



# FLAVONOİTLERİN AKCİĞER KANSERİNE KARŞI ETKİLERİ

## THE EFFECTS OF FLAVONOIDS AGAINST LUNG CANCER

Ömer Furkan GÜVERTİ<sup>1\*</sup> , Didem DELİORMAN ORHAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kanser, ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen, kronikleşebilen ve bulaşıcı olmayan bir hastalık türüdür. Kanser tedavisinde kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi, fitoterapi, palyatif tedaviler ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Bu derleme flavonoitlerin akciğer kanserini önleme ve tedavi etme üzerindeki etkilerini inceleyen *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışma sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca flavonoitlerin hangi mekanizmalar ile akciğer kanserini önlemede ve tedavi etmede kullanıldığı araştırılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Flavonoitlerin akciğer, meme, yumurtalık, özofagus ve kolorektal kanserlerdeki etkinlikleri ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Özellikle akciğer kanserindeki etkinliklerini değerlendirmek için *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışma bulguları da mevcuttur. Bu bulgular ışığında flavonoitler antioksidan, antiinflamatuar, antiproliferatif aktiviteler, biyoaktifleştirici enzimlerin inhibisyonu ve detoksifiye edici enzimlerin induksiyonu dahil olmak üzere birçok etki ile antikanser aktivite göstermektedir. Bunun yanı sıra flavonoitler seçici olarak akciğer kanseri hücrelerini apoptoza teşvik ederek antikanser etki sağlamaktadırlar ve normal sağlıklı hücrelere zarar vermemektedirler. Sonuç olarak flavonoitlerin prelinik çalışmalarda akciğer karsinogenezini inhibe ettiği ve burada görevli olan sinyal yollarını hedefleme kapasitesine sahip olduğu anlaşılmakla beraber, çok daha fazla klinik çalışmanın yapılmasının gerekliliği ortaya çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, flavonoit, *in vitro*, *in vivo*, klinik çalışmalar

### ABSTRACT

**Objective:** Cancer is a type of chronic and non-contagious disease that is common in our country and in the world. Chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, phytotherapy, palliative treatments and surgical methods are used in cancer treatment. This review aims to evaluate the results of *in vitro*, *in vivo* and clinical studies examining the effects of flavonoids on the prevention and treatment of lung cancer. In addition, the mechanisms by which flavonoids are used to prevent and treat lung cancer were investigated.

**Result and Discussion:** There are many studies on the efficacy of flavonoids in lung, breast, ovarian, esophageal and colorectal cancers. *In vitro*, *in vivo* and clinical study findings are also available to evaluate their efficacy especially in lung cancer. In the light of these findings, flavonoids show anticancer activity with many effects including antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative activities, inhibition of bioactivating enzymes and induction of detoxifying enzymes. In addition, flavonoids selectively induce apoptosis of lung cancer cells, thereby providing anticancer effects and do not harm normal healthy cells. In conclusion, flavonoids inhibit lung carcinogenesis in preclinical studies and have the capacity to target the signaling pathways involved in lung carcinogenesis, but much more clinical studies are needed.

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ömer Furkan Güverti  
e-posta / e-mail: furkanguvertiomer@gmail.com, Tel. / Phone: +905525641224

**Keywords:** *Clinical trials, in vitro, in vivo, flavonoid, lung cancer*

## GİRİŞ

Kanser, Dünya üzerinde en sık görülen altı hastalıktan biridir [1]. 2022 yılında yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanserleri [NMSC'ler] dahil) ve kanserden kaynaklanan 9.7 milyon ölüm (NMSC dahil) meydana gelmiştir [2]. Kanser, genellikle hücresel düzeydeki kontrolsüz büyüme sonucunda oluşan ve yavaş yavaş ilerleyen, çok karmaşık bir hastalıktır [3]. Kanserli hücreler kontrol mekanizmalarını kaybedip sürekli çoğalarak invazyon yaparlar ve bunun sonucunda organlarda zararlı etkiler meydana getirirler [4]. Son yapılan çalışmalar; akciğer, meme ve kolorektal kanserlerin en sık görülen üç kanser türü olduğunu göstermiştir. Bunlara ek olarak akciğer kanseri, kolorektal kanser ve mide kanseri en fazla öldürücü etkiye sahip ilk üç kanser türüdür [5]. Akciğer kanseri vakası tanısı alan hastalardan yarısı bir yıl içerisinde hayatını kaybetmektedir. Hayatta kalma olasılığı ise kanserin bulunduğu evreye göre değişkenlik göstermektedir [6]. Kanser gelişimi çok aşamalı bir süreçtir. Normal hücrelerin tam malign hale gelmesi belirli bir zaman aldığı için bu aşamalarda müdahale edilebilir [7]. Özellikle akciğer kanserinde genellikle tanı geç evrede konulduğu için cerrahi işlem tedavi için çok tercih edilmemektedir. Bu nedenle de radyoterapi ve kemoterapi bu hastalığın temel tedavisini oluşturmaktadır [8]. Ama kemoterapi hem hastaya çok fazla zarar vermektedir hem de hastalar kemoterapide kullanılan ilaçlara kolaylıkla direnç kazanabilmektedir [9].

Çok uzun yıllardır kanser hastalığının tedavisi ya tek bir yöntem kullanılarak ya da cerrahi, radyasyon ve kemoterapi yöntemlerinin kombinasyonu ile yapılmaktadır [10]. Fakat tedavinin bazı durumlarda kesin bir sonuç vermediği ve bazen de istenmeyen yan etkileri oluşturduğu gözlenmiştir [7]. Bu nedenle bu tedavilerin yanı sıra karsinogenezin gelişimini ve ilerlemesini engellemek, geciktirmek veya tersine çevirmek için doğal veya sentetik maddeleri veya bunların kombinasyonlarını kullanan "kemoprevensiyon" adı verilen, kanserin önlenmesine yönelik umut verici bir yaklaşım geliştirilmiştir [11]. Son zamanlarda kemoprevensiyon olarak bilinen yaklaşımda doğal kaynaklı bileşikler ön plana çıkmaktadır. En çok dikkat çeken grup ise flavonoidler olmuştur. Flavonoidler sebzeler, meyveler, tahıllar dahil olmak üzere pek çok bitkisel kaynaklı gıdada bulunan en büyük polifenol grubudur [12]. Flavonoidler sarı renkli olmaları nedeniyle Latince sarı renkli anlamındaki 'flavus' kelimesinden türetilerek bu adı alan sekonder metabolit grubudur. Flavonoidlerin bitkilerde temel görevi savunmadır. Bunun yanı sıra çiçeklerin renklerinin oluşumundan ve kokularından sorumludurlar. Bu bileşikler bitkiyi stres koşullarından ve istenmeyen UV (Ultraviyole) ışınlarından korurlar ve böyle durumlarda miktarlarında belirgin artış gözlenir. Flavonoidlerin bitkilerdeki konsantrasyonu ve kompozisyonu bitkinin farklı kısımlarına bağlı olarak değişir. Yaprak ve meyve kabukları stres koşullarına artan duyarlılıkları nedeniyle flavonoid açısından zengin kısımlardır. Flavonoidler altı üyeli heterosiklik bir piran halkasının üyesi olan ve üç karbonlu bir köprüyle bağlanan iki aromatik halkadan oluşmaktadır [7]. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, flavonoidlerin çeşitli hastalıkları önlemek için çok etkili olduğunu göstermiştir. Bu hastalıklardan en önemlilerinden biri de kanserdir [13]. Reaktif oksijen türleri (ROS) kanserin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde önemli roller oynar [14]. Flavonoidlerin, ROS ve çeşitli serbest radikaller de dahil olmak üzere, çoğu oksitleyici molekül tipini son derece etkili bir şekilde süpürdükları yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Flavonoidler kanserojenlerin biyoaktivasyonu üzerinde de etki göstermektedir. Kersetin, kemferol, naringin, galangin ve apigenin gibi flavonoidlerin, CYP1A (Sitokrom P) ve CYP3A4 (Sitokrom 3A4) enzim ailelerine ait sitokrom P450 enzimlerini inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu enzimler, polisiklik hidrokarbonlar ve heterosiklik aminler gibi bir dizi insan kanserojeninin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır [15]. Ayrıca flavonoid kaynaklı otofaji, tümör tedavisinde flavonoidlerin temel etki mekanizması olarak ön görülmektedir [16]. Bunlara ek olarak flavonoidler epitelyal-mezenkimal geçişi düzenleyerek kanser hücrelerinin metastatik olarak yayılması, göçü ve istilası üzerinde inhibitör etkilere de sahiptir [17].

