

Atf İçin: İlgün, S. ve Karatoprak Şeker, G. (2024). *Valeriana alliariifolia* Adams Kök Ekstresinin SH-SY5Y ve PC-12 Hücre Hatları Üzerindeki Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi ve Antioksidan Aktivitesinin Araştırılması. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 15(1), 83-91.

To Cite: İlgün, S. & Karatoprak Şeker, G. (2024). Evaluation of Toxic Effects of *Valeriana alliariifolia* Adams Root Extract on SH-SY5Y and PC-12 Cell Lines and Investigation of Antioxidant Activity. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 15(1), 83-91.

***Valeriana alliariifolia* Adams Kök Ekstresinin SH-SY5Y ve PC-12 Hücre Hatları Üzerindeki Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi ve Antioksidan Aktivitesinin Araştırılması**

Selen İLGÜN^{1*}, Gökçe ŞEKER KARATOPRAK²

Öne Çıkanlar:

- Biyolojik aktivite
- Antioksidanlar
- Sitotoksosite

Anahtar Kelimeler:

- *Valeriana alliariifolia*
- Antioksidan
- PC-12
- SH-SY5Y

ÖZET:

Araştırmada, Türkiye’de yetişen *Valeriana alliariifolia* Adams türünün köklerinden hazırlanan %80’lik etanol ekstresinin SH-SY5Y nöroblastoma ve nöron benzeri PC-12 hücre hatlarındaki toksisitesi incelenmiştir. Ekstrenin toplam fenol ve flavonoid miktarı spektrofotometrik yöntemlerle belirlenmiştir. Antioksidan aktivitesi, DPPH ve ABTS radikal süpürücü aktivite tayin yöntemleri ile analiz edilmiştir. Ekstrenin, toplam fenol içeriğinin 210.42±2.58 mg_{GAE}/g_{ekstre} olduğu, 0.2-4 mg/mL konsantrasyon aralığında ise DPPH radikalini güçlü bir şekilde süpürdüğü belirlenmiştir. Ekstrenin düşük (3.9 ve 7.81 µg/mL) konsantrasyonlarda SH-SY5Y ve PC-12 hücreleri üzerinde toksik etki göstermediği, aynı zamanda 369.68 ± 2.61 µg/mL IC₅₀ değeri ile PC-12 hücre hattında daha düşük toksisiteye sahip olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, *Valeriana alliariifolia* türünün yeni fitofarmasötikler ve fonksiyonel bileşenler geliştirmek için potansiyel aday olabileceğini göstermektedir.

Evaluation of Toxic Effects of *Valeriana alliariifolia* Adams Root Extract on SH-SY5Y and PC-12 Cell Lines and Investigation of Antioxidant Activity

Highlights:

- Biological activity
- Antioxidants
- Cytotoxicity

Keywords:

- *Valeriana alliariifolia*
- Antioxidant
- PC-12
- SH-SY5Y

ABSTRACT:

The research examined the toxicity of 80% ethanol extract prepared from the roots of the *Valeriana alliariifolia* Adams species grown in Turkey on SH-SY5Y neuroblastoma and neuron-like PC-12 cell lines. The total phenol and flavonoid amounts of the extract were determined by spectrophotometric methods. Antioxidant activity was analyzed by DPPH and ABTS radical scavenging activity determination methods. It was determined that the total phenol content of the extract was 210.42±2.58 mg_{GAE}/g_{extract} and that it could strongly scavenge the DPPH radical in the concentration range of 0.2-4 mg/mL. It has been observed that the extract did not have a toxic effect on SH-SY5Y and PC-12 cells at low concentrations (3.9 and 7.81 µg/mL) and also had lower toxicity on the PC-12 cell line with an IC₅₀ value of 369.68 ± 2.61 µg/mL. The results indicate that *Valeriana alliariifolia* species may be potential candidates for developing new phytopharmaceuticals and functional ingredients..

¹ Selen İLGÜN ([Orcid ID:0000-0002-8544-0683](https://orcid.org/0000-0002-8544-0683)) Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik AnaBilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Gökçe ŞEKER KARATOPRAK ([Orcid ID:0000-0001-5829-6914](https://orcid.org/0000-0001-5829-6914)), Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AnaBilim Dalı, Kayseri, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Selen İLGÜN, e-mail: serturk@erciyes.edu.tr

GİRİŞ

Bitkiler, farklı metabolik yollarla sonucunda, sekonder metabolitleri oluşturmaktadır (Teoh, 2016). Günümüzde yapılan birçok çalışma, bitkilerin ihtiva ettiği bu sekonder metabolitleri, tedavi edici veya hastalıklardan koruyucu özellikleri ile ilişkilendirmiştir.

