nayak, D., Olsen, S. K., Weintraub, S. T., Hromas, R., ... Zhou, D. (2021). Development of a BCL-xL and BCL-2 dual degrader with improved anti-leukemic activity. *Nature communications*, 12(1), 6896.
- Madiseh, M. R., Heidarian, E., & Rafieian-kopaei, M. (2014). Biochemical components of *Berberis lycium* fruit and its effects on lipid profile in diabetic rats. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 3(1), 15-19.
- Mahajan, S., & Tuteja, N. (2005). Cold, salinity and drought stresses: an overview. *Archives of biochemistry and biophysics*, 444(2), 139-158.
- Majee, S. B., Khattry, V., Agarwal, V., & Biswas, G. R. (2016). Polyphenols derived from four indigenous Indian fruits for cancer chemoprevention and chemotherapy. *J Med Plants Res*, 10, 838-847.
- Mandelli, F., Vignetti, M., Suciu, S., Stasi, R., Petti, M. C., Meloni, G., ... & de Witte, T. (2009). Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *Journal of clinical oncology*, 27(32), 5397-5403.
- Mangan, D. F., & Wahl, S. M. (1991). Differential regulation of human monocyte programmed cell death (apoptosis) by chemotactic factors and pro-inflammatory cytokines. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 147(10), 3408-3412.
- Mangan, D. F., Welch, G. R., & Wahl, S. M. (1991). Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and IL-1 β prevent programmed cell death (apoptosis) in human peripheral blood monocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 146(5), 1541-1546.

- Mao, J., Li, S., Zhao, H., Zhu, Y., Hong, M., Zhu, H., ... & Li, J. (2018). Effects of chidamide and its combination with decitabine on proliferation and apoptosis of leukemia cell lines. *American journal of translational research*, 10(8), 2567.
- Matsuo, Y., & Drexler, H. G. (1998). Establishment and characterization of human B cell precursor-leukemia cell lines. *Leukemia research*, 22(7), 567-579.
- Mazandarani, M., Ghasemi, N., & Bayat, H. (2013). Investigation of secondary active compounds of medical plant *Berberis vulgaris* L. and its comparison among different part of the plant in south east of Golestan province.
- Mazandarani, M., Ghasemi, N., & Bayat, H. (2013). The second review and comparison of active ingredients in plant organs of *Berberis vulgaris* L. *J Plant Sci Res*, 8, 59-17.
- McArthur, K., & Kile, B. T. (2018). Apoptotic caspases: multiple or mistaken identities?. *Trends in cell biology*, 28(6), 475-493.
- McLellan, A. D., Starling, G. C., Williams, L. A., Hock, B. D., & Hart, D. N. (1995). Activation of human peripheral blood dendritic cells induces the CD86 co-stimulatory molecule. *European journal of immunology*, 25(7), 2064–2068.
- Mian, M., Tinelli, M., De March, E., Turri, G., Meneghini, V., Pescosta, N., ... & Zambello, R. (2016). Bortezomib, thalidomide and lenalidomide: Have they really changed the outcome of multiple myeloma?. *Anticancer research*, 36(3), 1059-1065.
- Mishra, J. N., & Verma, N. K. (2017). A brief study on *Catharanthus roseus*: A review. *Intern J Res Pharmacy Pharmaceut Sci*, 2(2), 20-23.
- Mishra, R., Sharma, S., Sharma, R. S., Singh, S., Sardesai, M. M., Sharma, S., & Mishra, V. (2018). *Viscum articulatum* Burm. f. aqueous extract exerts antiproliferative effect and induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemia cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 219, 91-102.
- Mohan, S., Abdul, A. B., Abdelwahab, S. I., Al-Zubairi, A. S., Sukari, M. A., Abdullah, R., ... & Isa, N. M. (2010). Typhonium flagelliforme inhibits the proliferation of murine leukemia WEHI-3 cells in vitro and induces apoptosis in vivo. *Leukemia Research*, 34(11), 1483-1492.
