

## Pikan Cevizi (*Carya illinoensis*) Kabuğunun Antikanser Aktivitesinin İncelenmesi

### Investigation of Anticancer Activity of Pecan Shell (*Carya illinoensis*)

Feridun AKKAFA<sup>1</sup> , Zeynep HAYIRLI<sup>1</sup> , Ebru TEMİZ<sup>2</sup> , İsmail KOYUNCU<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Tanıtım ve Pazarlama Programı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

#### Öz.

**Amaç:** Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan ve her geçen yıl daha da yaygınlaşan hastalıkların başında gelir. Mevcut tedavi yöntemlerinin yetersizliği, seçici etkiye sahip ve nispeten daha az yan etkili yeni yöntem arayışı her geçen gün artmıştır. Son yıllarda kanser tedavi yöntemlerinden biri olarak yaygınlaşan fitoterapi, en dikkat çekici aday ve hızla gelişen bir alan oluşturmıştır. Bu çalışmada fitoterapi yönteminden yola çıkarak, pican cevzinin (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğunun antikanser aktivitesi araştırılmıştır.

**Materyal ve metod:** Pican cevizi yeşil kabuğunun çeşitli kanser hücre hatları üzerindeki antikanser aktivitesi hücre kültürü yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Bu kapsamda PC-3, DU-145, PNT1-A, HT-29, HCT-116 ve HUVEC hücre hatları, pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktı ile tedavi edilerek sitotoksik değeri belirlenmiştir. Belirlenen doz ve hücreler kullanılarak Annexin V/PI boyaması ile apoptotik hücre yüzdesi ve PI boyaması ile ise hücre döngüsü üzerine etkileri araştırılmıştır.

**Bulgular:** Elde edilen deney sonuçlarına göre pican cevizi yeşil-dış kabuk hekzan ekstraktı seçici etki göstererek en yüksek sitotoksik etkiyi prostat kanseri hücre hattı olan PC-3 üzerine gösterdiği tespit edilmiştir (IC<sub>50</sub>: 40.32µg/ml). Belirlenen IC<sub>50</sub>'unda apoptotik hücre yüzdesi %94 ve G0/G1 fazında tutulan hücre miktarı ise %59.2 olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda PC-3 hücrelerin, hücre bölünmesini yavaşlattığı ve hücrelerde apoptozisi tetiklediği tespit edildi. Bu sonuçlara göre, farmakolojik alanda pican cevizi yeşil-dış kabuğunun kanser tedavisinde kullanılabilecek alternatif bir bitki adayı olduğu ve bu alanda yapılacak çalışmalara yol gösterici olacağı görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pican Cevizi, *Carya illinoensis*, Antikanser, Apoptozis, Hücre Döngüsü

#### Abstract

**Background:** Cancer is one of the diseases that developed by uncontrolled proliferation of cells and become more common every year. The inadequacy of existing treatment methods, the need for new methods with lesser side effects have increased. Phytotherapy, which has become widespread as one of the cancer treatment methods in recent years, has created the most remarkable candidate and a rapidly developing field. In this study, based on the phytotherapy method, the anticancer activity of the green outer bark of the pican nut (*Carya illinoensis*) was investigated.

**Materials and Methods:** The anticancer activity of pican nut green bark on various cancer cell lines was tested using the cell culture method. In this context, the cytotoxic value of the green-shell hexane extract of pican nut was tested on PC-3, DU-145, PNT1-A, HT-29, HCT-116 and HUVEC cell lines. The percentage of apoptotic cells was investigated with Annexin V/PI staining and cell cycle with PI staining.

**Results:** According to the experimental results, it was determined that pican nut green-outer shell hexane extract showed highest cytotoxic effect on PC-3, which is the prostate cancer cell line (IC<sub>50</sub>: 40.32µg/ml). The percentage of apoptotic cells was found to be 94% and the of cells retained in the G0/G1 phase was 59.2%.

**Conclusions:** As a result of this study, it was determined that PC-3 cells suppressed cell division and triggered apoptosis in cells. Based on these results, it is predicted that the green-outer shell of pican nut is an alternative plant candidate that can be used in the treatment of cancer in the pharmacological field and will guide the studies to be done in this field.