Bu derlemede, flavonoidlerin antikanser etki mekanizmaları ve akciğer kanseri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ayrıca flavonoidlerin tedavide ve kanserin yayılımındaki rolü, konuyla ilgili yapılmış *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışma bulguları ışığında değerlendirilmiştir.

### ***In Vitro* Çalışmalar**

Chang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada, naringenin A549 (Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hattı) hücrelerinin migrasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. 24 ve 48 saatlik naringenin (0-300 µM) tedavisine yanıt olarak A549 hücre proliferasyonunda büyük oranda olumlu değişiklik gözlemlenmiştir. Araştırmacılar naringenin varlığında A549 hücrelerinde doz bağımlı migrasyon inhibisyonunu incelemek için iyileşme ve kuyucuk içi migrasyon analizleri yapmıştır. Bunlara ek olarak zimografi analizi de yapılmıştır. Naringenin matris metalloproteinaz (MMP)-2 ve -9 aktivitelerini ve protein kinaz B aktivitelerini doz bağımlı olarak inhibe etmiştir. Sonuç olarak naringenin, akciğer kanseri A549 hücrelerinin migrasyonunu inhibe ederek, protein kinaz B, MMP-2 ve -9 aktivitelerini azaltarak antikanser etki gösterdiği tespit edilmiştir [18].

2017 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar hesperidin A549 hücre hatlarında, apoptoz ve hücre canlılığı üzerindeki etkilerini araştırmıştır. A549 ve insan normal akciğer epitelyal BEAS-2B hücre hatlarında hesperidin'in etkilerini incelemek için araştırmacılar MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid) ve akış sitometri yöntemlerini kullanmışlardır. 72 saat boyunca 50, 75, 100 ve 125 µg/ml konsantrasyonlarda hesperidin kullanılan A549 hücreleri morfolojik olarak değişiklik göstermiştir ve apoptoz indüklenmiştir. A549 hücrelerinin canlılığı azalmıştır. Hesperidin BEAS-2B hücrelerinde olumsuz bir etkiye sebep olmamıştır ve farklı konsantrasyonlarda hesperidin ile tedavi edilen hücrelerin canlılığı kontrol grubuna kıyasla zaman ve doza bağlı olarak inhibe olmuştur. Apoptotik yolda yer alan proteinlerin ekspresyonu Western Blot analizi kullanılarak belirlenmiştir. Hesperidin, B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) ve Bcl protein düzeylerini down regüle etmiştir ve bu şekilde A549 hücre apoptozunu indüklemiştir. Bu flavonoidin hücre döngüsü üzerine olan etkisini incelemek amacıyla de akış sitometrisi yöntemi kullanılmıştır. A549 hücrelerinde p21 ve p53 ekspresyonu artarak ve siklin D1 ekspresyonu azalarak hücre döngüsü G0/G1 fazında durmuştur. Sonuç olarak hesperidin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisinde potansiyel bir ilaç etken maddesi olarak geliştirilebileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır [19].

Kemferol (K), küçük boyutlu altın nano kümeleriyle (AuNC) konjuge edilmiş olarak bilinen bir antikanser ilaçtır. 2019 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar tarafından K-AuNC'ler sentezlenmiş ve antikanser etkisi A549 akciğer kanseri hücre hatları üzerinde test edilmiştir. K-AuNC 12.5 µg/ml konsantrasyonda kanser hücrelerinin çekirdeklerinde hasar meydana getirmiştir. Tedavi edilmemiş hücrelerin morfolojisi sağlam ve düzenli kalırken, K-AuNC'lerle tedavi edilen akciğer kanseri hücreleri çekirdeklerinde farklı kırılmalar meydana gelmiştir. Bu durum hücrelerde apoptoz meydana geldiğini göstermiştir. Ayrıca K-AuNC'lerin kanser hücrelerinin çoğalmasında üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla koloni oluşturma testi uygulanmıştır. 24 saat boyunca hiçbir tedavi uygulanmayan ve K-AuNC uygulanan A549 hücre hatları karşılaştırıldığında, K-AuNC uygulanan hücrelerde ciddi bir oranda daha az koloni oluşmuştur. Bu sonuçlar da kemferolün akciğer kanseri tedavisinde olumlu sonuçlar meydana getirebileceğini göstermiştir [20].

2020 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar mirisetinin radyorezistan akciğer kanseri hücrelerinin (A549-IR) invazyonu ve de göçü üzerindeki etkisini incelemişlerdir. A549 veya A549-IR hücrelerinin canlılığı üzerine test edilen flavonoidlerin etkisini incelemek için MTT testi yapılmıştır. MTT testi için hücreler (4 x 10<sup>3</sup> hücre/kuyu) 96 kuyucuklu plaklara ekilmiş ve her bir kuyucuğa 20 µl (5 mg/ml) MTT çözeltisi eklenmiş ve ölçüm yapılmıştır. Ayrıca hücrelerde yara kapanma yüzdesine de bakılmıştır. Araştırmacılar flavonoidlerin antikanser aktivitesinin moleküler mekanizmasını Western Blot analizi ile belirlemişlerdir. Birincil antikorlar, deneyler için 1:1.000 oranında seyreltilmiştir. Isıya dayanıklı protein (Heat-resistant protein, HRP)-konjuge anti-tavşan veya anti-fare IgG, 1:5.000 seyreltmede kullanılmıştır. 12 Gy ile irradie edilmiş A549 hücrelerinin A549 hücrelerine kıyasla daha invaziv özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. A549-IR hücrelerinde artan bir göç potansiyeli görülmüştür. A549-IR hücrelerinin göç özelliklerini anlamak için transkriptom analizi yapılmıştır. A549-IR hücreleri 199 up regüle ve 222 down regüle olmuş gen dahil olmak üzere değişmiş bir global transkripsiyon profili sergilemiştir A549-IR hücrelerinin, MMP-2 protein seviyelerinde ve gen

ekspresyonunda artış olmuştur. Dolayısıyla irradiye etmenin epitelyal-mezenkimal geçiş özelliklerini teşvik ederek A549 hücrelerinin invazyon ve göç kabiliyetini artırabileceği sonucuna varılmıştır. Mirisetinle tedavi edilen A549-IR hücrelerinde yoğun sitotoksiste gözlenmiştir (%100'e yakın,  $p < 0.05$ ). Ayrıca, Fokal adezyon kinaz (FAK)- Ekstraselüler sinyal-Regüle Kinaz (ERK) sinyalinin mirisetin tarafından inhibisyonunun aktin dinamikleri üzerinde bir etkisi olup olmadığını doğrulamak için aktin polimerizasyon deneyi yapılmıştır. A549-IR hücrelerinde mirisetin maruziyeti üzerine F-aktin/G-aktin oranı azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, mirisetinin FAK-ERK sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak radyorezistan akciğer kanseri hücrelerinin (A549-IR) invazyonunu ve göçünü inhibe edebileceğine dair deneysel kanıtlar sunmuştur [21].

Wei ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada sisplatinin antikanser aktivitesini güçlendirmek amacı ile histon deasetilaz inhibisyonunu ve apoptotik ve hücre döngüsü düzenleyici genlerin, seçilmiş flavonoidler ile oluşan modülasyonunu incelemiştir. Sisplatin ve çalışma için seçilmiş olan flavonoidler kombine şekilde NSCLC (A549, H460 ve H1299) insan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hatlarında incelenmiştir. Bu çalışmada hücre canlılıkları Sulforhodamine B (SRB) sitotoksiste testi kullanılarak değerlendirilmiştir. 100 µl kültür ortamına her kuyucuğa  $5 \times 10^3$  hücre olacak biçimde toplamda 96 adet kuyucuğa ekim yapılmıştır. Daha sonra bir gece boyunca hücreler inkübasyona bırakılmıştır. Bu işlemin ardından kanser hücrelerine sisplatin (0.05–50 µM, 1:1), SAHA (Vorinostat/ HDAC inhibitörü, 0.05–10 µM, 1:1), apigenin (0.1–50 µM, 1:1), sisplatin + apigenin kombinasyonu (sabit ilaç oranında 1:5 A549, H460'ta 1:10 veya H1299'da 1:4) uygulaması yapılmıştır. Bu işlem sonucu Sisplatin-apigenin kombinasyonunun, sırasıyla p21 ve proapoptotik proteini (PUMA) indükleyerek, tek başına sisplatin veya apigenin ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde ( $0.39 \pm 0.08$ 'lik bir CI (SAHA + sisplatin 1:10 oranında; SAHA ve sisplatinin  $IC_{50}$ 'si sırasıyla  $0.53 \pm 0.11$  ve  $5.3 \pm 0.7$  µM'dir) ve  $0.47 \pm 0.04$ 'lük bir CI (apigenin + sisplatin 5:1 oranında; apigenin ve sisplatinin  $IC_{50}$ 'si sırasıyla  $25.4 \pm 3.1$  ve  $5.3 \pm 0.7$  µM'dir)), daha fazla S fazı uzamasına ve G2/M hücre döngüsü durmasına ve apoptoza neden olduğu tespit edilmiştir. Apigenin konsantrasyon ve zamana bağlı olarak histon asetilasyonunu artırmıştır. Buna ek olarak NSCLC hücrelerinde sisplatinin antiproliferatif etkisini de artırmıştır. Bu çalışmada, apigenin'in hücre döngüsü durması ve apoptozu indükleyerek sisplatinin antikanser etkisini güçlendirmek için bir histon deasetilaz inhibitörü olarak işlev gördüğü sonucuna varılmıştır [22].