Sekonder metabolitler, bitkilerin büyümelerinde doğrudan bir rol oynamasalar da otçullara ve mikroorganizmalara karşı savunma bileşikler olarak işlev görmektedirler; bu nedenle, bitkilerin yaşadıkları ortamda hayatta kalabilmeleri için gereklidirler. Günümüzde tıbbi değeri olan bitkilerin, ilaç sektöründe yeniden önemini artmasının sebebi, sahip oldukları bu sekonder metabolitlerin birden fazla biyolojik aktivite sergileyebilmelerinden kaynaklıdır (Rajeswara ve ark., 2007). Çok sayıda çalışma, bu doğal bileşiklerin birçok hastalığın tedavisinde olumlu kullanımı olduğunu doğrulamaktadır (Seca ve ark., 2018). Tıbbi bitkiler aynı zamanda değerli bir biyoaktif antikanser ajan kaynağıdır (Greenwell ve ark., 2015; Sitarek ve ark., 2018). Bahsi geçen kaynaklardan elde edilen bileşikler ise, seçicilik gösterip, normal hücrelere toksik olmayarak ve kanser hücre dizilerinde sitotoksik aktivite sergileyerek, araştırmalarda, klinik deney aşamalarına geçebilmektedirler (Gali-Muhtasib ve ark., 2015).

Caprifoliaceae familyası, Dünya’da en sık Amerika’da ve Güney Avrupa’da bulunarak kozmopolit bir dağılım göstermektedir (Novara, 2008). Dünya genelinde Caprifoliaceae familyasına ait 13 cins ve 360 tür bitki bulunmaktadır. Bu türlerden 200’ü ise *Valeriana* cinsine aittir. Ülkemizde ise *Centranthus*, *Valeriana* ve *Valerianella* olmak üzere 3 cins yetişmektedir. Ayrıca ülkemizde 14 türden 3’ü endemik olarak yetişmektedir: *Valeriana bolcarica* Contandr & Quezel, *Valeriana oligantha* Boiss. Et Heldr., *Valeriana speluncaria* Boiss. (Doğan, 1998) *Valeriana officinalis* L. türü ise en çok bilineni ve kullanılanıdır (Bach ve ark., 2014). *V. officinalis* histeri, nevrasteni, sinir hastalıklarının tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bir bitkidir (Nandhini ve ark., 2018). *Valeriana* cinsi bitkiler, yapılarında flavonoit, seskiterpen, iridoit, alkaloit yapıdaki bileşikler taşımaktadır (Şen ve Mat, 2015). *Valeriana* türlerinin iridoitlerinin çoğu antispazmodik, yatıştırıcı, antimikobakteriyel, antiviral, sitotoksik ve anksiyolitik etkileri gibi biyolojik aktiviteleri açısından araştırılmıştır (Şen Utsukarçi ve ark., 2020). *V. officinalis* bitkisinin köklerinde bulunan, valepotriat adı verilen bir grup bileşik, iridoit bileşikler sınıfında tanımlanır. Bu grup bileşiklerin en önemlisi valtrat olup *V. officinalis* köklerinde %0.5-1 iken, *Valeriana alliariifolia* Adams köklerinde %2.5 kadardır (Baytop, 2021). Valepotriatların sitotoksik özellikleri ve DNA sentezini inhibe edici özellikleri bildirilmiştir (Şen Utsukarçi ve ark., 2019). *V. alliariifolia* ülkemizde en çok Kuzey Anadolu Bölgesi’ndeki dağlık alanlarda görülüp tüm Anadolu’da yayılış göstermektedir (Karamanoğlu ve Koyuncu, 1974). Doğu Anadolu’da (Türkiye) geleneksel tıpta, *V. alliariifolia* kök infüzyonları yatıştırıcı ve antispazmodik olarak kullanılmaktadır (Şen ve Mat, 2015). Ancak *V. alliariifolia* ile yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bitkinin köklerinden hazırlanan farklı polaritedeki ekstraktların antioksidan, sitotoksik ve insektisidal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada köklerin 5-O-kafeoilkinik asit, verbaskozit, 3,5-dikafeoilkinik asit, hesperidin ve metilkersetin rutinozit içerdiği sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (SK-KS/KS) analizleri ile belirlenmiştir (Şen Utsukarçi ve ark., 2019).

Bu çalışmada *V. alliariifolia* bitkisinin köklerinin *V. officinalis* ile benzer içeriğe sahip olması ve halk arasında bu cinse ait türlerin beyinle ilgili bozukluklarının ve çeşitli sinir rahatsızlıklarının tedavisi için kullanılması sebebiyle, hazırlanan %80’lik etanol ekstresinin SH-SY5Y nöroblastoma ve nöron benzeri PC-12 hücre hatlarındaki toksisitesi incelenmiştir. Ayrıca ekstrenin toplam fenol ve flavonoit miktarı ve antioksidan aktiviteleri spektrofotometrik yöntemlerle belirlenmiştir. Sonuç olarak; bitkinin *V. officinalis*’e alternatif olarak, halk arasındaki kullanımına istinaden nöroprotektif etkilerinin belirlenmesi, bitkiye ait aktivite çalışmalarının detaylandırılması açısından önem arz etmektedir.