**Keywords:** Pecan Nut, *Carya illinoensis*, Anticancer, Apoptosis, Cell Cycle

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Feridun AKKAFA**

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Osmanbey kampüsü,  
Şanlıurfa-Mardin Karayolu Üzeri 18.Km  
Şanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: aferidun@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 08.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 17.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1084529

## Giriş

Kanser günümüzde en sık rastlanan hastalıklar arasındadır. Kanser bu ölçüde yaygınlaşması bu hastalığın teşhisi ve tedavisi için yapılan çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur (1). Ancak kanser hücrelerinin normal hücrelerden farklı olarak proliferasyon hızının yüksek olması, yoğunluğa bağlı inhibisyon olmaması, telomeraz aktivitesinin yüksek olması, invazyon ve metastaz özelliğinden dolayı vücudun diğer yerlerine yayılabilmesi gibi özelliklere sahip olması kanserle mücadeleyi güçlendirmiştir (2-5). Kanser tedavisinden en sık kullanılan tedavi yöntemi kemoterapi ve radyoterapidir. Bu tedavi yöntemleri hastalıkla mücadelede tam anlamıyla çözüm olamamasının yanı sıra normal sağlıklı hücreleri zarar vermesi en büyük dezavantajdır (6, 7). Bu yöntemlerdeki dezavantajları ortadan kaldırarak ve daha etkin tedavi yöntemleri keşfetmek için alternatifler aranmaya başlanmıştır. Normal hücrelere zarar vermezken kanserli hücreleri öldürmesi amacıyla doğada bulunan bitkisel ürünlere yönelim artmıştır. Bu yöntem de fitoterapi olarak adlandırılmaktadır (8, 9). Bu yöntemde bitkilerin sahip olduğu içeriklerine göre spesifik kanserler üzerinde etki gösterebilme kapasitesini araştıran çalışmalar son yıllarda literatürde geniş yer kaplamaktadır (10-13).

Pican cevizi (*Carya illinoensis*), anavatanı Kuzey Amerika kıtası olan Brezilya'da 'Nogueira-pec' olarak bilinen *Carya* cinsi, güney ve güney doğu bölgelerinde yetiştirilen Juglandales takımının Juglandaceae familyasından *Carya* cinsine bağlı illinoensis türü olan, sert kabuklu bir meyvedir (14). Pican cevizi dış kabuğu ile yürütülen bazı çalışmalarda yüksek lif ve polifenol bileşikler yönünden zengin ve bunun yanı sıra antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (15). Sahip olduğu bu özelliklerinden dolayı başta kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere, diyabet, obezite, osteoporoz gibi hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin olduğu öngörülmektedir (16-21). Bu çalışmada da pican cevizi yeşil-dış kabuğunun anti-kanser aktivitesi araştırılmıştır. Farklı çözücülerde hazırlanan bitki ekstraktları farklı kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi test edilerek apoptotik hücre yüzdesi ve hücre döngüsü evrelerindeki hücre birikimi ileri moleküler teknikler kullanılarak test edilmiştir.

## Materyal ve Metod

### Hücre Kültürü

Çalışmada ATCC (American Type Culture Collection)'den temin edilip, sıvı azotta stokladığımız kanser ve normal hücre hatları kullanıldı. HT-29, HCT-116 (kolorektal kanseri hücresi), HUVEC (insan endotel normal hücresi), DU-145, PC-3 (prostat kanseri hücresi), PNT1-A (prostat normal hücresi) %10 FBS (Fetal Bovine Serum-Sigma-Aldrich, ABD), 100 µg/mL streptomisin/100IU/mL penisilin (Sigma-Aldrich, ABD) eklenmiş DMEM: F-12 (Sigma-Aldrich, ABD) /RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, ABD) besiyerinde nemli atmosferde, %5 CO<sub>2</sub>, %95 hava içeren inkübatörde 37 °C'de kültüre edildi.

### Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak olan Pikan cevizi bitkisinin yeşil-dış kabuk örtüsü kısımları 40°C etüvde kurutulularak toz haline getirildi. Toz halindeki bitkiden 500 gr alındı (1:1) ve hekzan: methanol: su içerisinde 40°C'de bir gece inkübe edildi. Ultrasonik ile 15 dk homojenize edilerek filtre kağıdında süzülde. 40°C'de evaporatör yardımıyla alkol çözeltileri uçurulup, ham metanol ekstraktı elde edildi. Ham metanol ekstraktı hekzan ile yıkanarak yağlar ekstraktan uzaklaştırıldı. Hekzan içeren porsiyonlar da evaporatör ile alkol çözeltileri uzaklaştırılarak kurutuldu ve hekzan ekstraktı elde edildi.

### Hücre Canlılığı Testi

MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) (Sigma-Aldrich, ABD) hücre proliferasyon ve sitotoksikite kiti kullanılarak pican cevizi yeşil-dış kabuğu ekstraktlarının sitotoksik etkileri incelendi. Hücreler, 75 cm<sup>3</sup> flasklara ekilip, %80-90 oranında dolunca tripsin enzimi yardımıyla kaldırılarak 96 kuyucuklu steril plaklara ekildi (1x10<sup>4</sup> hücre/kuyucuk) 24 saatlik süre ardından besiyerleri uzaklaştırılıp ve her bir ekstrakt için 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200µg/mL olacak şekilde uygulandı ve 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve MTT solüsyonu (5mg/mL) eklenerek yaklaşık 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plaklardaki besiyeri uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa 100 µl DMSO eklenerek spektrofotometrede 470 nm'de absorbans ölçümü alındı (Thermo Scientific Multiskan GO, ABD).

### Annexin V/PI İkilili Boyaması

Hücrelerdeki apoptotik hücre yüzdesini belirlemek için Annexin V ve PI boyası içeren kit, üretici firmanın (BD Biosciences, New Jersey, ABD) tavsiyeleri doğrultusunda uygulandı ve her örnek üç tekrar olarak çalışıldı. BD FACS Via (BD Biosciences, New Jersey, ABD) flow sitometri cihazında okutulularak analiz edildi.

### Hücre Döngüsü Analizi

Hücre döngüsü evrelerini belirlemek için BD Cycletest™ Plus DNA Reagent kiti (BD Biosciences, New Jersey, ABD) üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda uygulandı ve her örnek üç tekrar olarak çalışıldı. BD FACS Via (BD Biosciences, New Jersey, ABD) flow sitometri cihazında okutulularak analiz edildi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmalar tamamlandıktan sonra; öncelikle veriler değerlendirildi. Daha sonra verilerin normal dağılımlı olup olmadıklarına bakılıp, duruma göre tek yönlü varyans analizi yapıldı. Grupların karşılaştırmalarında; verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığını tespit etmek için Shapiro-Wilk tanıtıcı testi kullanıldı. Shapiro-Wilk testi sonucunda gruplarda normal dağılım çıktığında anlamlı fark testi için Student t-test, normal dağılım çıkmadığında ise anlamlı fark testi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için