2021 yılında Kang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, *Taraxacum mongolicum* Hand-Mazz'dan elde ettikleri total flavonoidlerin (TFTM) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hatları ve bağışıklık sistemi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada A549 ve H1299 hücreleri kullanılmış ve 100 ve 200 µg/ml konsantrasyonlarda TFTM'nin bir günde her iki hücre hattındaki hücrelerinin çoğalması üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür. Metastazı engellemiş, apoptozu indüklemiştir ve tümör inhibisyon oranını arttırmıştır. Tümör dokularında Ki67 ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır. Çalışma sonucunda TFTM akciğer kanserini önleyici bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu etkisinin siklofosfamidten daha hafif düzeyde tümör büyümesini inhibe edici özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür [23].

Başka bir çalışmada Xiang-Bo Jia ve arkadaşları *Lotus* yaprağı flavonoidleri (LLF)'ni kullanarak insan akciğer kanseri A549 hücrelerine ve insan küçük hücreli akciğer kanseri hücreleri H446 üzerindeki apoptotik etkilerini incelemişlerdir. Ekstraksiyon için 200 g *Lotus* yaprağı 4 l %70 etanol ile tüketilmiştir. Ekstraksiyon için 3 saat boyunca 60 °C'de bir su banyosunda bekletilmiş ve süzümüştür. Ham ekstre FL-3 makrogözenekli reçine cam kolona tatbik edilmiştir. Reçineden geçen süzüntü atılmış ve reçine renksiz hale gelene kadar %70 etanol ile elüe edilmiştir. Elde edilen süzüntü saflaştırılmış flavonoid tozu elde etmek için dondurularak kurutulmuş ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile flavonoidlerin analizi yapılmıştır. LLF başlıca beş aktif madde içermektedir. Bunlar kersetin, kemferitrin, hiperozit, astragalın ve floridzin olarak tespit edilmiştir. LLF'nin 500 µg/ml'e konsantrasyona kadar normal hücrelere toksik etki göstermediği belirlenmiştir. Buna karşın A549 hücreleri ve H446 hücrelerinin büyümesi ve çoğalması üzerinde inhibe edici etkiler oluşturmuştur. LLF konsantrasyonu arttıkça ve maruziyet süresi uzadıkça daha fazla inhibitör etki görülmüştür. 125, 250 ve 500 µg/ml konsantrasyonlarda LLF, A549 hücrelerinin canlılığını sırasıyla %21.52, %55.91 ve %83.33 oranında inhibe etmiştir. Ayrıca LLF, A549 hücrelerinde malondialdehit ve ROS seviyelerini artırmış

ve SOD aktivitesini azaltmıştır. 125 µg/ml ve 250 µg/ml konsantrasyonlarda LLF uygulanan A549 hücreleri S fazında kalmış ve G fazına geçememiştir. Sonuçlar, LLF'nin belirli bir konsantrasyona kadar normal hücreler için toksik olmadığını, ancak A549 akciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını engelleyebildiğini göstermiştir. LLF, normal hücreler için güvenli kabul edilen konsantrasyonlarda A549 hücrelerinin apoptozunu indükleyebilmiştir. Ayrıca, LLF'nin ROS/p38 MAPK yoluyla ilgili genleri etkileyebildiği ve böylece A549 hücrelerinin proliferasyon inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. LLF, kanser hücrelerinin inhibisyonu üzerinde beş ana flavonoidin etkili olabileceği ve bu nedenle, LLF'nin aktif bileşenleri aracılığıyla kanser hücrelerini inhibe edebileceği sonucuna varılmıştır [24].

2020 yılında yapılan bir çalışmada luteolin, kersetin ve apigenin flavonoidlerinin akciğer kanseri hücrelerine karşı Doğal Katil Hücrelerin (Natural Killer, NK) aktivitesi ile perforin ve granülizin salgıları üzerindeki immünomodülatör etkileri incelenmiştir. Akciğer kanseri hücrelerine karşı NK hücre aktivitesi MTT testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında zaman üç flavonoidin de akciğer kanseri hücrelerine karşı NK hücresi aracılı sitotoksitede önemli bir artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Bu etki doz bağımlı olarak değişim göstermiştir. En yüksek aktivite değerleri 2.5 ve 25 µg/ml konsantrasyonlarda apigenin ve luteolinle (sırasıyla %150 ve %140) görülmüştür. Kersetinde ise maksimum aktivite 50 µg/ml'de tespit edilmiştir. Apigenin ve luteolinle tedavi edilen NK hücreleri aracılı sitotoksitede için sitotoksik granüllerin salgılanması artmış ancak kersetinle tedavi edilenlerde bu etki gözlenmemiştir. Kersetin'in daha farklı mekanizmalarla etki edebileceği düşünülmektedir. Araştırmanın bulguları, her üç flavonoidin de akciğer kanseri tedavisine yönelik NK hücre sitotoksik aktivitesi ve granül salgılayıcı profilleri üzerinde bazı önemli immünomodülatör etkilere sahip olabileceklerini göstermiştir [25].

Padmini Rajendran ve arkadaşları tarafından 2020 yılında Mirisetin ve A549 akciğer kanseri hücreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmacılar mirisetinin A549 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini değerlendirmek için MTT testini tercih etmişlerdir. Bu hücrelere farklı konsantrasyonlarda mirisetin uygulanmıştır. Hücreler 6.25; 12.5; 25; 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda mirisetine maruz bırakıldığında hücre büyümesi inhibisyon oranları sırasıyla %7, %20, %31, %43 ve %55'e yükselmiştir. A549 hücreleri üzerindeki anlamlı sitotoksik etkisi sebebiyle, 73 µg/ml olan IC<sub>50</sub> konsantrasyonu daha ileri antikanser çalışmalarında kullanılmak üzere seçilmiştir. Hücre döngüsünün G0/G1 fazında durması mirisetin uygulanan A549 hücrelerinde, uygulanmamış hücrelere kıyasla daha güçlü bir şekilde görülmüştür. Antikanser molekül adayları olarak test edilen mirisetin, kanser hücreleri ile etkileşime girmiş ve apoptotik hücre ölümünü büyük oranda artırmıştır. Ayrıca, mirisetin uygulanan A549 hücrelerinde ROS miktarında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu da mirisetinin A549 hücrelerinde ROS birikimi aracılığıyla apoptozu indüklediğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, mirisetinin A549 akciğer kanseri hücrelerinde hücre döngüsünün ilerlemesini ve ROS'a bağlı mitokondri aracılı ölümleri durdurarak sitotoksik potansiyel sergilediğini ve akciğer kanseri terapötikleri için bir ilaç adayları olarak geliştirilmesinin yararlı olacağını göstermiştir [26].

2022 yılında yapılan bir başka çalışmada *Coreopsis tinctoria* Nutt.'tan elde edilen total flavonoidlerin (CTF) antikanser etkisi araştırılmıştır. CTF'nin bileşimi, ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak analiz edilmiştir. CTF'nin hücre canlılığı üzerindeki etkisini incelemek için CCK-8 (Hücre Sayım Kiti-8) testi yapılmıştır. 37 °C'de 24, 48 ve 72 saat boyunca çeşitli CTF konsantrasyonları (25, 50, 100, 200, 400, 600, 800 veya 1.000 µg/ml) ile inkübasyona bırakılmıştır. CTF, kontrol grubuyla kıyaslandığında A549 ve H292 hücrelerinin proliferasyonunu zamana ve doza bağlı olarak inhibe etmiştir. Apoptozu tespit etmek için akış sitometrisi kullanılmıştır. 50, 100 ve 200 µg/ml konsantrasyonlarda CTF uygulamasından sonra, A549 hücrelerinin apoptoz oranı; kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 18.87 ± 1.27 (50 µg/ml), 32.57 ± 0.38 (100 µg/ml), 60.17 ± 5.60 (200 µg/ml) 15.7 ± 2.66 (kontrol grubu) olarak ve H292 hücrelerinin apoptoz oranı, hücrelere CTF uygulandığında (25, 50 ve 100 µg/ml) sırasıyla 16.27 ± 0.55 (50 µg/ml), 20.33 ± 0.15 (100 µg/ml), 47.03 ± 0.64 (200 µg/ml) 9.73 ± 2.16 (kontrol grubu) olarak bulunmuştur. CTF'nin A549 ve H292 hücrelerinin apoptozunu doz bağımlı olarak indüklediği anlaşılmıştır. Mito-tracker Red CMXRos kullanılarak CTF varlığında mitokondriyal membran potansiyelinde bir azalma olup olmadığı incelenmiştir. Hücreler, 24 saat boyunca farklı CTF konsantrasyonlarıyla (50, 100, 200 µg/ml) inkübasyona bırakılmış ve mitokondriyal membran potansiyelinde önemli azalmalar meydana gelmiştir. Apoptozla ilişkili proteinlerin

ekspresyonundaki değişiklikleri tespit etmek için Western Blot yöntemi tercih edilmiştir. Bunun sonucunda da apoptozda oldukça etkili oldukları bulunmuştur. Tüm sonuçlar, CTF'nin akciğer kanseri üzerindeki antitümör aktivitesinin PI3K-Akt sinyal yolunun inhibe edilmesi ve mitokondriyal aracılı apoptoz yolunun aktive edilmesiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir [27].