MATERYAL VE METOT

Bitkisel Materyal

V. alliariifolia Vahl türü 2022 yılında tarafımızca Hatay/Antakya 'dan toplanmış, teşhisi Dr. Öğretim Üyesi Selen İLGÜN tarafından gerçekleştirilmiştir. Toplanan örnekler herbaryum numunesi (Sİ-177) haline getirilmiş ve Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde muhafaza edilmiştir.

Ekstrelerin Hazırlanması

Bitkinin toprak üstü kısımları ve kök kısmı ayrılmıştır. Kök kısmı temizlenip kurutulduktan sonra toz edilmiştir. Toz edilen kök kısmı, % 80'lik etanol ile maserasyon yöntemi kullanılarak üç gün boyunca ekstre edilmiştir (Malva ve ark.2004) Süzüntüler birleştirilerek 37 °C'de vakum altında çözücüsünden uzaklaştırılmıştır. Kalan kısım liyofilizatörde kurutulmuş ve toz haldeki ekstre elde edilmiştir.

Toplam Fenol ve Flavonoit Miktar Tayini

Hazırlanan ekstrenin toplam fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu yöntemi ile, gallik asite eş değer olarak (mg_{GA}/g_{ekstre}) hesaplanmıştır (Dorman ve ark. 2003). Ekstrenin toplam flavonoit miktarı ise, Zhishen ve ark. (1999)'nın kullandıkları yöntem ile belirlenmiş ve kateşin kalibrasyon eğrisi kullanılarak kateşine eşdeğer olarak (mg_{CA}/g_{ekstre}) hesaplanmıştır.

1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH•) ve 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6- sulfonik asit) (ABTS •+) Radikallerini Süpürücü Etki Tayini

Ekstrenin DPPH• süpürücü etkileri Gyamfi ve ark. (1999)'nın yöntemine göre yapılmıştır. 50 µL örnek, 450 µL Tris-HCl tamponu (50 mM, pH 7.4) ve 1 mL DPPH• çözeltisi ile karıştırılmıştır. Örnekler, ışık görmeyen bir ortamda, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir. 517 nm'de absorbansları kaydedilmiştir.

Ekstrenin ABTS•+ süpürücü etkisi Re ve ark. (1999)'nın belirttikleri metoda göre yapılmıştır. ABTS•+ (7 mM) ile K₂S₂O₈ (2.45 mM) ışık görmeyen bir ortamda (12-16 saat) bekletilerek hazırlanmış ve hazırlanan bu radikal çözeltisinin absorbansı 734 nm'de 0.700 ±0.021 olacak şekilde ayarlanmıştır. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ekstrelerden 10 µL ve radikal çözeltisinden 990 µL alınarak hazırlanan örneklerin absorbansı 734 nm'de okunmuştur. Reaksiyon kinetiği 30 dakika boyunca ölçülmüştür.

Her iki radikal süpürücü aktivite tayininde Butil hidroksianilin (BHA) standart olarak kullanılmıştır.

Hücre Canlılığının Tetrazolyum Tuzu (MTT) Kolorimetrik Gelişme İnhibisyonu Testi ile Belirlenmesi

PC-12 ve SH-SY5Y hücreleri, sırasıyla Roswell Park Memorial Institute (RPMI) ve Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (%10 Fetal Bovine Serum (FBS) ve %1 penisilin-streptomisin ile) ortamı kullanılarak 75 cm²'lik bir flasklara ekilmiştir. Daha sonra hücreler uygun yoğunluğa ulaşmak için inkübatörde (%5 CO₂ ile desteklenmiş bir atmosferde 37°C'de) büyütülmüştür. Hücreler, her kuyucukta 75x10² hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu mikropiçte ekilmiştir. Mikropiçlerde 24 saatlik inkübasyona bırakılan hücrelerin üstündeki besi boşaltılmış ve 3.25-1000 µg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanan ekstre plaklara uygulanmıştır. Etüvde yeniden inkübasyona bırakılan piçte, 24 saatin sonunda 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) solüsyonu hazırlanıp ilave edilmiştir. 3 saatlik inkübasyondan sonra plaktaki besi yeri boşaltılarak 100 µL Dimetil

Sülfoksit (DMSO) eklenmiştir. Plaklardaki hücreler ELISA cihazında (Bio-Rad, ABD) 570 nm dalga boyunda okunmuş ve absorbanlar kaydedilmiştir (İlgün ve Şeker Karatoprak, 2022).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 12 (Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapılmıştır. Varyansların analizi ANOVA prosedürüne göre, Ortalamalar arasındaki belirgin farklılıklar ise Tukey's pairwise ve Games-Howell testlerine göre $p < 0.05$ seviyesinde analiz edilmiştir. Varyans homojenliği analizi için Levene testi kullanılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