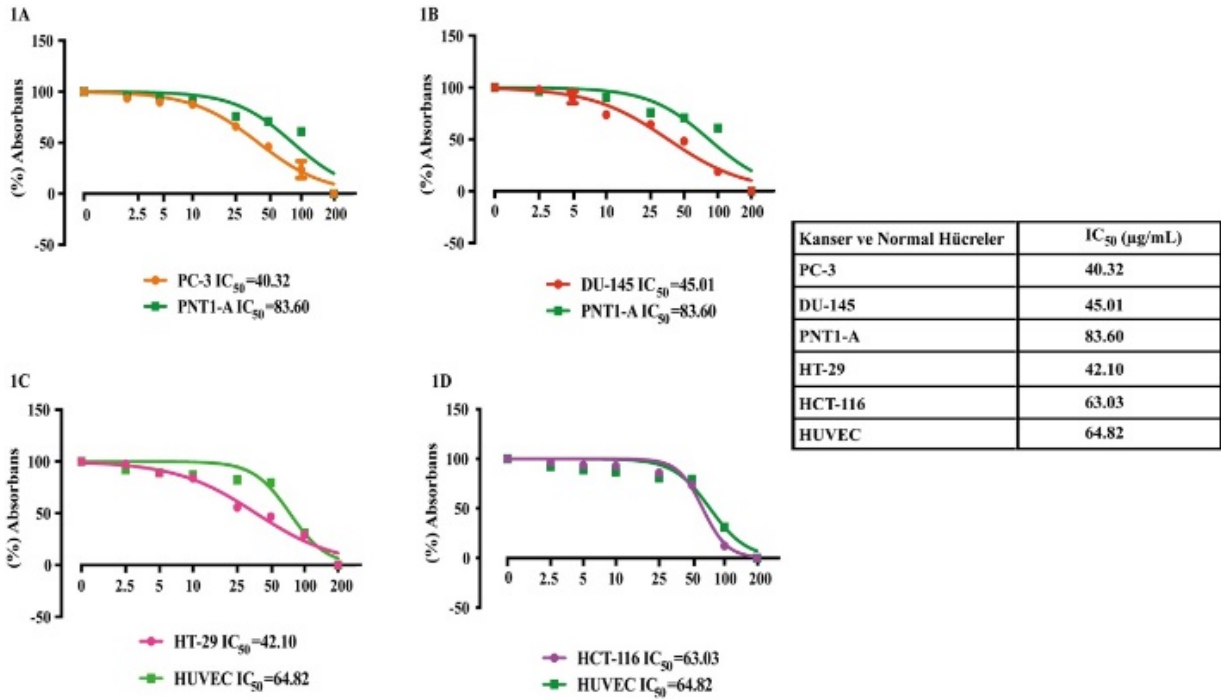
SPSS 25(SPSS, Inc, Chicago, IL) ve GraphPad prism 9 (GraphPad Software, Inc, San Diego, ABD) kullanıldı.

## Bulgular

### Pican Cevizi-Dış Kabuğunun Hekzan Ekstraktı Prostat Kanseri Hücrelerinin Proliferasyonunun Yavaşlattı

Pican cevizi yeşil-dış kabuğu ile hazırlanan ekstraktların, kanser (PC-3, DU-145, HT-29 ve HCT-116) ve normal (PNT1 -A ve HUVEC) hücre hatlarında 24 saat 0-200 µg/mL dozlarında 3 (metanol, su ve hekzan) farklı çözücü ile muamele edilerek IC<sub>50</sub> değerleri hesaplandı. Kanser hücrelerinden en düşük ve normal hücrelerden en yüksek IC<sub>50</sub> değerine sahip ekstrakt

ve hücre tespit edildi. Hekzan çözücüsü ile hazırlanan ekstraktın diğerlerine oranla daha etkili olduğu bulundu. Bu etki, PC-3 hücresinde IC<sub>50</sub> 40.32µg/mL; DU-145 hücresinde IC<sub>50</sub> 45.01 µg/mL ve PNT1-A hücresinde ise IC<sub>50</sub> 83.60 µg/mL olarak hesaplandı (Şekil 1A-B). Aynı ekstraktın kolon kanseri HT-29 (IC<sub>50</sub> 42.10 µg/mL) ve HCT-116 (IC<sub>50</sub> 63.03 µg/mL) hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi normal hücreye (HUVEC: IC<sub>50</sub> 64.82 µg/mL) kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 1C-D). Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun hekzan ekstraktı prostat kanseri (PC-3) üzerinde seçici etki göstererek hücre proliferasyonunu yavaşlattığı bulundu.