Jakimiuk ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, 37 flavonoitin A375 ve C32 melanom hücre hatları üzerindeki antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla, A375 ve C32 melanom hücrelerinde sitotoksik testler, DNA biyosentez inhibisyon seviyeleri ve hücre ölümünde yer alan apoptoz yolları araştırılmıştır. Ek olarak flavonoidlerin antikanser aktivitesinin moleküler mekanizması Western Blot ve immüno Floresan analizleri ile hücrelerin canlılığı MTT kolorimetrik testi ile belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda 6 bileşik (apigenin, luteolin, 5,6-dihidroksiflavon, 7,8-dihidroksiflavon, zapotin, genistein) 6, 25, 12,5, 25, 50, 100 veya 200 µM konsantrasyonlarda hem A375 hem de C32 hücre hatlarında güçlü antikanser aktiviteler göstermiştir. 48 saat sonunda en aktif bileşiğin Zapotin olduğu tespit edilmiştir. 16 bileşik [apigenin 8- C -glukozit (viteksin), apigenin 7- O -glukozit, luteolin 7- O -glukuronit, luteolin 7- O -sambubiozit, 5,7,3'-trihidroksi-4'-asetoksi-flavon-8- C -ksilozit-2''- O -glukozit (sklerantozit A), 5,7,3'-trihidroksi-4'-metoksiflavon-8- C -ksilozit-2''- O -glukozit (sklerantozit B), 5,7-dihidroksi-3'-metoksi-4'-asetoksiflavon-8- C -ksilozit-2''- O -(4''-asetoksi)-glukozit (sklerantozit C), 5,7-dihidroksi-3'-metoksi-4'-asetoksiflavon-8- C -arabinozit-2''- O -(4''-asetoksi)-glukozit (sklerantozit D), kemferol 3- O -glukuronid, kemferol 3- O -galaktozit (hiperozit), ikariin, kersetin 3- O -glukuronit, kersetin 3- O -rutinozit-7- O -glukozit, hesperetin 7- O -rutinozit (hesperidin), hesperetin 7- O -neohesperidozit (neohesperidin), daidzein] ise 200 µM konsantrasyonda bile etkili olmamıştır. Araştırmacılar kanser hücrelerinin canlılığındaki azalmanın hücrelerdeki proliferasyonda azalma sonucunda olabileceğini düşünerek DNA sentezi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Zapotin'e maruz kalan hücrelerdeki DNA sentezi hızının ciddi oranda azaldığını belirlemişlerdir. Ayrıca bazı (luteolin, 5,6-dihidroksiflavon, 7,8-dihidroksiflavon, zapotin) flavonoidlerin en düşük konsantrasyonda (25 µM) bile apoptozu ciddi oranda artırdığını belirlemişlerdir [28].

### ***In Vivo* Çalışmalar**

Shin ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, sıçanlarda tamoksifenin kersetin ile oral yoldan uygulanmasının tamoksifenin biyoyararlanımı ve antikanser etkisindeki değişimini değerlendirmişlerdir. Çalışmada dişi Sprague-Dawley sıçanları (270-300 g) kullanılmıştır. Hayvanlar  $22 \pm 2$  °C, %50-60 bağıl nem ve 12 saatlik ışık-karanlık döngüsünde tutulan laminer akışlı kafeslerde tutulmuştur. Sıçanlar her biri altı hayvandan oluşan beş gruba ayrılmıştır. 1. Kontrol grubu (oral, 10 mg/kg tamoksifen), 2., 3. ve 4. Gruplar sırasıyla 10 mg/kg tamoksifen ile oral olarak uygulanan 1.5, 7.5 veya 15 mg/kg kersetin ve 5. Grup: İntravenöz 2.0 mg/kg tamoksifen kan örnekleri (0.5 ml) tamoksifen uygulandıktan sonraki 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 ve 36 saatlerde alınmış, santrifüj edilmiş ve kersetin ile tamoksifenin kan konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile incelenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, kersetinin (2.5 ve 7.5 mg/kg) tamoksifenle eş zamanlı uygulanmasının, tamoksifenin emilim sabiti oranını, pik konsantrasyonlarını ve plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanı büyük oranda artırdığını göstermiştir. Sonuçta, kersetin ile birlikte uygulanması sonucunda tamoksifenin biyoyararlanımının artmasının, kersetinin bağırsak emilimini artırıcı ve tamoksifenin ilk geçiş metabolizmasını azaltıcı etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür [29].

2012 yılında Akciğer kanseri tedavisinde kersetinin etkinliğini değerlendirmek için aktif nanomiseller hazırlanarak farelerde deneysel akciğer kanseri modelinde yapılan bir çalışma tasarlanmıştır. Çalışmada 20-22 gr arasında fareler kullanılmıştır. Fareler mikro izolator kafeslerde tutulmuş ve yiyecek ve suya kolaylıkla erişimi sağlamıştır. Tümörler, dişi Rag-2M farelerinde alt sırt bölgesine  $5 \times 10^6$  A549 hücresinin (50 µl) tek bir deri altına enjeksiyonu yolu ile oluşturulmuştur. Tümör boyutu 50-100 mm<sup>3</sup>'e ulaştığında (tümör hücresi aşılmasından 3 hafta sonra), fareler grup başına altı hayvandan oluşan üç çalışma grubuna bağımsız şekilde ayrılmıştır. Gruplar: (1) tedavi edilmemiş kontrol, (2) per oral kersetin süspansiyonu (3 g/kg) (taşıyıcı = suda %25 etanol) ve (3) per oral nanomisel kersetin (30 mg/kg) uygulanan hayvan. Kersetin dozu, 3 hafta boyunca haftada üç kez (Pazartesi/Çarşamba/Cuma) 30 mg/kg olarak belirlenmiştir. Spesifik olarak, tümör aşılmasından

10 hafta sonra tümör büyümesi kersetin süspansiyonu için %83 ve nanomiseller formülasyon için %48 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar, kersetinin anti-tümör aktivitesinin nanomiseller olarak uygulandığında kontrol ve kersetin süspansiyonuna kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir [30].

Majumdar ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada kemoprevansiyonda suda çözünür polimer kapsüllü Nano-Luteolin'in etkinliği *in vivo* olarak incelenmiştir. Çalışmada 4 ila 6 haftalık (~20 g) yirmi sekiz fare (atimik *nu/nu*, Harlan Sprague Dawley) kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele dört gruba ayrılmıştır. Farelere 7 gün boyunca her iki günde bir kontrol (Fosfat tamponu, n=7), polimer (n=7), luteolin (3.3 mg/kg vücut ağırlığı; n=7) veya Nano-Luteolin (3.3 mg/kg vücut ağırlığı; n=7) intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Daha sonra farelere subkutan enjeksiyonla  $2.5 \times 10^6$  Tu212 hücreleri aşılanmıştır. Belirli günlerde tümör boyutları ölçülmüş ve hacimleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak tümör hacmindeki fark Nano-Luteolin grubu ile luteolin grubu arasında anlamlı bir seviyeye gelmiştir. Nanopartiküllerle tedavi ile tümör büyümesinde kontrol grubuna göre iyi bir inhibisyon elde edilmiştir. Nano-Luteolin'in etkinliğinin luteolin'den daha güçlü olduğu anlaşılmıştır. Yapılan aşılardan 22 gün sonra kontrol farelerindeki tümör hacmi 886 mm<sup>3</sup>, Nano-Luteolin tedavi grubunda ise 641 mm<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür. Bu çalışma, Nano-Luteolin ile tedavi edilen grubun, kontrol grubuna oranla zamanla tümör büyümesi üzerinde Luteolin grubuna göre belirgin bir inhibitör etkiye sahip olduğunu ispat etmiştir [31].