V. alliariifolia kök ekstresinin fenolik ve flavonoitçe zengin olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada ise *V. alliariifolia* kök etanol ekstresinin toplam fenolik içeriği 14 ± 0.002 mg_{GAE}/g_{ekstre} bulunmuş olup (Sen Utkusarci ve ark. 2020) farklılığın bitkinin toplandığı lokaliteden ve deneysel şartlardan oluşabileceği öngörülmüştür. *V. alliariifolia* kök ekstresinin toplam flavonoit içeriğini inceleyen başka bir çalışma olmamakla birlikte farklı *Valeriana* türleri ile yapılan çalışmalarda *Valeriana jatamansi* kök metanol ekstresinin toplam flavonoit içeriği 257.69 ± 9.8 QE/g kuru ağırlık bulunurken (Thusoo ve ark 2014), *V. officinalis* kök su ekstresinde 0.23 ± 0.05 rutin eşdeğeri olarak bulunmuştur (Chiavaroli ve ark. 2022).

Tablo 1. *V. alliariifolia* kök ekstresinin verimi, toplam fenol ve toplam flavonoit içeriği

Ekstre	Ekstre Verim	Toplam Fenol (mg GAE/g ekstre)	Toplam flavonoit (mg CA/g ekstre)
%80 EtOH	%15.73	210.42±2.58	78.55± 7.32

Veriler ortalama \pm sd (n=3) olarak ifade edilmiştir.

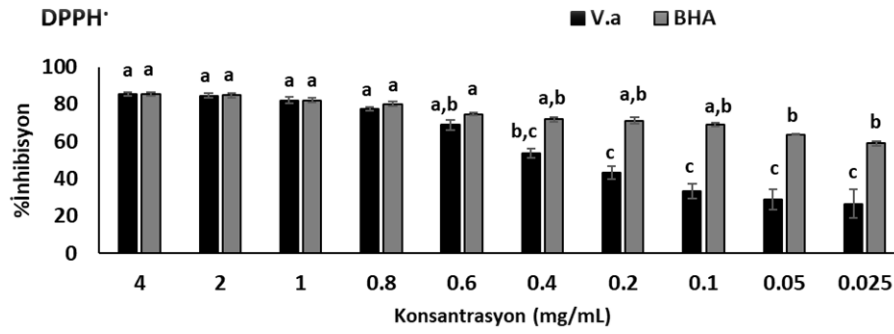
Ekstrenin DPPH radikalini süpürücü etkisi 0.2-4 mg/mL konsantrasyon aralığında BHA ile aynı anlamlılıkta ($p > 0.05$) bulunmuştur. 0.2 mg/mL konsantrasyonda ekstre radikalini %43.22 sini süpürürken BHA %71.21'ini süpürmüştür. 0.025-0.2 mg/mL konsantrasyon aralığında BHA ekstreya göre anlamlı radikal süpürücü aktivite sergilemiştir (Şekil 1) ($p < 0.05$). Ayrıca 0.6-0.8 mg/mL konsantrasyon aralığında ekstrelerin ve BHA'nın radikal süpürücü aktivitesi Tablo 2'de verilmiş ve karşılaştırılmıştır. Ekstrelerin özellikle 0.8mg/mL konsantrasyonda da istatistiksel olarak BHA ile benzer radikal süpürücü aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 2. *V. alliariifolia* kök ekstresinin verimi, antioksidan aktivitesi

Ekstre	Dpph % inhibisyon	Abts TEAC mmol/L Trolox
%80 EtOH	77.68±1.1 (0.8mg/mL) 68.94±2.85 (0.6 mg/mL)	2.47±0.029(0.8mg/mL) 2.38±0.021(0.6 mg/mL)
BHA (BUTİLHİDROKSİANİLİN)	81.161±1.31 (0.8mg/mL) 74.72±0.83 (0.6 mg/mL)	2.58±0.004(0.8mg/mL) 2.55±0.001(0.6 mg/mL)

Veriler ortalama \pm sd (n=3) olarak ifade edilmiştir.