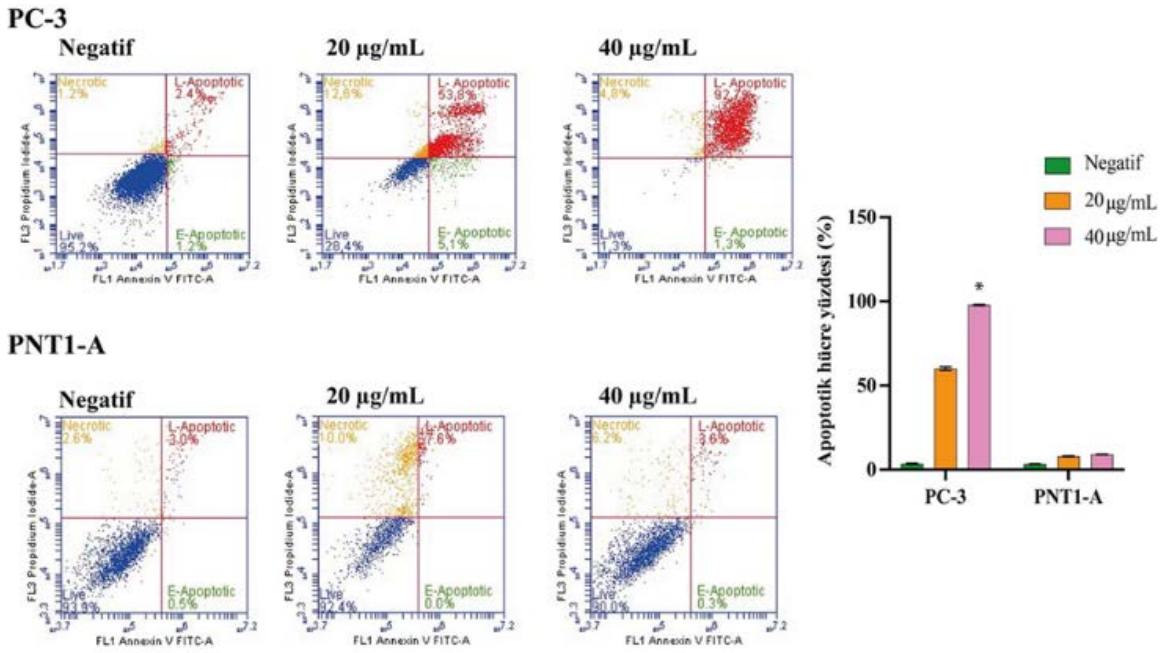
**Şekil 1.** Pican cevizi (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının kanser (PC-3, DU-145, HT-29, HCT-116) ve normal (PNT1-A, HUVEC) hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Tüm veriler, üç bağımsız deneyden elde edilen ortalama ± SD olarak ifade edilir. IC<sub>50</sub> değeri GraphPad Prism 9 programı kullanılarak hesaplandı.