2017 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar Deguelinin akciğer kanserinde *in vivo* antitümör etkilerini incelemiştir [32]. Deguelin kanser hücrelerinde DNA onarım gen ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla DNA hasarını indüklemektedir [33]. Deneyde Otuz altı haftalık erkek atimik BALB/c *nu/nu* fareleri kullanılmıştır. H460 hücreleri ( $1 \times 10^7$  hücre/fare) BALB/c *nu/nu* farelerine deri altından uygulanmıştır. Tümör hacmi 200 mm<sup>3</sup>'e yaklaştığında, deguelin tedavisi başlatılmıştır. Tümörlü hayvanlar rastgele üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan grup I, yalnızca taşıyıcı (%1 DMSO) ile tedavi edilen kontrol grubu, grup II ve grup III deguelin (1 mg/kg ve 4 mg/kg) uygulanan grup olarak bölünmüştür. Fareler aşılandıktan bir ay sonra ötenazi edilmiştir ve tümör hacimleri ölçülmüştür. Taşıyıcı kontrol grubundaki tümör boyutu, hücre aşılmasından sonraki 14. günle karşılaştırıldığında 4 haftalık bir süre boyunca dört kata kadar artmıştır. Deguelin (1 ve 4 mg/kg) tedavisi her 3 günde bir yapılmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tümör ağırlığında bir azalma meydana geldiği bulunmuştur [32]. Kısacası flavonoit ailesine ait bir rotenoid olan deguelinin, deneysel akciğer kanseri modelinde tümör çokluğunu, hacmini ve yükünü tespit edilebilir bir toksisite olmaksızın istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir [34].

2019 yılında yapılan bir çalışmada Viteksin'in farelerde insan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri A549 hücresi enjekte edilerek oluşturulan tümörler üzerine etkileri incelenmiştir. Deneyde 5-6 haftalık, 15 erkek BALB/c *nu/nu* fare kullanılmıştır. Farelerin sırtlarının yan taraflarına deri altı olarak  $2 \times 10^6$  A549 hücresi enjekte edilmiştir. Tümör hacmi her 3 günde bir ölçülmüştür. Tümör boyutu yaklaşık 100 mm<sup>3</sup>'e ulaştığı zaman fareler beş gruba ayrılmıştır. Farelere sırasıyla 1 mg/kg ve 2 mg/kg viteksin intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Bu tedavi dört hafta boyunca devam etmiştir. Çalışma sonunda farelerdeki tümörler çıkarılarak ölçüm yapılmıştır. Sonuç olarak viteksin tedavisinin akciğerde tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ek olarak tümörlerin ortalama ağırlığı da viteksin tedavisinin ardından önemli ölçüde azalmıştır. Bu bulgular, viteksinin küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde anti-kanser etki potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmüştür [35].

Meirong Huo ve arkadaşları 2020 yılında kemoterapi duyarlılığı ve mikroçevre modülasyonu yoluyla etkili anti-tümör tedavisi için dekstran bazlı nanopartiküller (NP) ile silibin (SB) ve paklitakselin (PTX) sıçanlara kombine halde uygulayarak akciğer kanserinde flavonoitlerin etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. A549 hücreleri ( $3 \times 10^6$  hücre) 18-22 g ağırlığındaki BALB/c farelerin koltuk altı bölgesindeki derinin altına aşılanmıştır ve daha sonra tümör hacmi kumpas kullanılarak ölçülmüştür. A549 tümörleri taşıyan BalB/c *nu/nu* farelerin tümör büyüklükleri 90-100 mm<sup>3</sup> e ulaştığında rastgele beş gruba (grup başına n = 5) ayrılmıştır. Bütün gruplar 12 gün boyunca her 2 günde bir 10 mg/kg SB ve 7 mg/kg PTX, (PTX + SB) NP, SB NP ve PTX NP ile tedavi edilmiştir. Sonrasında fareler ötenazi edilmiştir ve tümörleri çıkarılıp tartılmıştır. Ayrıca tümör inhibisyon oranı hesaplanmıştır. Sonuç olarak PTX ve SB kombine halde verildiğinde sadece PTX verildiği durumdan çok daha etkili bulunmuştur. Tümör oranı da yine kombine halde tedaviden sonra tekli tedaviye göre çok daha düşük bulunmuştur.

SB'nin düşük dozda dekstran NP ile verildiğinde PTX'in *in vivo* gücünü belirgin şekilde duyarlı hale getirdiği ve bu durumun sinerjistik bir antitümoral etkiye neden olduğu düşünülmüştür [36].

### Klinik Çalışmalar

Margaret ve arkadaşları 2004 yılında kapsamlı bir diyet antioksidan indeksinin geliştirilmesi ve sigara içen erkeklerde akciğer kanseri riski üzerine etkisi ile ilgili bir kohort çalışması yapmışlardır. Araştırmacılar bir diyet antioksidan indeksi oluşturmuşlardır ve  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten tüketiminin akciğer kanseri riski üzerindeki etkisini tahmin etmeyi amaçlamışlardır. 14.4 yıl (1985-1999) boyunca toplam 1.787 akciğer kanseri vakası tespit edilmiştir. Gıda tüketim anketi yapılmıştır. Bu ankette çalışmadan önceki yıllar boyunca yaygın olarak kullanılan 276 gıda maddesinin/karışık yemek ve içeceğin olağan tüketim sıklığı ve porsiyon boyutları hakkında sorular deney popülasyonuna yönelmiştir. Porsiyon büyüklüğü tahminine yardımcı olmak için her katılımcıya renkli resimli bir kitapçık verilmiştir.  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -kriptoksantin,  $\gamma$ -karoten, lutein + zeaksantin ve likopen; kateşin, epikateşin, kemferol, mirisetin ve kersetin;  $\alpha$ -tokoferol,  $\gamma$ -tokoferol,  $\alpha$ -tokotrienol ve  $\beta$ -tokotrienol; selenyum ve C vitamini gibi antioksidan içerikli gıdaları popülasyonda sık tüketildiği için çalışmaya dahil edilmiştir. Sigara içen erkekler 5 gruba ayrılıp günlük sırasıyla 6.737; 10.249; 13.642; 19.178 ve 36.005  $\mu$ g antioksidan içerikli gıda tüketmeleri sağlanmıştır. Sigara içen erkeklerle yapılan bu prospektif kohort çalışmasında, karotenoitler, flavonoitler, tokoferoller, tokotrienoller, selenyum ve C vitamininin kombine kullanımını özetleyen kapsamlı bir antioksidan indeksi geliştirilmiştir. En yüksek dozda alımı olan erkeklerin anlamlı bir antioksidan indeksi olduğunu tespit etmişlerdir. Akciğer kanseri riski, en düşük antioksidan indeksine sahip olan gruba göre çok daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, prooksidan olduğu varsayılan bir gıda maddesi olan hem demirini yüksek miktarlarda tüketen erkekler arasında, antioksidan indeksinin en yüksek olduğu kişilerde akciğer kanseri riski, en düşük olana kıyasla yüzde 25-30 daha düşük bulunmuştur [37].

Yan Cui ve arkadaşları 2008 yılında diyetle alınan flavonoitlerin akciğer kanseri üzerindeki etkisini vaka kontrol çalışması ile değerlendirmişlerdir. Yaygın olarak tüketilen flavonoit bileşikleriyle akciğer kanseri arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla, 611 akciğer kanseri hastası, 601 üst aerodijestif sistem kanseri hastası ve 1040 kanser olmayan kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Akciğer kanseri ile epikateşin tüketiminin ters orantılı ilişki gösterdiği, sigara içmeyenlerde akciğer kanseri ile epikateşin, kateşin, kersetin ve kemferol tüketimi arasında az düzeyde ilişki olduğu bulunmuştur. Ek olarak, kategorik analizde sigara içenler arasında hesperidin tüketiminin akciğer kanseri gelişimiyle doğru orantılı bir ilişki içinde olduğuna dair bazı kanıtlar olduğu ama bunların yeterli olmadığı ifade edilmiştir. Akciğer kanseri ile sebze tüketimi arasında ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Eldeki bulunmuş olan tutarsız sonuçlar göz önüne alındığında, şarap tüketimi ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişki üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. Buna ek olarak meyve tüketimi, sigara içme durumuna bakılmaksızın akciğer kanseriyle ilişkilendirilememiştir [38].