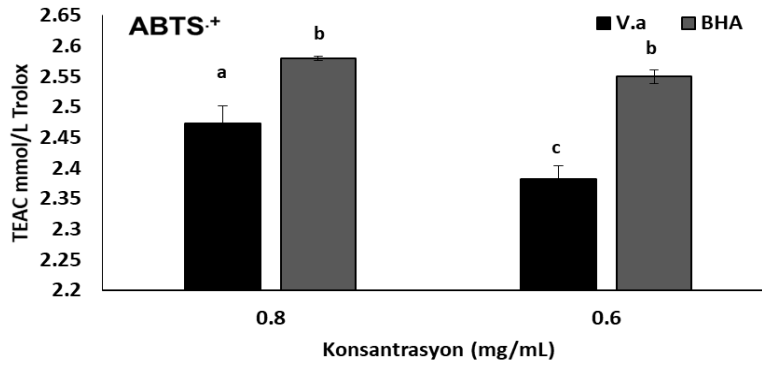
2019'da yapılan bir çalışmada *V. alliariifolia* kök etanol ekstresinin DPPH radikalini süpürücü IC₅₀ değeri 20 ± 1.0 µg/mL olarak bulunurken su ekstresinin IC₅₀ değeri ise 47.2 ± 0.7 µg/mL bulunmuştur (Sen-Utsukarci ve ark. 2019). Aynı çalışmada standart olarak kullanılan askorbik asitin ise 5 ± 0.8 µg/mL IC₅₀ değeri göz önüne alındığında ekstre ve standart arasındaki aktivite farkı çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçla uyumlu bulunmuştur. Farklı bir çalışmada ise *V. jatamansi* kök metanol ekstresinin IC₅₀ değeri 78 ± 2.9 µg/mL standart BHT'nin ise 28 ± 0.8 µg/mL olarak belirlenmiştir (Thusoo ve ark 2014). Yapılan radikal süpürücü deneylerde *Valeriana* cinsine dahil türlerin güçlü radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 1. *V. alliarifolia* kök ekstresinin ve BHA'nın DPPH radikali süpürücü etkisi

Ortalama \pm sd olarak verilen değerler \pm %95 güven aralığı içerisinde belirtilmiştir (n = 3), Tukey's pairwise testine göre belirlenen analizde (a-c) arası farklı harflerle belirtilmiş değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$)

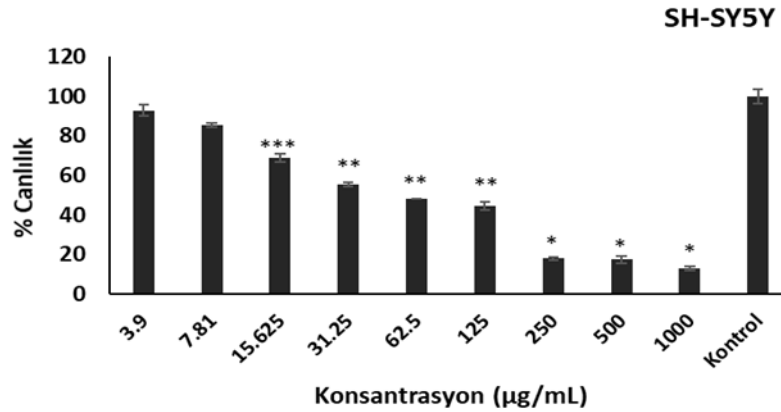
Diğer bir antioksidan aktivite belirleme yöntemi olan ABTS radikalini süpürücü aktivite yöntemi ile *V. alliarifolia* kök ekstresi ve BHA 0.6 ve 0.8 mg/mL konsantrasyonda çalışılmıştır (Tablo 2). Ekstrenin ABTS radikali süpürücü aktivitesinin konsantrasyona bağlı olarak arttığı belirlenmiştir (Şekil 2). Çalışılan her iki konsantrasyonda BHA'nın ekstreya göre daha güçlü aktivite sergilediği ve istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Yüksek konsantrasyonda ekstre 2.47 ± 0.02 TEAC mmol/L Trolox aktivite sergilerken BHA da aktivite 2.58 ± 0.004 TEAC mmol/L Trolox olarak bulunmuştur. *V. alliarifolia* kök etanol ekstresinin ABTS radikalini süpürücü IC₅₀ değeri 21.5 ± 0.1 μ g/mL olarak bulunurken su ekstresinin IC₅₀ değeri 54.72 ± 1.5 μ g/mL, askorbik asitin ise 4.4 ± 0.5 μ g/mL bulunmuştur (Sen-Utsukarci ve ark. 2019). Türe ait ekstrenin standartla benzer aktivite sergilemediği gözlenmiştir.



Şekil 2. *V. alliarifolia* kök ekstresinin ve BHA'nın ABTS radikali süpürücü etkisi

Ortalama \pm sd olarak verilen değerler \pm %95 güven aralığı içerisinde belirtilmiştir (n = 3), Tukey's pairwise testine göre belirlenen analizde (a-c) arası farklı harflerle belirtilmiş değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$)