- Mohan, S., Bustamam, A., Ibrahim, S., Al-Zubairi, A. S., Aspollah, M., Abdullah, R., & Elhassan, M. M. (2011). In Vitro Ultramorphological Assessment of Apoptosis on CEMss Induced by Linoleic Acid-Rich Fraction from *Typhonium flagelliforme* Tuber. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011(1), 421894.
- Mohebali, S., Nasri, S., Kamalinejad, M., & Noori, A. S. (2011). Antinociceptive & anti-inflammatory effects of *Berberis vulgaris* L. Root's hydro alcoholic extract and determination of it's possible antinociceptive mechanism in male mice. *Archives of Advances in Biosciences*, 2(4), 12–18.
- Mokhber-Dezfuli, N., Saeidnia, S., Gohari, A. R., & Kurepaz-Mahmoodabadi, M. (2014). Phytochemistry and pharmacology of berberis species. *Pharmacognosy reviews*, 8(15), 8.
- Mozaffarian, V. (2005). *Trees and shrubs of Iran*. Farhang Moaser Publ..
- Narayan, R., Piérola, A. A., Donnellan, W. B., Yordi, A. M., Abdul-Hay, M., Platzbecker, U., Subklewe, M., Kadia, T. M., Alonso-Domínguez, J. M., McCloskey, J., Bradford, K., Curtis, M., Daskalakis, N., Guttke, C., Safer, K., Hiebert, B., Murphy, J., Li, X., Duchin, K., & Esteban, D. (2024). First-in-human study of JNJ-67571244, a CD33 × CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clinical and translational science*, 17(3), e13742.

- National Cancer Institute. (2018). Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Cancer Statistics, SEER Data & Software, Registry Operations*.
- Nayak, D., Lv, D., Yuan, Y., Zhang, P., Hu, W., Nayak, A., Ruben, E. A., Lv, Z., Sung, P., Hromas, R., Zheng, G., Zhou, D., & Olsen, S. K. (2024). Development and crystal structures of a potent second-generation dual degrader of BCL-2 and BCL-xL. *Nature communications*, 15(1), 2743.
- Nebenfuehr, S., Kollmann, K., & Sexl, V. (2020). The role of CDK6 in cancer. *International journal of cancer*, 147(11), 2988–2995.
- Nemkov, T., D'Alessandro, A., & Reisz, J. A. (2019). Metabolic underpinnings of leukemia pathology and treatment. *Cancer Reports*, 2(2), e1139
- Nguyen, D. H., Ball, E. D., & Varki, A. (2006). Myeloid precursors and acute myeloid leukemia cells express multiple CD33-related Siglecs. *Experimental hematology*, 34(6), 728–735.
- Nicholson, D. W., & Thornberry, N. A. (1997). Caspases: killer proteases. *Trends in biochemical sciences*, 22(8), 299–306.
- Norrizah, J. S., Norizan, A., Sharipah Ruzaina, S. A., Dzulsuhaimi, D., & Nurul Hidayah, M. S. (2012). Cytotoxicity activity and reproductive profiles of male rats treated with methanolic extracts of *Ficus deltoidea*.
- Ohlmann, C. H. (2015). Chemotherapy of prostate cancer. *Der Urologe*, 54, 1461–1470.
- Otto, T., & Sicinski, P. (2013). The kinase-independent, second life of CDK6 in transcription. *Cancer Cell*, 24(2), 141–143.
- Özcan, M. M., & Matthäus, B. (2017). A review: Benefit and bioactive properties of olive (*Olea europaea* L.) leaves. *European Food Research and Technology*, 243(1), 89–99.
- Öztürk, E. N. Y., & Uyar, M. (2021). Globocan 2012 ve 2018 verileri üzerinden dünya’da, avrupa’da ve türkiye’de en sık görülen beş kanser türünün değerlendirilmesi. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 4(1), 17–27.