Pagona Lagiou ve arkadaşları 2009 yılında akciğer kanseri riskiyle ilişkili flavonoit alımı hakkında Yunanistan'daki kadınlar arasında vaka kontrol çalışması yapmışlardır. Bu amaçla kadınlar arasında yapılan bir vaka kontrol çalışmasından elde edilen veriler ile Yunan diyetinde nispeten yaygın olan üç flavonoit sınıfının (flavanonlar, flavan-3-oller ve flavonoller) akciğer kanser etiolojisindeki rolü değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonu akciğer kanseri olan 154 kadın (vaka) ve ortopedik rahatsızlıkları olan 145 kadın (kontrol) hastadan oluşmaktadır. Vaka grubuna 74'ü adenokarsinom, 24'ü skuamöz hücreli karsinom, 21'i küçük hücreli karsinom ve 13 büyük hücreli karsinomlu kadın kanser hastası alınmıştır. Bu kadınlar kanser tiplerine göre sırasıyla 21.6; 28.3; 32.5 ve 37.3 mg/gün flavonoit almışlardır. Flavonoit alımları Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı veri tabanı kullanılarak hesaplanmıştır. Flavonlar, antosiyanidinler veya izoflavonlar Yunan diyetinde bol miktarda bulunmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Flavonoit kategorilerinden herhangi birinin alımının akciğer kanseri riskini azalttığına dair hiçbir ilişki bulunmamıştır; tam tersi flavonoller için beklenmedik bir pozitif ilişki bulunmuştur. Dolayısıyla, çalışma flavanonların, flavan-3-ollerin veya flavonollerin akciğer kanseri riski üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu göstermemektedir ve sebze ve meyvelerin bu kanser riskine karşı koruyucu etkisinden sorumlu faktörlerin bu flavonoit kategorilerine ait olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermiştir [39].



Krista Yorita Christensen ve arkadaşları 2012 yılında Montreal, Kanada'da (1061 hasta ve 1425 kontrol) popülasyona dayalı bir vaka kontrol çalışmasında 5 flavonoit alt sınıfının (antosiyanidinler, flavan-3-oller, flavonlar, flavonoller ve flavanonlar) alımı ile akciğer kanseri riski ilişkilerini incelemişlerdir. Çalışmada, yiyecek ve içeceklerle alınmış olan flavonoitlerin antioksidan, antienflamatuvar, antimutajenik ve antiproliferatif etkileri sayesinde kanser riskini azaltabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Çalışma dozu 5 alt sınıfın tamamının alımı toplanarak hesaplanan toplam flavonoit alımı, vaka grubu için ortalama 108.8 (53.7–434.2) mg/gün ve kontrol grubu için ortalama 117.7 (69.6–340.6) mg/gün olarak hesaplanmıştır. Yaşları 35 ve 75 arasında değişen erkek ve kadın Kanadalıların flavonoit alımları, çalışmadan 2 yıl önce diyeti değerlendiren bir gıda sıklığı anketi yapılarak belirlenmiştir. Popülasyonun diyetinde karotenoit ve vitamin C kaynakları, meyve, sebze, et, süt ürünleri ve tahıl ürünleri dahil olmak üzere 42 gıda maddesi kullanılmıştır. Polifenoller farklı yiyecek ve içeceklerden farklı şekilde emildiği için bu kaynaklardan gelen flavonoitler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İçecek alımı Besin Tüketim Sıklığı anketi ile değerlendirildiğinden ve polifenoller farklı yiyecek ve içeceklerden farklı şekilde emilebildiğinden, yiyecek ve içecek kaynaklarından (ör. çay, şarap, bira) gelen flavonoitler (flavon ve flavanon gibi) için ayrı analizler gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalarda akciğer kanserlerinin çoğunluğu adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom olarak teşhis edilmiştir. Toplam flavonoit alımına en büyük katkıyı siyah çay tüketimi sağlamıştır. Sonuç olarak C vitamini ile toplam flavon ve flavanon alımının yanı sıra karotenoit beta-kriptoksantin ile aynı flavonoit sınıfları arasında orta derecede korelasyon bulunmuştur. Yalnızca flavonlar ve flavanonlar için en yüksek dozda ve en düşük dozda alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters orantı gözlemlenmişlerdir. Çalışmada antosiyandiner ve flavonoller için, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Toplam flavonoitler için de istatistiksel olarak anlamlı bir ters orantılı ilişki olduğu anlaşılmıştır. Araştırmacılar yalnızca içecek kaynaklarından alınan flavonoitleri incelendiğinde (flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavan-3-oller (kateşinler olarak da anılır), antosiyanidinler ve izoflavonlar) herhangi biri için ilişkiye ait kanıt bulamamışlardır. Ama gıdalardan elde edilen flavonoitler için, antosiyanidinler dışındaki tüm flavonoitlerde istatistiksel olarak anlamlı ters orantılı ilişkiler gözlemlenmiştir. Flavonlar için, skuamöz hücreli karsinom riskinin, en düşük dozda alıma göre büyük ölçüde azaldığı, küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom için ilişkilerin sıfıra daha yakın olduğu bulunmuştur. Benzer olarak flavanon alımı ile skuamöz hücreli karsinom arasında ters orantılı ilişkili bulunmuş ancak adenokarsinom veya küçük hücreli karsinom arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Araştırmacılar bu araştırmalardan sonuç olarak vaka kontrol çalışmasından elde edilen veriler ışığında içeceklerden değil de gıdalardan düşük flavonoit alımının genel olarak daha yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir [40].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Kanser ülkemizde ve dünyada oldukça yaygın görülen hastalıkların başında gelmektedir. Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Bunun yanı sıra bu kansere yakalanan hastaların ölüm oranları da oldukça yüksektir. Bu nedenle bu alanda çalışmalara yoğunluk verilmiştir. Bu hastalık doku ve organlardaki hücrelerin kontrolsüz büyümesi, bölünmesi ve istilasıyla meydana gelmektedir. Kanser hücreleri, kanserin ayırt edici özellikleri olarak bilinen yeni hücresel özelliklerin ortaya çıkmasına neden olan önemli biyolojik değişikliklere uğramaktadırlar [7]. Bu durumun erken evrede kolayca tespit edilememesi sonucunda önce doku daha sonra da organlar zarar görmeye ve metastaz oluşmaya başlamaktadır. Günümüzde kanser hastaları için cerrahi yöntemler, radyasyon terapisi, immünoterapi, kemoterapi, palyatif tedavi, kök hücre, geleneksel ve tamamlayıcı tıp tekniklerini içeren pek çok tedavi seçeneği bulunmaktadır [10]. Ancak bu yöntemlerle de kanser tamamen iyileştirilemeyebilir ve bunun yanı sıra beklenmedik ve istenmeyen etkiler oluşabilir [7]. Bu sebeple kanser tedavisi için sürekli yeni yöntem ve yeni ilaç molekül adaylarının keşfine yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Gözlemsel kohort ve vaka kontrol çalışmalarının meta analizleri, diyetle alınan yüksek flavonoit alımının akciğer, meme, yumurtalık, özofagus ve kolorektal kanser riskini azaltabileceği ve tedaviye destek olabileceğini göstermektedir. Bu derlemede, flavonoitler üzerinde yapılan bilimsel çalışma sayısının daha çok olması ve dünyada en çok görülen ilk üç kanser arasında olması sebebiyle bu

sekonder bileşik grubunun akciğer kanserindeki etkinliği üzerindeki çalışmalar incelenmiş ve rapor halinde sunulmuştur. Literatür bulguları flavonoidlerin antikanser etki mekanizmaları içinde antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif aktiviteler, biyoaktifleştirici enzimlerin inhibisyonu ve detoksifiye edici enzimlerin indüksiyonu dahil olmak üzere birçok mekanizmanın yer aldığını göstermektedir. Bunun yanı sıra flavonoidler seçici olarak kanser hücrelerini apoptoza teşvik ederken ve yok ederken normal sağlıklı hücrelere zarar vermemekte, seçici etki göstermektedirler. Bu durum oldukça önemlidir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda kemoterapi ilaçları ve farklı flavonoidlerin kombinasyonu ile yapılan tedavilerde oldukça umut vaat eden sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçlar da araştırmacıları yeni çalışmalar yapmaya teşvik etmiştir. Bunun yanı sıra bazı flavonoidler çeşitli formlara getirilerek (mikro ve nano boyutlarda) hastalara uygulanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular flavonoidlerin daha etkili olabilmesi için farklı formlara getirilebilme imkânı olduğunu da göstermektedir. Fakat oldukça potent bulunan bu flavonoid alt sınıflarının ilaç haline getirilmesine yönelik çok fazla sayıda çalışma yapılmamıştır. Önemle vurgulanması gereken diğer bir konu ise bu etkilerin genellikle insanlarda beslenme yoluyla alınabilen flavonoid miktarlarından çok daha yüksek konsantrasyonlarda alınması durumunda ortaya çıkabileceğidir.