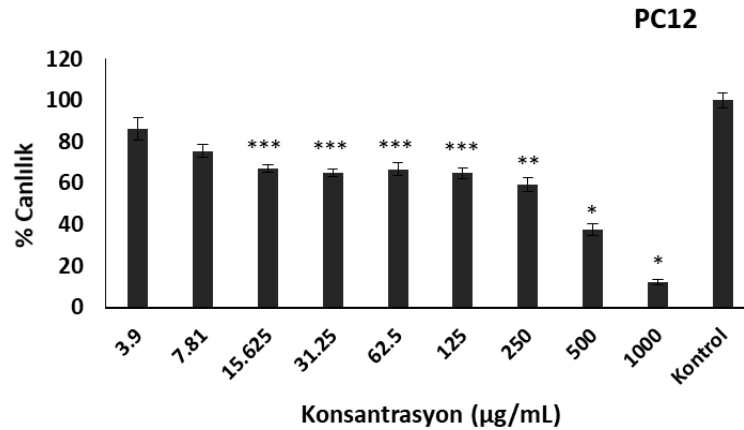
Ekstrelerin belirtilen hücre hatlarında sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. SH-SY5Y hücre hattında, 250-1000 μ g/mL konsantrasyon aralığında ekstre kontrole göre $p < 0.001$ anlamlılıkta toksisite sergilerken 62.5-125 μ g/mL konsantrasyon aralığında anlamlılık $p < 0.01$ olarak bulunmuştur. Canlılık 3.9-7.81 μ g/mL konsantrasyon aralığında kontrole göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Şekil 3).



Şekil 3. *V. alliarifolia* kök ekstresinin SH-SY5Y hücre hattındaki toksisitesi

Ortalama \pm sd olarak verilen değerler \pm %95 güven aralığı içerisinde belirtilmiştir (n = 3), Games-Howell testine göre belirlenen analizde * $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.05$ olarak ifade edilmiştir.

PC-12 hücre hattında ise ekstrenin canlılık üzerine etkisi 1000 $\mu\text{g/mL}$ 'de $p < 0.001$ anlamlılıkta iken, 15.625-125 $\mu\text{g/mL}$ konantrasyon aralığında anlamlılık $p < 0.05$ olarak bulunmuştur. Canlılık 3.9-7.81 $\mu\text{g/mL}$ konantrasyon aralığında kontrole göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Şekil 4).



Şekil 4. *V. alliarifolia* kök ekstresinin PC-12 hücre hattındaki toksisitesi

Ortalama \pm sd olarak verilen değerler \pm %95 güven aralığı içerisinde belirtilmiştir (n = 3), Games-Howell testine göre belirlenen analizde * $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.05$ olarak ifade edilmiştir.

Trle daha önce yapılan sitotoksikite çalışmaları kanser hücre hatları üzerine yapılmış olup IC_{50} değerleri Hep G2 (karaciğer kanseri) hücre hattında etanol ekstresi için $< 10 \mu\text{g/mL}$, su ekstresi için ise $> 200 \mu\text{g/mL}$ bulunmuştur (Sen-Utsukarci.ve ark. 2019). 2022'de yapılan bir çalışmada ise *V. alliarifolia* kök ekstresinden 14 sekonder metabolitin izole edildiği, test edilen bileşikler arasında, özellikle glikozidik olmayan ester iridoitlerin A549 (akciğer kanser hücre hattı), MCF-7 (meme kanseri hücre hattı), HGC-27 (mide kanseri) ve PC-3 (prostat kanseri) hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksik biyoaktivite sergilediği bildirilmiştir. Çalışmada etanol ekstresinin kanser hücre hatlarında IC_{50} değeri 12-30.7 $\mu\text{g/mL}$ aralığında değişirken, sağlıklı HUVEC (insan göbek damarı endotel hücreleri) hücre hattında IC_{50} değeri $39.1 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ bulunmuştur (Erdoğan ve ark. 2022). Çalışmamızda ise IC_{50} değeri SH-SY5Y hücre hattında $55.53 \pm 5.87 \mu\text{g/mL}$, PC-12 hücre hattında $369.68 \pm 2.61 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Ekstrenin PC-12 hücre hattına daha az toksik olduğu belirlenmiştir.