- Palabıyık E, Uğuz H, Avcı B, Sulumer AN, Yılmaz B, Aşkın H (2024) Bioactive component analysis of seed coat hexane extract of Ardahan (Turkey) walnut. *Frontiers in Life Sciences and Related Technologies* (Online), 5 (2).
- Parajuli, P., Joshee, N., Rimando, A. M., Mittal, S., & Yadav, A. K. (2009). In vitro antitumor mechanisms of various *Scutellaria* extracts and constituent flavonoids. *Planta medica*, 75(01), 41–48.
- Pardede, A., Adfa, M., Kusnanda, A. J., Ninomiya, M., & Koketsu, M. (2018). Chemical constituents of *Coreopsis lanceolata* stems and their antitermitic activity against the subterranean termite *Coptotermes curvignathus*. *Journal of Economic Entomology*, 111(2), 803–807.
- Pardede, A., Mashita, K., Ninomiya, M., Tanaka, K., & Koketsu, M. (2016). Flavonoid profile and antileukemic activity of *Coreopsis lanceolata* flowers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(12), 2784–2787.
- Parekh, S., & Soni, A. (2020). *Nyctanthes arbor-tristis*: Comprehensive review on its pharmacological, antioxidant, and anticancer activities. *J Appl Biol Biotechnol*, 8(01), 95–104.
- Park, E. K., Jung, H. S., Yang, H. I., Yoo, M. C., Kim, C., & Kim, K. S. (2007). Optimized THP-1 differentiation is required for the detection of responses to weak stimuli. *Inflammation research*, 56, 45–50.

- Patnia, S., Saha, A. N., Meena, H., Hemant, K. P., & Manchand, A. (2012). Physicochemical, phytochemical and elemental analysis of stem bark and roots of *Berberis asiatica*. *Advances in Applied Science Research*, 3(6), 3624-3628.
- Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases (review). *Oncol Rep*. 2015 Jan;33(1):3-18. review of the therapeutic potential of α -arbutin, *Phytother. Res*. 35 (2021)4136–4154,
- Pazarbaşı, A., Kasap, M., & Kasap, H. (2011). Kanser yolakları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(4), 187-229.
- Piller, G. J. (2001). Leukaemia—a brief historical review from ancient times to 1950. *British journal of haematology*, 112(2), 282-292.
- Prébet, T., Boissel, N., Reutenauer, S., Thomas, X., Delaunay, J., Cahn, J. Y., ... & Vey, N. (2009). Acute myeloid leukemia with translocation (8; 21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, 27(28), 4747-4753.
- Prommaban, A., Kodchakorn, K., Kongtawelert, P., & Banjerdpongchai, R. (2012). *Houttuynia cordata* Thunb fraction induces human leukemic Molt-4 cell apoptosis through the endoplasmic reticulum stress pathway. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(5), 1977-1981.
- Puumala, S. E., Ross, J. A., Aplenc, R., & Spector, L. G. (2013). Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 60(5), 728–733.
- Qin, Z. (2012). The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macrophages in the vasculature. *Atherosclerosis*, 221(1), 2-11.
- Rad, S. Z. K., Rameshrad, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(5), 516.
- Rahimi-Madiseh, M., Gholami-Arjenaki, M., Bahmani, M., Mardani, G., Farzan, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2016). Evaluation of minerals, phenolics and anti-radical activity of three species of Iranian berberis fruit. *Der Pharma Chemica*, 8(2), 191-197.
- Rahimi-Madiseh, M., Lorigoini, Z., Zamani-Gharaghoshi, H., & Rafieian-Kopaei, M. (2017). *Berberis vulgaris*: specifications and traditional uses. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(5), 569–587.
- Rahman, A., Naheed, N. H., Raka, S. C., Qais, N., & Momen, A. R. (2020). Ligand-based virtual screening, consensus molecular docking, multi-target analysis and comprehensive ADMET profiling and MD stimulation to find out noteworthy tyrosine kinase inhibitor with better efficacy and accuracy. *Advances in Traditional Medicine*, 20, 645-661.