Bu derlemede, flavonoidlerin akciğer kanserindeki etkinliklerini tespit edebilmek için yapılan *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar incelenmiş ve literatür bulgularının ışığında, flavonoidlerin sınıfları ve antikanser etki mekanizmaları ile flavonoidlerle kombine edilen tedavilerin akciğer kanserindeki etkinliklerine dair klinik öncesi çalışma sonuçları konunun daha iyi anlaşılabilmesi için Tablolar halinde sunulmuştur (Tablo 1 ve Tablo 2).

**Tablo 1.** Flavonoidlerin sınıfları ve antikanser etki mekanizmaları [41,42]

Flavonoid Sınıfı	Flavonoidler	Elde Edildikleri Kaynak	Etki
<b>Flavanonlar</b>	Hesperitin, Naringenin	Narenciye	Hücrelerde proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozisin aktivasyonu
<b>İzoflavonlar</b>	Daidzein, Genistein	Soya ürünleri	Apoptozun indüklenmesi, tirozin kinaz inhibitörlerinin hedef olarak etkilenmesi
<b>Flavonlar</b>	Apigenin, Luteolin	Maydanoz	Antiinflamatuvar, apoptozun aktive edilmesi
<b>Antosiyanidinler</b>	Delfinidin Pelargonidin	Siyah meyveler	Antiinflamatuvaar etki, apoptozun aktivasyonu
<b>Flavonoller</b>	Kemferol, Kersetin	Brüksel lahanası ve fasulye	Antiinflamatuvar, antiproliferatif etki

Flavonoidlerin prelinik çalışmalarda akciğer karsinogenezini inhibe ettiği ve sinyal yollarını hedefleme kapasitesine sahip olduğu anlaşılınca beraber, çok daha fazla klinik çalışmanın yapılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Özellikle terapötik ajanların ve flavonoidlerin farklı kombine senaryolarını kullanmak, aynı zamanda kemoterapötiklerin dozunu azaltarak toksisitede azalma sağlamak ve çoklu sinyal yollarını hedefleyerek maksimum etkinlik sağlamak akciğer kanseri hastaları için de ilerleyen dönemde umut vaat edecek tedavi seçeneklerini oluşturabilecektir.

Flavonoidlerin hücrelerdeki etki mekanizmalarını nasıl gerçekleştirdiklerine dair ayrıntıları keşfetmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da, artan miktarda kanıt, flavonoidlerin anti-kanser biyoaktif bileşikler olarak potansiyel kullanımını güçlü bir şekilde göstermektedir.

**Tablo 2.** Flavonoitlerle kombine edilen tedavilerin akciğer kanserindeki etkinliklerine dair klinik öncesi çalışma sonuçları

Flavonoitler	Uygulanan Tedavi	Hücre hatları	Etki	
<b>Fisetin</b>	Paklitaksel	A549 hücreleri	Kombinasyon tedavisinin sinerjik etki göstermesi	41
<b>Genistein</b>	Radyoterapi	A549 hücreleri	Apoptozun uyarılması ve plazmik Bcl-xL seviyelerinin azaltılması	41
<b>Epigallokateşin gallat</b>	Sisplatin	A549 ve H1299 hücreleri	Sisplatin duyarlılığını artırır	43
<b>Epigallokateşin gallat</b>	Sisplatin	H1299 ve Lu99 hücreleri	AXK ve TYRO3 reseptör tirozin kinazlarının down regülasyonu	44

Sonuç olarak bu konu hakkında *in vitro* çalışmalar *in vivo* ve klinik çalışmalara göre daha yeterli düzeydedir. Daha fazla *in vivo* ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda daha önceden üzerinde çalışılmamış olan flavonoitler üzerine daha güncel ve kapsamlı klinik çalışmalar yapılabilir.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: Ö.F.G., D.D.O.; Tasarım: Ö.F.G., D.D.O.; Denetim: Ö.F.G., D.D.O.; Kaynaklar: Ö.F.G., D.D.O.; Malzemeler: Ö.F.G., D.D.O.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Ö.F.G., D.D.O.; Analiz ve/veya Yorumlama: Ö.F.G., D.D.O.; Literatür Taraması: Ö.F.G., D.D.O.; Makalenin Yazılması: Ö.F.G., D.D.O.; Kritik İnceleme: Ö.F.G., D.D.O.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## ETİK KURUL ONAYI

Yazarlar bu çalışma için etik kurul onayının zorunlu olmadığını beyan etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Debela, D.T., Muzazu, S.G., Heraro, K.D., Ndalama, M.T., Mesele, B.W., Haile, D.C., Kitui, S.H., Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, 9, 20503121211034366. [\[CrossRef\]](#)
2. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. [\[CrossRef\]](#)
3. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. [\[CrossRef\]](#)
4. Yalçın, G.T. (2013). Yüksek Lisans Tezi. Flavonoidlerin Kanser Hücrelerine Etkisi. Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye.
5. Li, G., Ding, K., Qiao, Y., Zhang, L., Zheng, L., Pan, T., Zhang, L. (2020). Flavonoids regulate inflammation and oxidative stress in cancer. *Molecules*, 25(23), 5628. [\[CrossRef\]](#)
6. Simeone, J.C., Nordstrom, B.L., Patel, K., Klein, A.B. (2019). Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncology*, 15(30), 3491-3502. [\[CrossRef\]](#)
7. Yao, H., Xu, W., Shi, X., Zhang, Z. (2011). Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 29(1), 1-31. [\[CrossRef\]](#)

8. Vazhappilly, C.G., Amararathna, M., Cyril, A.C., Linger, R., Matar, R., Merheb, M., Ramadan, W.S., Radhakrishnan, R., Rupasinghe, H.V. (2021). Current methodologies to refine bioavailability, delivery, and therapeutic efficacy of plant flavonoids in cancer treatment. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 94, 108623. [\[CrossRef\]](#)
9. Purut, H.P., Köse, B.G., Akbal, Y., Özdemir, V.A., Çol, B.K. (2022). Kemoterapi Alan Kanser Hastalarında Görülen Semptomlar ve Tamamlayıcı Terapi Uygulamaları Kullanımları. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9(3), 211-219. [\[CrossRef\]](#)
10. Knight, S.R., Shaw, C.A., Pius, R., Drake, T.M., Norman, L., Ademuyiwa, A.O., Fermani, C.G. (2021). Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: A multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *The Lancet*, 397(10272), 387-397. [\[CrossRef\]](#)
11. Atawodi, S.E., Atawodi, J.C., Idakwo, P., Pfundstein, B., Haubner, R., Wurtele, G., Spiegelhalder, B., Bartsch, H., Owen, R.W. (2009). Evaluation of the polyphenol composition and antioxidant activity of African variety of *Dacryodes edulis* (G. Don) HJ Lam fruit. *Journal of Medicinal Food*, 12(6), 1321-1325. [\[CrossRef\]](#)
12. Ponte, L.G.S., Pavan, I.C.B., Mancini, M.C.S., da Silva, L.G.S., Morelli, A.P., Severino, M.B., Bezerra, R.M.N., Simabuco, F.M. (2021). The hallmarks of flavonoids in cancer. *Molecules*, 26(7), 2029. [\[CrossRef\]](#)
13. Forni, C., Rossi, M., Borromeo, I., Feriotto, G., Platamone, G., Tabolacci, C., Mischiati, H., Beninati, S. (2021). Flavonoids: A myth or a reality for cancer therapy? *Molecules*, 26(12), 3583. [\[CrossRef\]](#)
14. Slika, H., Mansour, H., Wehbe, N., Nasser, S.A., Iratni, R., Nasrallah, G., Shaito, A., Ghaddar, T., Kobeissy, F., Eid, A.H. (2022). Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 146, 112442. [\[CrossRef\]](#)
15. Le Marchand, L., Murphy, S.P., Hankin, J.H., Wilkens, L.R., Kolonel, L.N. (2000). Intake of flavonoids and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(2), 154-160.
16. Pang, X., Zhang, X., Jiang, Y., Su, Q., Li, Q., Li, Z. (2021). Autophagy: Mechanisms and therapeutic potential of flavonoids in cancer. *Biomolecules*, 11(2), 135. [\[CrossRef\]](#)
17. Liskova, A., Koklesova, L., Samec, M., Smejkal, K., Samuel, S.M., Varghese, E., Abotalep, M., Biringer, K., Kudela, E., Danko, J., Şakıbei, M., Kwon, T.K., Büsselberg, B., Kubatka, P. (2020). Flavonoids in cancer metastasis. *Cancers*, 12(6), 1498. [\[CrossRef\]](#)
18. Chang, H.L., Chang, Y.M., Lai, S.C., Chen, K.M., Wang, K.C., Chiu, T.T., Chang, F.H., Hsu, L.S. (2017). Naringenin inhibits migration of lung cancer cells via the inhibition of matrix metalloproteinases-2 and-9. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(2), 739-744. [\[CrossRef\]](#)
19. Xia, R., Sheng, X., Xu, X., Yu, C., Lu, H. (2018). Hesperidin induces apoptosis and G0/G1 arrest in human non-small cell lung cancer A549 cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 41(1), 464-472. [\[CrossRef\]](#)
20. Govindaraju, S., Roshini, A., Lee, M.H., Yun, K. (2019). Kaempferol conjugated gold nanoclusters enabled efficient for anticancer therapeutics to A549 lung cancer cells. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5147-5157. [\[CrossRef\]](#)
21. Kang, H.R., Moon, J.Y., Ediriweera, M.K., Song, Y.W., Cho, M., Kasiviswanathan, D., Cho, S.K. (2020). Dietary flavonoid myricetin inhibits invasion and migration of radioresistant lung cancer cells (A549-IR) by suppressing MMP-2 and MMP-9 expressions through inhibition of the FAK-ERK signaling pathway. *Food Science and Nutrition*, 8(4), 2059-2067. [\[CrossRef\]](#)
22. Yan, W., Wu, T.H., Leung, S.S., To, K.K. (2020). Flavonoids potentiated anticancer activity of cisplatin in non-small cell lung cancer cells *in vitro* by inhibiting histone deacetylases. *Life Sciences*, 258(1), 118211. [\[CrossRef\]](#)
23. Kang, L., Song, Y. G., Fang, X. Y., Zhang, J., Zhang, Y. N., Miao, J. X. (2021). Total flavonoids of *Taraxacum mongolicum* inhibit non-small cell lung cancer by regulating immune function. *Journal of Ethnopharmacology*, 281, 114514. [\[CrossRef\]](#)
24. Jia, X.B., Zhang, Q., Xu, L., Yao, W.J., Wei, L. (2021). Lotus leaf flavonoids induce apoptosis of human lung cancer A549 cells through the ROS/p38 MAPK pathway. *Biological Research*, 54(1), 7. [\[CrossRef\]](#)
25. Oo, A.M., Mohd Adnan, L.H., Nor, N.M., Simbak, N., Ahmad, N.Z., Lwin, O.M. (2021). Immunomodulatory effects of flavonoids: An experimental study on natural-killer-cell-mediated cytotoxicity against lung cancer and cytotoxic granule secretion profile. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 30(4), 279-285. [\[CrossRef\]](#)
26. Rajendran, P., Maheshwari, U., Muthukrishnan, A., Muthuswamy, R., Anand, K., Ravindran, B., Dhanaraj, P., Balamuralikrishnan, B., Chang, W., Chung, W.J. (2021). Myricetin: Versatile plant based flavonoid for cancer treatment by inducing cell cycle arrest and ROS-reliant mitochondria-facilitated apoptosis in A549 lung cancer cells and *in silico* prediction. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(1), 57-68. [\[CrossRef\]](#)