SONUÇ

Türkiye'de yetişen *V. alliarifolia* için bir ön çalışma niteliğinde olan bu araştırma, elde edilen sonuçlarla birlikte nöroprotektif etkilerinin belirlenmesi açısından gelecek çalışmalara yol göstermesi açısından önemlidir. Sonuçlara göre *V. alliarifolia* ekstresi pozitif kontrole göre yüksek bir antioksidan etki göstermese de konsantrasyona bağlı olarak orta derecede aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ekstrenin özellikle azalan konsantrasyonlarda SH-SY5Y ve PC-12 hücreleri üzerinde toksik etki göstermediği ve PC-12 hücre hattında daha düşük toksisiteye sahip olduğu gözlenmiştir. Tütün geleneksel kullanımını da göz önüne alındığında çalışmaların yetersiz olduğu ve potansiyel aktivitelerin ortaya çıkarılmasının önem taşıdığı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları, aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Bach, H.G., Varela, B.G., Fortunato, R.H., Wagner, M.L. (2014). Pharmacobotany of two *Valeriana* species (Valerianaceae) of Argentinian patagonia known as “Ñancolahuen”. *Latin American Journal of Pharmacy*, 33 (6), 891-896.
- Baytop, T. (1984). Türkiyede bitkiler ile tedavi (geçmişte ve bugün) (No. 3255). İstanbul Üniversitesi.
- Bach, H.G., Varela, B.G., Fortunato, R.H., Wagner, M.L. (2014). Pharmacobotany of two *Valeriana* species (Valerianaceae) of Argentinian patagonia known as “Ñancolahuen”. *Latin American Journal of Pharmacy*, 33 (6), 891-896.
- Baytop, T. (1984). Türkiyede bitkiler ile tedavi (geçmişte ve bugün) (No. 3255). İstanbul Üniversitesi.
- Chiavaroli, A., Di Simone, S.C., Acquaviva, A., Nilofar, Libero, M.L., Brunetti, L., Recinella, L., Leone, S., Orlando, G., Zengin, G., Mazzone, A., Menghini, L., Ferrante, C. (2022). Neuromodulatory and protective effects induced by the association of herbal extracts from *Valeriana officinalis*, *Ziziphus jujuba*, and *Humulus lupulus* with melatonin: an innovative formulation for counteracting sleep disorders. *Processes*, 10(8),1609.
- Chiavaroli, A., Di Simone, S.C., Acquaviva, A., Nilofar, Libero, M.L., Brunetti, L., Recinella, L., Leone, S., Orlando, G., Zengin, G., Mazzone, A., Menghini, L., Ferrante, C. (2022). Neuromodulatory and protective effects induced by the association of herbal extracts from *Valeriana officinalis*, *Ziziphus jujuba*, and *Humulus lupulus* with melatonin: an innovative formulation for counteracting sleep disorders. *Processes*, 10(8),1609.
- Doğan, N. Y., ve Koyuncu, M. T. D. Türkiye'de yetişen *Valeriana alliarifolia* Adams üzerinde çalışmalar (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı).
- Dorman, H. D., Koşar, M., Kahlos, K., Holm, Y., Hiltunen, R. (2003). Antioxidant properties and composition of aqueous extracts from *Mentha* species, hybrids, varieties, and cultivars. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(16), 4563-4569
- Erdoğan, M., Aru, B., Taygun, U.C., Şimşek, C., Yeşilada, E., Yanıkkaya-Demirel, G., Kırmızıbekmez, H. (2022). Activity-guided isolation of cytotoxic non-glycosidic ester iridoids from *Valeriana alliarifolia* Adams and unravelling their cell death mechanisms. *Chemistry & Biodiversity*, 19(10), e202200659.
- Gali-Muhtasib, H., Hmadi, R., Kareh, M., Tohme, R., Darwiche, N. (2015). Cell death mechanisms of plant-derived anticancer drugs: Beyond apoptosis. *Apoptosis*, 20, 1531–1562.
- Greenwell, M., Rahman, P.K.S.M., (2015). Medicinal plants: Their use in anticancer treatment, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(10), 4103–4112.

- Gyamfi, M.A., Yonamine, M., Aniya, Y. (1999). Free-radical scavenging action of medicinal herbs from Ghana: *Thonningia sanguinea* on experimentally induced liver injuries. *General Pharmacology*, 32(6),661–667.
- İlgün, S., Şeker Karatoprak, G. (2022). Evaluation of toxic effects of *Dictamnus albus* L. extracts on PC-12 and SHSY-5Y cell lines and investigation of antioxidant activity. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 25 (2), 316-325.
- Karamanoğlu, K., Koyuncu, M. (1974). The systematic researches on *Valeriana* species in Turkey. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 4(1),152-154.
- Malva, J. O., Santos, S., & Macedo, T. (2004). Neuroprotective properties of *Valeriana officinalis* extracts. *Neurotoxicity research*, 6, 131-140.
- Nandhini, S., Narayanan, K.B., Ilango, K. (2018). *Valeriana officinalis*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), 36-41.
- Novara, L. (2008). *Valerianaceae*. *Aportes Botánicos de Salta-Serie Flora*, 8(8), 1-22.
- Rajeswara Rao, B. R., Singh, K., Sastry, K. P., Singh, C. P., Kothari, S. K., Rajput, D. K., & Bhattacharya, A. K. (2007). Cultivation technology for economically important medicinal plants. *Advances in Medicinal Plants*, 1st ed.; Reddy, KJ, Bahadur, B., Bhadraiah, B., Rao, MLN, Eds.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorisation assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26,1231–1237.
- Seca, A.M.L., Pinto, D.C.G.A. (2018). Plant secondary metabolites as anticancer agents: Successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 263.
- Şen Utsukarçi, B., Cimsit, M., Taşkın, T., Gürdal, B., Bacı, O., Bilgin, S. (2020). A pharmacognostical comparative investigation on *Valeriana alliariifolia* Adams. *International Journal of Secondary Metabolite*, 7(3),160-173.
- Şen, B., Mat, A. (2015). Chemical and medicinal evaluations of the *Valeriana* species in Turkey. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 45(2), 267-276.
- Sen-Utsukarci, B., Taskin, T., Goger, F., Tabanca, N., Estep, A.S., Kessler, S.M., Akbal-Dagistan, O., Bardakci, H., Kurkcuoglu, M., Becnel, J., Kiemer, A., Mat, A. (2019). Chemical composition and antioxidant, cytotoxic, and insecticidal potential of *Valeriana alliariifolia* in Turkey. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 70(3),207-218.
- Teoh, E. S. (2016). *Medicinal orchids of Asia* (Vol. 16, No. 4). Cham: Springer.
- Thusoo, S., Gupta, S., Sudan, R., Kour, J., Bhagat, S., Hussain, R., & Bhagat, M. (2014). Antioxidant activity of essential oil and extracts of *Valeriana jatamansi* roots. *BioMed Research International*, 2014(1), 614187.
- VI, S. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology*, 299, 152-178.
- Zhishen, J., Mengcheng, T., Jianming, W. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64, 555–559
- Doğan, N. Y., ve Koyuncu, M. T. D. Türkiye'de yetişen *Valeriana alliariifolia* Adams üzerinde çalışmalar (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı).
- Dorman, H. D., Koşar, M., Kahlos, K., Holm, Y., Hiltunen, R. (2003). Antioxidant properties and composition of aqueous extracts from *Mentha* species, hybrids, varieties, and cultivars. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(16), 4563-4569
- Erdoğan, M., Aru, B., Taygun, U.C., Şimşek, C., Yeşilada, E., Yanikkaya-Demirel, G., Kırmızıbekmez, H. (2022). Activity-guided isolation of cytotoxic non-glycosidic ester iridoids from *Valeriana alliariifolia* Adams and unravelling their cell death mechanisms. *Chemistry & Biodiversity*, 19(10), e202200659.
- Gali-Muhtasib, H., Hmadi, R., Kareh, M., Tohme, R., Darwiche, N. (2015). Cell death mechanisms of plant-derived anticancer drugs: Beyond apoptosis. *Apoptosis*, 20, 1531–1562.
- Greenwell, M., Rahman, P.K.S.M., (2015). Medicinal plants: Their use in anticancer treatment, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(10), 4103–4112.

