

Elettaria Cardamomum Ekstraktı ve Tamoxifen İlacı Kombinasyonunun AU-565 Meme Kanseri Hücrelerindeki Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi

Yağmur ZENGİN¹, Murat IHLAMUR^{2*}, Hümeysra BAŞARI³, Emrah Şefik ABAMOR⁴

Öz

Kanser normal hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Birçok kanser çeşidi olmakla birlikte meme kanseri dünyada yaygın görülen kanserendir. Meme kanseri tedavisinde cerrahi tedavi, hormonoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemler kanser hücreleri ile birlikte sağlıklı hücreler üzerinde etkinlik göstererek iki hücreyi de öldürmektedir. Kullanılan tedavi yöntemlerinin dezavantajlarından dolayı son yıllarda yeni tedavi yöntemlerine yönelik araştırmalar artmıştır. Yapılan araştırmalarda kanser tedavisinde bitkisel tedavi yaklaşımları denenmektedir. *Elettaria Cardamomum* ekstraktının meme kanseri hücrelerinde anti-tümör etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmada *E. Cardamomum* ekstraktının tek başına ve tamoxifen ilacı kombinasyonlarının L929 fibroblast ve AU-565 meme kanseri hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkinliği araştırılmıştır. Sonuç olarak *Elettaria Cardamomum* ekstraktının içeriğinde olan diindolilmetan (DIM) ve indol-3-karbinol (I3C) meme kanseri hücreleri üzerinde hormon yollarını baskılayarak kanser hücrelerini öldürdüğü bilindiği için AU-565 meme kanseri hücre hattında da sitotoksik etkiye sahiptir. Fakat bu etkinlik düşüktür. *Elettaria Cardamomum* ekstraktının tamoxifen ilacı ile kombinasyonunda ise AU-565 meme kanseri hücrelerinde *Elettaria Cardamomum* ekstraktının tek başına uygulamasına göre daha fazla sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, AU-565, *E. cardamomum*, Tamoxifen, Sitotoksiste.

Investigation of the Cytotoxic Effects of *Elettaria Cardamomum* Extract and Tamoxifen Drug Combination on AU-565 Breast Cancer Cells

Abstract

Cancer occurs as a result of uncontrolled proliferation of normal cells. Although there are many different types of cancer, breast cancer is one of the most common cancer types in the world. Methods such as surgical treatment, chemotherapy, hormoneotherapy and immunotherapy are used in the treatment of breast cancer. However, these methods act on healthy cells as well as cancer cells, killing both cells. Due to the disadvantages of the treatment methods used, research on new treatment methods has increased in recent years. In research, herbal treatment approaches are being tried in the treatment of cancer. It is known that *Elettaria Cardamomum* extract has an anti-tumor effect on breast cancer cells. In the study, the cytotoxic activity of *E. cardamomum* extract alone and tamoxifen drug combinations on L929 fibroblast and AU-565 breast cancer cell lines was investigated. As a result, Diindolylmethane (DIM) and indole-3-carbinol (I3C) molecules found in *Elettaria Cardamomum* extract also have a cytotoxic effect on the AU-565 breast cancer cell line, as it is known to kill cancer cells by suppressing hormone pathways on breast cancer cells. But this effectiveness is low. It was determined that tamoxifen drug combined with *Elettaria Cardamomum* extract had a more cytotoxic effect on AU-565 cells than the application of *Elettaria Cardamomum* extract alone.

Keywords: Breast cancer, AU-565, *E. cardamomum*, Tamoxifen, Cytotoxicity.