- Redaelli, A., Laskin, B. L., Stephens, J. M., Botteman, M. F., & Pashos, C. L. (2005). A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European journal of cancer care*, 14(1), 53-62.
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., & Zhang, L. (2003). Flavonoids: promising anticancer agents. *Medicinal research reviews*, 23(4), 519-534.
- Rezaei, M., Ebadi, A., Reim, S., Fatahi, R., Balandary, A., Farrokhi, N., & Hanke, M. V. (2011). Molecular analysis of Iranian seedless barberries via SSR. *Scientia Horticulturae*, 129(4), 702-709.
- Rogers, P. D., Thornton, J., Barker, K. S., McDaniel, D. O., Sacks, G. S., Swiatlo, E., & McDaniel, L. S. (2003). Pneumolysin-dependent and-independent gene expression

- identified by cDNA microarray analysis of THP-1 human mononuclear cells stimulated by *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and immunity*, 71(4), 2087-2094.
- Roland, K. B., Benard, V. B., Greek, A., Hawkins, N. A., & Lin, L. (2016). Changes in knowledge and beliefs about human papillomavirus and cervical cancer screening intervals in low-income women after an educational intervention. *Journal of primary care & community health*, 7(2), 88-95.
- Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian journal of cancer*, 53(3), 441-442.
- Salah, M. B., Abdelmelek, H., & Abderraba, M. (2012). Study of phenolic composition and biological activities assessment of olive leaves from different varieties grown in Tunisia. *Med chem*, 2(5), 107-111.
- Samet, I., Han, J., Jlaiel, L., Sayadi, S., & Isoda, H. (2014). Olive (*Olea europaea*) leaf extract induces apoptosis and monocyte/macrophage differentiation in human chronic myelogenous leukemia K562 cells: insight into the underlying mechanism. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014(1), 927619.
- Schiffer, C. A. (2010). "I am older, not elderly," said the patient with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 28(4), 521-523.
- Schildberger, A., Rossmanith, E., Eichhorn, T., Strassl, K., & Weber, V. (2013). Monocytes, peripheral blood mononuclear cells, and THP-1 cells exhibit different cytokine expression patterns following stimulation with lipopolysaccharide. *Mediators of inflammation*, 2013(1), 697972.
- Schulz, W. A. (2023). *Molecular biology of human cancers*. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer.
- Schumacher, H. R. (1990). Acute leukemia: approach to diagnosis. (*No Title*).
- Schwende, H., Fitzke, E., Ambs, P., & Dieter, P. (1996). Differences in the state of differentiation of THP-1 cells induced by phorbol ester and 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of Leucocyte Biology*, 59(4), 555-561.
- Second MIC Cooperative Study Group. (1988). Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias: Report of the workshop held in Leuven, Belgium, September 15-17, 1986. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 30(1), 1-15.
- Seifert, G., Jesse, P., Laengler, A., Reindl, T., Lüth, M., Lobitz, S., ... & Lode, H. N. (2008). Molecular mechanisms of mistletoe plant extract-induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia in vivo and in vitro. *Cancer letters*, 264(2), 218-228.
- Shamsa, F., Ahmadiani, A., & Khosrokhavar, R. (1999). Antihistaminic and anticholinergic activity of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) in the guinea-pig ileum. *Journal of ethnopharmacology*, 64(2), 161-166.
- Shipley, J. L., & Butera, J. N. (2009). Acute myelogenous leukemia. *Experimental hematology*, 37(6), 649-658.
- Shirzad, H., Taji, F., & Rafieian-Kopaei, M. (2011). Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice. *Journal of medicinal food*, 14(9), 969-974.
- Sianipar, N. F., & Purnamaningsih, R. (2018). Enhancement of the contents of anticancer bioactive compounds in mutant clones of rodent tuber (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) based on GC-MS analysis. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*, 41(1).

- Sivakumar, R., & Kamachandran Nair, A. G. (1991). Polyphenolic constituents of the flowers of *Berberis aristata*. *Journal of the Indian Chemical Society*, 68(9), 531-532.