- Gyamfi, M.A., Yonamine, M., Aniya, Y. (1999). Free-radical scavenging action of medicinal herbs from Ghana: *Thonningia sanguinea* on experimentally induced liver injuries. *General Pharmacology*, 32(6),661–667.
- İlgün, S., Şeker Karatoprak, G. (2022). Evaluation of toxic effects of *Dictamnus albus* L. extracts on PC-12 and SHSY-5Y cell lines and investigation of antioxidant activity. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 25 (2), 316-325.
- Karamanoğlu, K., Koyuncu, M. (1974). The systematic researches on *Valeriana* species in Turkey. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 4(1),152-154.
- Nandhini, S., Narayanan, K.B., Ilango, K. (2018). *Valeriana officinalis*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), 36-41.
- Novara, L. (2008). Valerianaceae. Aportes Botánicos de Salta-Serie Flora, 8(8), 1-22.
- Rajeswara Rao, B. R., Singh, K., Sastry, K. P., Singh, C. P., Kothari, S. K., Rajput, D. K., & Bhattacharya, A. K. (2007). Cultivation technology for economically important medicinal plants. *Advances in Medicinal Plants*, 1st ed.; Reddy, KJ, Bahadur, B., Bhadraiah, B., Rao, MLN, Eds.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorisation assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26,1231–1237.
- Seca, A.M.L., Pinto, D.C.G.A. (2018). Plant secondary metabolites as anticancer agents: Successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 263.
- Şen Utsukarçi, B., Cimsit, M., Taşkın, T., Gürdal, B., Bacı, O., Bilgin, S. (2020). A pharmacognostical comparative investigation on *Valeriana alliariifolia* Adams. *International Journal of Secondary Metabolite*, 7(3),160-173.
- Şen, B., Mat, A. (2015). Chemical and medicinal evaluations of the *Valeriana* species in Turkey. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 45(2), 267-276.
- Sen-Utsukarci, B., Taskin, T., Goger, F., Tabanca, N., Estep, A.S., Kessler, S.M., Akbal-Dagistan, O., Bardakci, H., Kurkcuoglu, M., Becnel, J., Kiemer, A., Mat, A. (2019). Chemical composition and antioxidant, cytotoxic, and insecticidal potential of *Valeriana alliariifolia* in Turkey. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 70(3),207-218.
- Teoh, E. S. (2016). Medicinal orchids of Asia (Vol. 16, No. 4). Cham: Springer.
- Thusoo, S., Gupta, S., Sudan, R., Kour, J., Bhagat, S., Hussain, R., & Bhagat, M. (2014). Antioxidant activity of essential oil and extracts of *Valeriana jatamansi* roots. *BioMed Research International*, 2014(1), 614187.
- VI, S. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology*, 299, 152-178.
- Zhishen, J., Mengcheng, T., Jianming, W. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64, 555–559