¹Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye, yagmurzengn08@gmail.com

²Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye, ihlamurmurat@gmail.com

^{3,4}Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya Metalürji Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye, humeysra.basari@gmail.com esabamor@gmail.com

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author

1. Giriş

Kanser normal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Mide, meme, akciğer gibi birçok kanser çeşidi vardır (Krieghoff-Henning ve ark., 2017). Kadınlarda en çok görülen kanser çeşitlerinden biri ise meme kanseridir. Meme kanserinin oluşum nedenleri arasında genetik faktörler ve dış faktörler (UV, kimyasallar vb.) yer almaktadır. Meme kanseri tanısında mamografi, ultrason ve biyopsi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Meme kanseri tedavisinde ise cerrahi tedavi, kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Meme kanseri hastalarında ilaç tedavisi olarak docetaxel, doksorubisin, paklitaksel, epirubisin, trastuzumab, tamoksifen, aromataz inhibitörleri gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Alkabban ve Ferguson, 2024; Łukasiewicz ve ark., 2021). Fakat meme kanserinde kullanılan bu tedavi yöntemleri meme kanserinin önlenmesinde etkili olamamaktadır. Bundan dolayı meme kanseri tedavisinde yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Geçmişten günümüzde kadar birçok bitki meme kanseri tedavisinde araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Ekinezya, sarımsak, zerdeçal, zencefil, kudret narı gibi bitkilerin meme kanserine uygulandığı çalışmalarda yüksek oranda öldürücü oldukları belirlenmiştir (Lopes ve ark., 2017). Bundan dolayı bitkisel yaklaşımların meme kanserinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda bitki ekstraktları ile birlikte ilaçlar da kombine edilerek kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda bitki ve ilaç kombinasyonlarında, bitki ekstraktlarının hem ilaçların öldürme etkinliklerini arttırdığı hem de ilaçların toksik etkinliklerini azalttığı belirlenmiştir (Laurent ve ark., 2021). *E. Cardomomum* bitkisinin de antifungal, antibakteriyel ve antikanser etkinlik gösterdiği yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. *E. Cardomomum* bitkisinin yapısında birçok birincil ve ikincil metabolit bulunmaktadır. Bunlardan biri olan I3C; meme kanserinde metastazı, inflamasyonu, tümörjenez ve immünomodülasyonu azaltmaktadır. Ayrıca kanser yolaklarına etki ederek ve hormon aktivitelerinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Zengin ve ark., 2022). Yapılan bu çalışmada ise L929 fibroblast ve AU-565 meme kanseri hücre hatlarında tek başına *E. Cardomomum* ekstraktının ve *E. Cardomomum* ekstraktı-tamoksifen ilacı kombinasyonlarının sitotoksik etkinliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu kombinasyonların AU-565 meme kanseri hücrelerinin gelişimini engellenmesi hedeflenmektedir.

2. Materyal ve Metot

2.1. *E. Cardomomum* Ekstraktının Hazırlanması

E. Cardomomum bitkisinin tohumları çıkarıldı ve çıkarılan tohumlar ezilerek toplandı. 8 gr *E. Cardomomum* tohumu tartıldı ve metanol eklenerek karanlıkta 6 gün inkübe edildi. İnkübasyon

sonunda elde edilen ekstrakt, whatman kağıdı kullanılarak süzüldü. Daha sonra beher içine alındı ve metanolün hava akımı ve sıcaklık yoluyla buharlaşması sağlandı (Kelleci ve ark., 2022). *E. Cardomomum* ekstraktının miktarı hassas tartım ile belirlendi.

2.2. Hücre Kültürünün Yapılması

Fare fibroblast hücre hattı (L929) ve insan meme kanseri hücre hattı (AU-565) laboratuvarında bulunan kriyobanktan alınarak kullanıldı. Hücre çoğalması için DMEM (Gibco) ve RPMI-1640 (Gibco) medyumları hazırlandı. Stok medyumların hazırlanması %1'lik L-glutamin ve penisilin-streptomisin eklenerek gerçekleştirildi. Deneysel aşamada ise %10 fetal bovine serum (FBS) (Sigma) medyumlara eklendi (Ihlamur ve ark., 2022). Yapılan çalışmada pasaj sayıları 10. ile 15. arasında olan hücre hatları kullanıldı.