- Suciu, S., Zittoun, R., Mandelli, F., De Witte, T., Gallo, E., Belhabri, A., ... & Willemze, R. (2001). Allogeneic vs autologous stem cell transplantation according to cytogenetic features in AML patients (pts) $\leq$ 45 yrs old in first CR: Results of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial. *Blood*, 98(11), 481-481.
- Sudhakar, A. (2009). History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Cancer Science & Therapy*, 1(02), i-iv.
- Sun, Y., & Oliver, J. D. (1994). Antimicrobial action of some GRAS compounds against *Vibrio vulnificus*. *Food Additives & Contaminants*, 11(5), 549-558.
- Şencan İ, İnce GN. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 2016.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. (2021). *Sağlık istatistikleri yılı 2019*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Tait, S. W., & Green, D. R. (2010). Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nature reviews Molecular cell biology*, 11(9), 621-632.
- Takahashi, H., & Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clinical science*, 109(3), 227-241.
- Takashiba, S., Van Dyke, T. E., Amar, S., Murayama, Y., Soskolne, A. W., & Shapira, L. (1999). Differentiation of monocytes to macrophages primes cells for lipopolysaccharide stimulation via accumulation of cytoplasmic nuclear factor κ B. *Infection and immunity*, 67(11), 5573-5578.
- Taliboğlu, S., & Kıran, F. (2024). Kanser Gelişiminde ve Tedavisinde Mikrobiyotanın Rolü. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38(2), 111-130.
- Thompson, P. A., Kantarjian, H. M., & Cortes, J. E. (2015, October). Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 90, No. 10, pp. 1440-1454). Elsevier.
- Thornberry, N. A., & Lazebnik, Y. (1998). Caspases: enemies within. *Science*, 281(5381), 1312-1316.
- Tomosaka, H., Chin, Y. W., Salim, A. A., Keller, W. J., Chai, H., & Kinghorn, A. D. (2008). Antioxidant and cytoprotective compounds from *Berberis vulgaris* (barberry). *Phytotherapy Research*, 22(7), 979-981.
- Tsuchiya, S., Yamabe, M., Yamaguchi, Y., Kobayashi, Y., Konno, T., & Tada, K. (1980). Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemia cell line (THP-1). *International Journal of Cancer*, 26(2), 171-176. Tsuchiya
- Uğuz, H., Aşkın, S., Eminağaoğlu, B., Karatas, Y., Kaya, Y., Yılmaz, B., & Aşkın, H. (2025). Herbal content analysis of ethanol extract of aerial part of *Berberis vulgaris* plant originating from Artvin (Türkiye). *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 26(1), 80-89.
- Uras, I. Z., Sexl, V., & Kollmann, K. (2020). CDK6 Inhibition: A Novel Approach in AML Management. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2528.
- Villinski, J., Dumas, E., Chai, H. B., Pezzuto, J., Angerhofer, C., & Gafner, S. (2003). Antibacterial activity and alkaloid content of *Berberis thunbergii*, *Berberis vulgaris* and *Hydrastis canadensis*. *Pharmaceutical Biology*, 41(8), 551-557.

- Wei, Y. L., Xu, L., Liang, Y., Xu, X. H., & Zhao, X. Y. (2009). Berbamine exhibits potent antitumor effects on imatinib-resistant CML cells in vitro and in vivo. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(4), 451-457.
- Weick, J. K., Kopecky, K. J., Appelbaum, F. R., Head, D. R., Kingsbury, L. L., Balcerzak, S. P., ... & Grever, M. (1996). A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study.
- Wink, M. (2010). Introduction: biochemistry, physiology and ecological functions of secondary metabolites. *Annual plant reviews volume 40: Biochemistry of plant secondary metabolism*, 1-19.
- Wolf, P., Schoeniger, A., & Edlich, F. (2022). Pro-apoptotic complexes of BAX and BAK on the outer mitochondrial membrane. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1869(10), 119317.