### Pican Cevizi Yeşil-Dış Kabuğunun Hekzan Ekstraktı PC-3 Hücrelerinde Apoptozisi Tetikledi

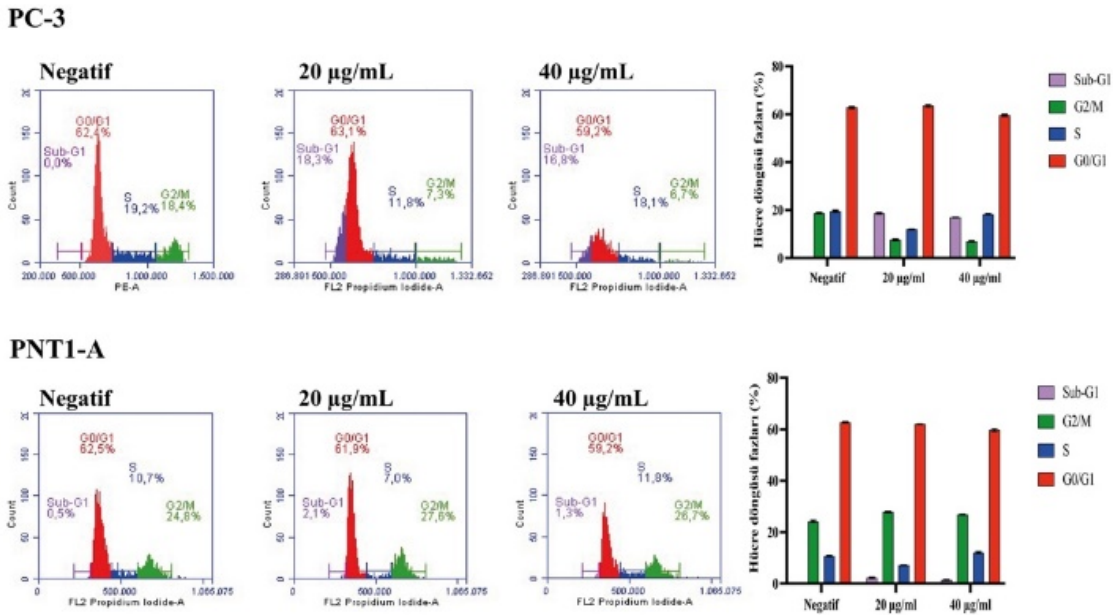
Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun hekzan ekstraktının IC<sub>50</sub> değerlerine göre 20 ve 40 µg/mL olacak şekilde PC-3 ve PNT1-A hücreleri 24 saat inkübe edildi ve sonrasında apoptotik hücre ölüm oranını tespit etmek için Annexin V/PI ikili boyama yöntemi yapıldı. Şekil 2'de görüldüğü gibi PC-3 hücresinde apoptotik hücre yüzdesi 20 µg/mL dozunda %58.9; 40 µg/mL dozunda ise %94.0 olduğu ve doz artışına bağlı olarak hücre ölümünün arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (\*p<0.05). Bunun yanısıra artan dozlar (20 ve 40 µg/ml)'da PNT1-A hücresinde apoptotik hücre yüzdesi sırasıyla %7.6 ve %8.9 bulundu. Pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktı prostat kanseri hücrelerinde seçici etki gösterdiği ve hücrelerin apoptozise gitmesine teşvik ettiği tespit edildi.

### Pican Cevizi-Dış Kabuğunun Hekzan Ekstraktı PC-3 Hücrelerinin Bölünmesini Yavaşlattı

Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun hekzan ekstraktının IC<sub>50</sub> değerlerine göre 20 ve 40 µg/mL olacak şekilde PC-3 ve PNT1-A hücreleri 24 saat inkübe edildikten sonra hücre bölünmesi evrelerindeki hücre oranını tespit etmek için PI boyaması yapıldı. Şekil 3'de görüldüğü gibi PC-3 hücresinde 20 µg/mL dozunda Sub-G1'de %18.3, G0/G1 fazında %63.1, S fazında % 11.8 ve G2/M fazında % 7.3; 40 µg/mL dozunda ise Sub-G1'de % 16.8, G0/G1 fazında %59.2, S fazında % 18.1 ve G2/M fazında % 6.7 olduğu tespit edildi. Bunun yanısıra PNT1-A hücresinde ise 20 µg/mL dozunda Sub-G1'de %2.1, G0/G1 fazında %61.9, S fazında % 7 ve G2/M fazında % 27.6; 40 µg/mL dozunda ise Sub-G1'de % 1.3, G0/G1 fazında %59.2, S fazında % 11.8 ve G2/M fazında % 26.7 olarak belirlendi. Pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktı prostat kanseri hücrelerinde seçici etki gösterdiği ve hücre bölünmesini yavaşlattığı tespit edildi.



**Şekil 2.** Pican cevizi (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının PC-3 ve PNT1-A hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerinin değerlendirilmesi. Veriler ortalama  $\pm$  SD (n=3) olarak gösterildi. \*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.



**Şekil 3.** Pican cevizi (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının PC-3 ve PNT1-A hücreleri üzerindeki hücre döngüsü üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. Veriler ortalama  $\pm$  SD (n=3) olarak gösterildi.