%10 FBS (Sigma) içeren RPMI-1640 (Gibco) besiyerinde AU-565 meme kanseri hücre hatlarının kültürü gerçekleştirildi. L929 fibroblast hücrelerinin kültürü ise %10 FBS içeren DMEM (Gibco) besiyerinde yapıldı. Hücrelerin üretimi 37°C, %95 nem ve %5 CO₂ içeren ortamda gerçekleştirildi. Hücreler enzimatik yol ile toplanarak 25°C 5 dk 1000 rpm'de santrifüj edildi. 96 kuyulu plakalara kuyu başına 1x10⁵ hücre/ml olacak şekilde ekimleri yapıldı. Ekimleri yapılan hücreler 48 saat boyunca inkübe edildi (Ihlamur ve ark., 2022a).

2.3. MTT Analizinin Yapılması

Hazırlanan ekstrakt ve ekstrakt-ilaç formülasyonlarının sitotoksik etkinliklerini belirlemesi için MTT kullanıldı. Hücrelerin canlılığı 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazilyum bromür kullanılarak analiz edildi. 96'lık plakalara ekilen hücrelere ekstrakt ve ekstrakt-ilaç kombinasyonları eklendi. Uygulama yapılan hücreler %5 CO₂ içeren 37°C'lik inkübatörde 48 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında kuyucuklara 10 µl MTT solüsyonu eklendi ve %5 CO₂ içeren etüvde 37°C'de 3 saat inkübe edildi. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl dimetilsülfoksit (DMSO) ilave edildi. 30 dakika plakalar karanlıkta tutuldu (Kelleci ve ark., 2022a; Ihlamur ve ark., 2024). Hücre canlılığı analizi 570 nm dalga boyunda ölçüldü. Hücre canlılığı analiz verileri eşitlik 1 kullanılarak veri grafikleri elde edildi.

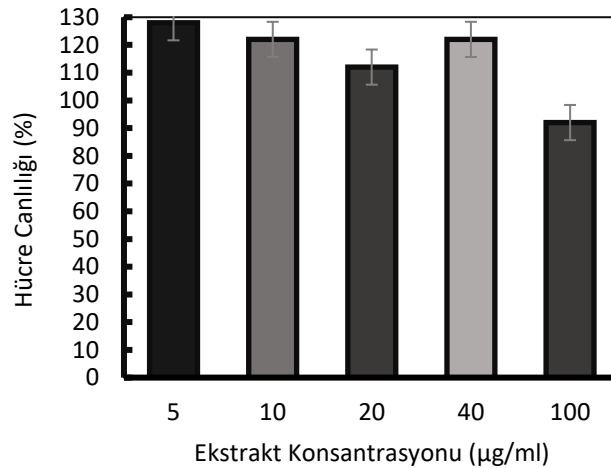
$$\text{Hücre Canlılığı (\%)} = \left(\frac{\text{Örnek absorbansı}}{\text{Kontrol absorbansı}} \right) * 100 \quad (1)$$

2.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) paket programında analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi Tek Yönlü ANOVA testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma (Ortalama±SD) olarak verilmiş ve istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