27. Wufuer, Y., Yang, X., Guo, L., Aximujiang, K., Zhong, L., Yunusi, K., Wu, G. (2022). The antitumor effect and mechanism of total flavonoids from *Coreopsis tinctoria* Nutt (snow chrysanthemum) on lung cancer using network pharmacology and molecular docking. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 761785. [\[CrossRef\]](#)
28. Jakimiuk, K., Szoka, Ł., Surazyński, A., Tomczyk, M. (2024). Using flavonoid substitution status to predict anticancer effects in human melanoma cancers: An *in vitro* study. *Cancers*, 16(3), 487. [\[CrossRef\]](#)
29. Shin, S.C., Choi, J.S., Li, X. (2006). Enhanced bioavailability of tamoxifen after oral administration of tamoxifen with quercetin in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 313(1-2), 144-149. [\[CrossRef\]](#)
30. Tan, B.J., Liu, Y., Chang, K.L., Lim, B.K., Chiu, G.N. (2012). Perorally active nanomicellar formulation of quercetin in the treatment of lung cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 651-661. [\[CrossRef\]](#)
31. Majumdar, D., Jung, K.H., Zhang, H., Nannapaneni, S., Wang, X., Amin, A.R., Çen, Z., Çen, Z.G., Shin, D.M. (2014). Luteolin nanoparticle in chemoprevention: *In vitro* and *in vivo* anticancer activity. *Cancer Prevention Research*, 7(1), 65-73. [\[CrossRef\]](#)
32. Hsu, Y.C., Chiang, J.H., Yu, C.S., Hsia, T.C., Wu, R.S.C., Lien, J.C., Lai, K.C., Yu, F.S., Chung, J.G. (2017). Antitumor effects of deguelin on H 460 human lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*: Roles of apoptotic cell death and H 460 tumor xenografts model. *Environmental Toxicology*, 32(1), 84-98. [\[CrossRef\]](#)
33. Ji, B.C., Yu, C.C., Yang, S.T., Hsia, T.C., Yang, J.S., Lai, K.C., Ko, Y.C., Lin, J.Y., Lai, K.Y., Chung, J. G. (2012). Induction of DNA damage by deguelin is mediated through reducing DNA repair genes in human non-small cell lung cancer NCI-H460 cells. *Oncology Reports*, 27(4), 959-964. [\[CrossRef\]](#)
34. Lee, H.Y., Oh, S.H., Woo, J.K., Kim, W.Y., Van Pelt, C.S., Price, R.E., Ccody, D., Tran, H., Pezutto, J.M., Moriarty, R.M., Hong, W.K. (2005). Chemopreventive effects of deguelin, a novel Akt inhibitor, on tobacco-induced lung tumorigenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(22), 1695-1699. [\[CrossRef\]](#)
35. Liu, X., Jiang, Q., Liu, H., Luo, S. (2019). Vitexin induces apoptosis through mitochondrial pathway and PI3K/Akt/mTOR signaling in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Biological Research*, 52(1), 1-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Huo, M., Wang, H., Zhang, Y., Cai, H., Zhang, P., Li, L., Zhou, J., Yin, T. (2020). Co-delivery of silybin and paclitaxel by dextran-based nanoparticles for effective anti-tumor treatment through chemotherapy sensitization and microenvironment modulation. *Journal of Controlled Release*, 321, 198-210. [\[CrossRef\]](#)
37. Wright, M.E., Mayne, S.T., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Li, Z., Pietinen, P., Taylor, P.R., Wirtamo, J., Albanes, D. (2004). Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *American Journal of Epidemiology*, 160(1), 68-76. [\[CrossRef\]](#)
38. Cui, Y., Morgenstern, H., Greenland, S., Tashkin, D.P., Mao, J.T., Cai, L., DO, W.D., Mack, T.M., Lu, Q.Y., Zhang, Z.F. (2008). Dietary flavonoid intake and lung cancer-A population-based case-control study. *Cancer*, 112(10), 2241-2248. [\[CrossRef\]](#)
39. Lagiou, P., Rossi, M., Lagiou, A., Tzonou, A., La Vecchia, C., Trichopoulos, D. (2008). Flavonoid intake and liver cancer: A case-control study in Greece. *Cancer Causes and Control*, 19(8), 813-818. [\[CrossRef\]](#)
40. Christensen, K.Y., Naidu, A., Parent, M.É., Pintos, J., Abrahamowicz, M., Siemiatycki, J., Koushik, A. (2012). The risk of lung cancer related to dietary intake of flavonoids. *Nutrition and Cancer*, 64(7), 964-974. [\[CrossRef\]](#)
41. Zanoaga, O., Braicu, C., Jurj, A., Rusu, A., Buiga, R., Berindan-Neagoe, I. (2019). Progress in research on the role of flavonoids in lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4291. [\[CrossRef\]](#)
42. Li, G., Ding, K., Qiao, Y., Zhang, L., Zheng, L., Pan, T., Zhang, L. (2020). Flavonoids regulate inflammation and oxidative stress in cancer. *Molecules*, 25(23), 5628. [\[CrossRef\]](#)
43. Bhardwaj, V., Mandal, A.K.A. (2019). Next-generation sequencing reveals the role of epigallocatechin-3-gallate in regulating putative novel and known microRNAs which target the MAPK pathway in non-small-cell lung cancer A549 cells. *Molecules*, 24(2), 368. [\[CrossRef\]](#)
44. Wang, H., Bian, S., Yang, C.S. (2011). Green tea polyphenol egcg suppresses lung cancer cell growth through upregulating mir-210 expression caused by stabilizing hif-1alpha. *Carcinogenesis*, 32(12), 1881-1889. [\[CrossRef\]](#)