## Tartışma

Son yıllarda kanser hastalarının oranındaki hızlı artış araştırmacıları yeni tedavi yöntemi bulmaya yönlendirmiştir. Bu yöntemlerde, mevcut kullanılan ilaçlardaki zararlı kimyasal etkiyi düşürebilmek adına doğal yollarla elde edilebilen ürünlere ilgi artmıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle immün sistemini güçlendirecek yönde anti-mikrobiyal ve antioksidan içeriği yüksek olan bitkiler dikkat çekmiştir. Ancak bu bit-

kilerin etkin dozlarının belirlenebilmesi ve doğru şekilde tedavi amaçlı kullanılabilmesi için detaylı bir incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yeni perspektif fitoterapi adıyla karşımıza çıkmaktadır. Bitkilerin, insan sağlığında ve sağlık sorunlarının çözümünde üstlendiği önemli rol ve buna ilişkin uygulamalar, çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Önceleri, gözlem ve deneme-yanılma yöntemleriyle edinilmiş çeşitli alış-

kanlıklar şeklinde gelişen geleneksel özellikteki bazı uygulamalar, zaman içinde bilim alanına da uyarlanmıştır. Söğüt ağacı kabuğunun veya yapraklarının, tedavide ilaç olarak kullanıldığı, Eski Mısır, Sümer, Hitit yazıtlarında kaydedilmiştir. Yıllar sonra bu veri, bilimsel olarak kanıtlanmıştır; bu bilgilerden hareketle, çağımızda dünyanın en çok kullanılan ilacı olan "Aspirin" elde edilmiştir (22). Günümüzde, ilaçla tedavinin ve ilaçların kökenini oluşturan bitkilerin doğrudan ya da dolaylı biçimlerde kullanımı, bilimsel bir uğraş olarak 'Farmakognozi' bilimi kapsamında ele alınmaktadır. Bitkilerle ilgili kimyasal maddelerin, vücuttaki tedavi edici özellikleri ise 'Farmakoloji' biliminin kapsamına girer (8). Son yıllarda ise farmakolojik alandaki büyük gelişmelerle birlikte bu bitkisel ürünler tıp dünyasının önemli bir kısmını oluşturmaya başlamıştır. Yapılan araştırmalar sonucu anti-kanser etkisi olduğu tespit edilen bitkiler, kanser tedavisinde kullanılmak üzere ilaç üretiminde yer almıştır (10). Bitkisel ürünlerin ve onların türevlerinin vücudun immün sistemiyle uyumlu olması ve etkin değer bulunduğunda sağlıklı hücrelere zarar vermeden, vücudun direncini arttırmasına yardımcı olması, onların tedavilerde tercih edilmelerinin başlıca sebeplerindedir (23). Bitki popülasyon üyelerinin besin içerikleri birbirinden farklıdır. Bu nedenle çalışılacak bitkinin besin içeriği hakkında bilgi sahibi olmak çalışmanın yönünün belirlenmesinde ve sonucunun öngörülmesinde etkili olabilir. Sarımsak bitkisi, anti-mikrobiyal özelliğe sahipken, birçok farklı kültürel kökenleri olan çeşitli bitkiler farklı uygulamalardan geçirilerek, hekimler tarafından birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (24, 25). Pican cevizi kabuğuyla daha önce Prado ve ark. tarafından yapılan çalışmada, pican cevizinin kabuğundan elde edilen sulu ekstraktın (*Carya illinoensis*), Balb-c farelerinde meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 ve Ehrlich asit tümörü üzerindeki aktivitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada, DNA parçalanması, hücre döngüsü durması ve apoptozisin tetiklenmesi ile anti-tümör aktivite gösterdiği bulunmuştur (26). Yapmış olduğumuz bu çalışmada ise prostat ve kolon kanseri ve normal hücre hatlarında pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının özellikle prostat kanser hücrelerinde seçici sitotoksik etki gösterdiğini bulduk. Bu anti-tümör etkisini aydınlatmak adına dahil olan mekanizma apoptotik hücre ölümünde (Bcl-XL, Bax ve p53) ve hücre döngüsü düzenlemesinde (siklin A, siklin B ve CDK2) yer alan kilit proteinlerin aktivasyonu ile ilgili olabileceği bulgusuna ulaşılmıştır (27). Bu literatür bilgisi ile uyumlu olacak şekilde yapmış olduğumuz çalışmada en düşük sitotoksik etkiye sahip PC-3 hücreleri kullanılarak pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının apoptotik ve hücre döngüsü üzerine olan etkisini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre hekzan ekstraktının artan dozlarında apoptotik hücre yüzdesinin arttığı ve hücre bölünmesini yavaşlattığını tespit ettik. Prado ve ark. kabuğun anti-tümör, anti-mikrobiyal etki göstermesinin altında yatan sebebi olarak sahip olduğu fenolik bileşik miktarı ile orantılı olduğunu bildirmiştir (28-30). Tüm bu sonuçlar birlikte ele alındığında, hekzan çözeltisiyle ekstrakte edilen pican cevizi yeşil dış-kabuğunun prostat kanseri hü-