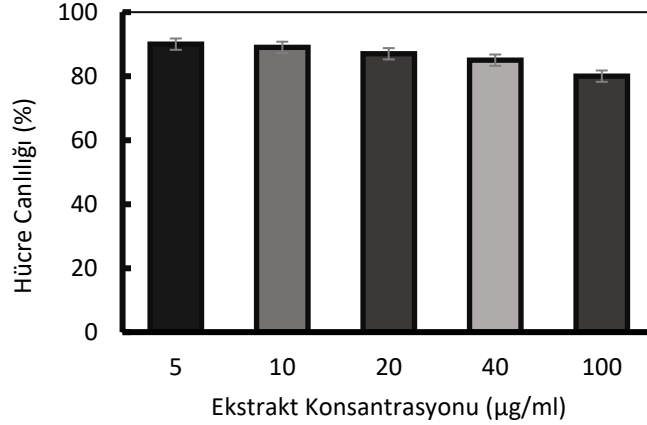
Bitkilerde bulunan ikincil metabolitler, flavonoidler, tanenler, kinonlar, fenolik asitler gibi aktif bileşikler kanser yolaklarını baskılayarak kanserlerin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabilmektedir (Cragg ve Pezzuto, 2016). *E. cardamomum* bitkisinden yapılan çalışmada macerasyon yöntemi ile ekstrakt elde edilmiştir. Elde edilen *E. cardamomum* ekstraktı tek başına ve tamoxifen ilacı ile kombine edilerek L929 fibroblast ve AU-565 meme kanseri hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkinliklerine bakılmıştır. Bu çalışma sonucunda meme kanserinin tedavisi için en uygun *E. cardamomum* ekstraktı-tamoxifen ilacı konsantrasyonları belirlenmiştir. Belirlenen formülasyonların in vivo çalışmalarda kullanılması hedeflenmektedir. MTT sonuçlarına göre hücre canlılığı 48. saatin sonundaki bütün gruplar arasında % hücre canlılığı üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır.



Şekil 1. *E. Cardamomum* ekstraktının L929 fibroblast hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi

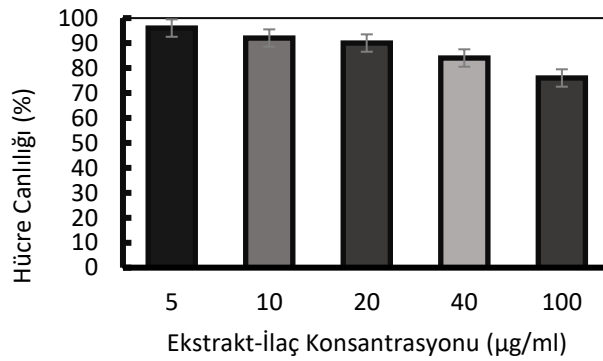
E. Cardamomum ekstraktı ile muamele edilen L929 fare fibroblast hücre hattının canlılık analizleri şekil 1’de gösterilmiştir. *E. Cardamomum* bitkisinden elde edilen ekstraktın en yüksek öldürme etkinliği 100 µg/ml konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir. Fakat bu konsantrasyonda

fibroblast hücrelerine uygulandığında hücrelerde ciddi bir sitotoksik etki gösterdiği için kullanmaya uygun olmadığı görülmektedir. *E. Cardomomum* ekstraktı 100 µg/ml'den sonra en yüksek sitotoksik etkinliği 40 µg/ml konsantrasyonunda göstermiştir. Yapılan çalışmada 40 µg/ml konsantrasyondaki *E. Cardomomum* ekstraktının tek başına sitotoksikite analizinde fibroblastlarda %122 canlılık tespit edilmiştir. ($p<0,05$).



Şekil 2. *E. Cardomomum* ekstraktının AU-565 meme kanseri hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi

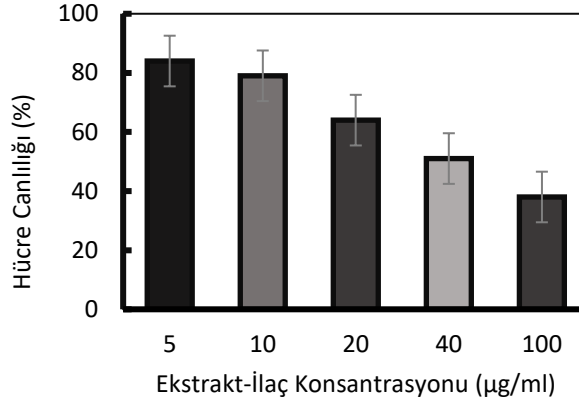
E. Cardomomum ekstraktı ile muamele edilen AU-565 meme kanseri hücre hattının canlılık analizleri Şekil 2’de gösterilmiştir. Bu çalışmada, *E. Cardomomum* ekstraktının AU-565 meme kanseri hücre hatlarına uygulanması sonucu hücre canlılıklarında azalmalar mevcuttur. Hücrelere, 40 µg/ml konsantrasyondaki *E. Cardomomum* ekstraktı uygulandığında AU-565 meme kanseri hücre hattında %85 canlılık tespit edilmiştir.