- World Health Organization. (2022, February 3). *Cancer key facts*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Erişim tarihi: 17 Mart 2025)
- World Health Organization. (2022, February 3). *World Cancer Day: closing the care gap*. <https://www.who.int/news/item/03-02-2022-world-cancer-day-closing-the-care-gap>
- Xu, R., Dong, Q., Yu, Y., Zhao, X., Gan, X., Wu, D., ... & Yu, X. F. (2006). Berbamine: a novel inhibitor of bcr/abl fusion gene with potent anti-leukemia activity. *Leukemia research*, 30(1), 17-23.
- Yanada, M., Matsuo, K., Emi, N., & Naoe, T. (2005). Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 103(8), 1652-1658.
- Yanada, M., Suzuki, M., Kawashima, K., Kiyoi, H., Kinoshita, T., Emi, N., ... & Naoe, T. (2005). Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *European journal of haematology*, 74(5), 418-423.
- Yedjou, C. G., Sims, J. N., Njiki, S., Tsabang, N., Ogungbe, I. V., & Tchounwou, P. B. (2018). *Vernonia amygdalina* delile exhibits a potential for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Global journal of advanced engineering technologies and sciences*, 5(8), 1.
- Yi, J., Wu, J. G., Wu, Y. B., & Peng, W. (2016). Antioxidant and Anti-proliferative Activities of Flavonoids from *Bidens pilosa* L var *radiata* Sch Bip. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(2), 341-348.
- Yin, J., Hu, R., Chen, M., Tang, J., Li, F., Yang, Y., & Chen, J. (2002). Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. *Metabolism-clinical and Experimental*, 51(11), 1439-1443.
- Yokuş, B., & Çakır, D. Ü. (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 7-18.
- Yorulmaz, H., Özkalemkaş, F., Özçelik, T., Özkocaman, V., Acar, C., Veyselöglü, L., ... & Tunalı, A. (2010). Akut miyeloid lösemi remisyon indüksiyon kemoterapisinde farklı antrasiklinlerin rolü. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 36(1), 1-6.
- Youle, R. J., & Strasser, A. (2008). The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(1), 47-59.
- Yücel, E., Yaltırık, F. Ve Öztürk, M., Süs Bitkileri (Ağaçlar ve Çalılar), Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi Yayınları No:1, 1995, Eskişehir.

- Zarembek, K. A., & Godowski, P. J. (2002). Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *The journal of immunology*, 168(2), 554-561.
- Zarghami Moghadam, M. (2011). Barberry ecophysiology. *Environ Iran*, 24, 50-51.
- Zhang, M., Wu, J., Han, J., Shu, H., & Liu, K. (2018). Isolation of polysaccharides from *Dendrobium officinale* leaves and anti-inflammatory activity in LPS-stimulated THP-1 cells. *Chemistry Central journal*, 12, 1-9.
- Zhu, S., Xu, Y., Song, M., Chen, G., Wang, H., Zhao, Y., ... & Li, F. (2016). PRDM16 is associated with evasion of apoptosis by prostatic cancer cells according to RNA interference screening. *Molecular medicine reports*, 14(4), 3357-3361.
- Zittoun, R. A., Mandelli, F., Willemze, R., De Witte, T., Labar, B., Resegotti, L., ... & Suciu, S. (1995). Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine*, 332(4), 217-223.
- Zulfiqar, U., Yasmin, A., & Fariq, A. (2022). Metabolites produced by inoculated *Vigna radiata* during bacterial assisted phytoremediation of Pb, Ni and Cr polluted soil. *Plos one*, 17(11), e0277101.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Benay EMİNAĞAOĞLU
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	Özel Rize Bil Temel Lisesi
Lisans:	Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Tezden Üretilmiş Yayınlar	
Uğuz, H., Aşkın, S., Eminağaoğlu, B., Karatas, Y., Kaya, Y., Yılmaz, B., ... Aşkın, H. (2025). Herbal content analysis of ethanol extract of aerial part of Berberis vulgaris plant originating from Artvin (Türkiye). <i>Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi</i> , vol.26, no.1, 80-89.	