Şekil 3. *E. Cardomomum* ekstrakt-tamoxifen ilacının L929 fibroblast hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi

E. Cardomomum ekstraktının tamoxifen ilacı ile kombinasyonlarının fibroblast hücre kültürü sistemindeki sitotoksik analizi Şekil 3’te gösterilmiştir. 40 µg/ml *E. Cardomomum* ekstraktının

kullanıldığı tamoksifen ilacı kombinasyonlarında, en yüksek sitotoksik etkinliğin 40 µg/ml tamoksifen ilacının kullanıldığı kombinasyonlarda olduğu görülmektedir. 40 µg/ml ekstrakt + 40 µg/ml tamoksifen ilacının fibroblastlarla muamelesinde %84 canlılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4. *E. Cardomomum* ekstrakt-tamoksifen ilacının AU-565 meme kanseri hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi

Şekil 4'te ekstrakt ve tamoksifen ilacı kombinasyonlarının AU-565 meme kanseri hücre hattındaki sitotoksik etkileri gösterilmiştir. Bu verilere göre 40 µg/ml *E. Cardomomum* bitkisi ekstraktlarının kullanıldığı tamoksifen ilacı kombinasyonlarında 40 µg/ml tamoksifen ilacının kullanıldığı kombinasyon meme kanseri hücre hattında da en yüksek öldürme etkisi göstermiştir. 40 µg/ml ekstrakt + 40 µg/ml tamoksifen ilacının kullanıldığı kombinasyonun sitotoksikite analizinde AU-565 meme kanseri hücre hattında %51 canlılık tespit edilmiştir.

Meme kanseri tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerin avantajları olduğu kadar dezavantajları olduğu için ve bu yöntemlerde istenilen sonuçların alınamadığı için meme kanseri tedavilerinde yeni yaklaşımlar geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde toksik etkinliği yok ya da çok düşük olduğu için alternatif tıpta kullanılan bitkiler gün geçtikçe popüler bir araştırma konusu olmuştur (Shrihastini ve ark., 2021). Zencefil, yeşil çay, sarımsak, zerdeçal ve kakule gibi bitkilerin etkinlikleri kanserlerde incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda bitkilerde bulunan ikincil metabolitler, flavonoidler, tanenler, kinonlar, fenolik asitler gibi bileşikler kanser hücrelerinin öldürülmesinde etkili olmaktadır. Aynı zamanda bunlar gibi birçok bitkinin meme kanserinde için de antikanser özellikte olduğu belirlenmiştir (Ben Kridis ve ark., 2021; Lopes ve ark., 2017). Ayrıca yapılan çalışmalarda bitki ekstraktlarının antikanser ajanlar ile kombine edilerek de meme kanseri hücrelerinde denenmiştir. Yapılan çalışmalarda bitkisel ajanlar, antikanser ajanları ile kullanıldıklarında antikanser ajanlarının tedavi edici etkilerini artırdığı ve antikanser ajanların toksik etkinliklerini de azalttığı belirlenmiştir (Falzon ve Balabanova, 2017). *E. Cardomomum* bitkisi de ekstrakte edilerek birçok kanserde antikanser özellikleri incelenmiştir. *E. Cardomomum* ekstraktında

bulunan DIM ve I3C gibi birincil ve ikincil metabolitler, hormon aktivitelerinin düzenleyerek kanserin engellenmesinde etkili olmaktadır (Kong ve ark., 2020). *E. Cardomomum* ekstraktının proleukin ilacı ile kombine edilerek mide kanseri hücreleri üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada *E. Cardomomum* ekstraktının tek başına mide kanseri üzerinde sitotoksik etkisinin olduğu ilaçla kombine edildiğinde ise hem ilacın doğal immün sistem hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin azaldığı hem de mide kanseri hücrelerinde daha yüksek sitotoksik etkinlik oluşturduğu belirlenmiştir (Hamurci ve ark., 2022).

Yapılan çalışmada *E. Cardomomum* ekstraktının sitotoksik etkinliği iki hücre hattı üzerinde incelenmiştir. *E. Cardomomum* ekstraktının L929 fare fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etkinliğinin olmadığı belirlenmiştir. Sağlıklı hücre hatlarına 5, 10, 20 40 µg/ml konsantrasyonda *E. Cardomomum* ekstraktı uygulandığında hücre hatlarında canlılık artmaktadır. 100 µg/ml konsantrasyonda ise hücreye sitotoksik etkisi tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda *E. Cardomomum* ekstraktının tek başına 40 µg/ml konsantrasyonda AU-565 meme kanseri hücre hattı üzerinde öldürme etkisi göstermektedir. Fakat bu oran düşüktür. Bu çalışmada, *E. Cardomomum* ekstraktının klinikte meme kanseri tedavisi için kullanılan tamoksifen ile kombinasyonu da araştırılmıştır. *E. Cardomomum* ekstraktı ve tamoksifen ilacı kombinasyonları birlikte kullanıldığında ise yüksek oranda öldürme etkisinin olduğu belirlenmiştir. Ekstrakt ve ilaç kombinasyonlarının AU-565 meme kanseri hücre hattı üzerinde en yüksek sitotoksik etkiyi 40 µg/ml *E. Cardomomum* bitkisi ekstraktları ve 40 µg/ml tamoksifen ilacının kullanıldığı kombinasyonda gösterdiği tespit edilmiştir.

4. Sonuçlar ve Öneriler

Yapılan çalışmada *E. Cardomomum* ekstraktının içerdiği metabolitler sayesinde meme kanseri hücreleri üzerinde öldürme etkinliği vardır. Bunun yanında *E. Cardomomum* ekstraktı sağlıklı hücre hatlarında toksik etki göstermemiştir. Bu bilgiler ışığında toksik etki göstermeyen ve antikanser özellikte olan *E. Cardomomum* ekstraktının tek başına kullanıldığında meme kanseri tedavisinde yüksek oranda etkili sonuçları olmasa da ilaç kombinasyonu ile kullanıldığında etkili sonuçları olduğu belirlenmiştir. Bundan dolayı meme kanseri tedavisinde ekstrakt-ilac kombinasyonu yaklaşımlarının etkili sonuçlar vereceği ve in vivo çalışmalara geçilerek meme kanseri tedavisinde yeni ilaç formülasyonları olarak denenebileceği düşünülmektedir.

Yazarların Katkısı

Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Kaynaklar

- Alkabban, F. M., and Ferguson, T. (2024). Breast Cancer. In StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Troy Ferguson declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
- Ben Kridis, W., Mnif, A., Khmiri, S., Toumi, N., and Khanfir, A. (2021). Self-medication with herbal medicine and breast cancer survival: a prospective monocentric study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 147(11), 3401-3407. doi:10.1007/s00432-021-03600-y
- Cragg, G. M., and Pezzuto, J. M. (2016). Natural Products as a Vital Source for the Discovery of Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventive Agents. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 25 Suppl 2(Suppl 2), 41-59. doi:10.1159/000443404
- Falzon, C. C., and Balabanova, A. (2017). Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Prim Care*, 44(2), 217-227. doi:10.1016/j.pop.2017.02.001
- Hamurci, Y., Ihlamur, M., and Zengin, Y. (2022). Elettaria Cardamomum Ekstraktının Proleukin İlacı Kombinasyonu ile Mide Kanseri Hücre Hattı Üzerindeki İmmünostimulan/Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi. [Investigation of Immunostimulant/Cytotoxic Effects of Elettaria Cardamomum Extract with Combination of Proleukin Drug on Gastric Cancer Cell Line]. *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 283-294. doi:10.55007/dufed.1133501
- Ihlamur, M., Akgül, B., and Abamor, E. Ş. (2022). Farklı Hücre Hatlarında Besiyeri ve FBS'in Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. [Investigation of the Effects of Medium and FBS on Cell Proliferation in Different Cell Lines]. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 17(1), 55-64. doi:10.29233/sdufeffd.927126
- Ihlamur, M., Başarı, H., Zengin, Y., and Abamor, E. Ş. (2022a). Evaluation Of Immunostimulant/Cytotoxic Activity Of Human Breast Cancer Prepared By Different Antigen Preparation Methods With Adjuvants Combination. [Farklı Antijen Hazırlama Metotları İle Hazırlanan İnsan Meme Kanseri Hücre Lizatlarının Adjuvan Kombinasyonları İle İmmünostimulan/Sitotoksik Aktivitelerinin İncelenmesi]. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 17(1), 96-110. doi:10.29233/sdufeffd.940806
- Ihlamur, M., Kelleci, K., Gölebatmaz, E., and Abamor, E. Ş. (2024). Foeniculum Vulgare Ekstraktının Altuzan İlacı Kombinasyonu ile A549 Akciğer Kanseri Hücrelerine Karşı Antikanser Etkileri. [Anticancer Effects of Foeniculum Vulgare Extract with Altuzan Drug Combination Against A549 Lung Cancer Cells]. *Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 39(1), 189-195. doi:10.21605/cukurovaumfd.1460427
- Kelleci, K., Ihlamur, M., Özkan, M., and Abamor, E.Ş. (2024). Momordica Charantina Ekstraktının Amfotericin B ve Miltefosin İlaç Kombinasyonları ile Leishmania Parazitleri Üzerindeki Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi, *Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 39(1), 1-7.
- Kelleci, K., Gölebatmaz, E., Ihlamur, M., and Abamor, E. Ş. (2024a). Foeniculum Vulgare Ekstraktının Altuzan İlacı Kombinasyonu ile A549 Akciğer Kanseri Hücrelerine Karşı Antikanser Etkileri. *Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 39(1), 189-195.
- Kong, W., Li, C., Qi, Q., Shen, J., and Chang, K. (2020). Cardamonin induces G2/M arrest and apoptosis via activation of the JNK-FOXO3a pathway in breast cancer cells. *Cell Biol Int*, 44(1), 177-188. doi:10.1002/cbin.11217

- Krieghoff-Henning, E., Folkerts, J., Penzkofer, A., and Weg-Remers, S. (2017). Cancer – an overview. *Med Monatsschr Pharm*, 40(2), 48-54.
- Laurent, V., Saillard, J., Thierry, M., Lepelletier, A., Fronteau, C., and Huon, J. F. (2021). Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized. *J Oncol Pharm Pract*, 27(2), 322-328. doi:10.1177/1078155220920363
- Lopes, C. M., Dourado, A., and Oliveira, R. (2017). Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *Biomed Res Int*, 2017, 7207983. doi:10.1155/2017/7207983
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., and Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer- Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*, 13(17). doi:10.3390/cancers13174287
- Shrihastini, V., Muthuramalingam, P., Adarshan, S., Sujitha, M., Chen, J. T., Shin, H., and Ramesh, M. (2021). Plant Derived Bioactive Compounds, Their Anti-Cancer Effects and In Silico Approaches as an Alternative Target Treatment Strategy for Breast Cancer: An Updated Overview. *Cancers (Basel)*, 13(24). doi:10.3390/cancers13246222
- Zengin, Y., Ihlamur, M., and Başarı, H. (2022). Immunostimulant/Cytotoxic Effect of Cardamom Extract with Adjuvant Combination on Breast Cancer Cell Line. [Kakule Ekstraktının Adjuvan Kombinasyonu ile Meme Kanseri Hücre Hattı Üzerinde İmmünostimülan/Sitotoksik Etkisinin İncelenmesi]. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5(2), 229-234. doi:10.55117/bufbd.1144102