releri üzerinde anti-kanser aktivite gösterdiği, hücre bölünmesini yavaşlatarak hücrelerde apoptozisi tetiklediği tespit edilmiştir. Pican cevizi yeşil kabuğunun yüksek antioksidan ve içerdiği fenolik bileşenlerden dolayı, spesifik kanser türleri üzerinde uygulanacak tedaviler için farmakolojik alanda destek sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

## Sonuç

Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun zengin fenolik madde içeriği ve antioksidan bolluğu sebebiyle kanser tedavisinde kullanılmaya aday bir bitki olabileceği önerilmektedir.

**Etik onam:** İnsan ve hayvan deneklerle herhangi bir çalışma içermemektedir. Çalışma hücre kültürü ortamında yapılmıştır.

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** F.A., Z.H., E.T., İ.K.

**Literatür Tarama:** F.A., Z.H.

**Tasarım:** F.A., Z.H., E.T., İ.K.

**Veri toplama:** F.A., Z.H., E.T.

**Analiz ve yorum:** F.A., Z.H., E.T.

**Makale yazımı:** F.A., Z.H., E.T.

**Eleştirel incelenmesi:** F.A., Z.H., E.T.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu (HÜBAK) tarafından 19113 proje numarası ile desteklenmiştir.

## Kaynaklar

1. Wan B, Lang J, Wang P, Ma CM. Treatment optimization with concurrent SBRT and intracavitary brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Journal of applied clinical medical physics*. 2016;17(1):70-9.
2. Aguilera A, Gómez-González B. Genome instability: a mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(3):204-17.
3. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998;396(6712):643-9.
4. Negri S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(3):220-8.
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz Jr LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *science*. 2013;339(6127):1546-58.
6. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends in cancer*. 2019;5(8):475-94.
7. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. Current challenges in cancer treatment. *Clinical therapeutics*. 2016;38(7):1551-66.
8. Capasso R, Izzo AA, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C, Mascolo N. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 2000;71:S58-S65.
9. Tárrega A, Salvador A, Meyer M, Feuillère N, Ibarra A, Roller M, et al. Active compounds and distinctive sensory features provided by American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract in a new functional milk beverage. *Journal of dairy science*. 2012;95(8):4246-55.
10. Bahmani M, Shirzad H, Shahinfard N, Sheivandi L, Rafieian-Kopaei M. Cancer phytotherapy: Recent views on the role of antioxidant and angiogenesis activities. *Journal of evidence-*

- based complementary & alternative medicine. 2017;22(2):299-309.
11. Deepika MS, Thangam R, Sheena TS, Sasirekha R, Sivasubramanian S, Babu MD, et al. A novel rutin-fucoidan complex based phytotherapy for cervical cancer through achieving enhanced bioavailability and cancer cell apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1181-95.
  12. Efferth T, Saeed ME, Mirghani E, Alim A, Yassin Z, Saeed E, et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. *Oncotarget*. 2017;8(30):50284.
  13. Heidari-Soreshjani S, Asadi-Samani M, Yang Q, Saeedi-Boroujeni A. Phytotherapy of nephrotoxicity-induced by cancer drugs: an updated review. *Journal of nephropathology*. 2017;6(3):254.
  14. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009. *Biogerontology*. 2009;10(6):773-81.
  15. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(11).
  16. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American oil chemists' society*. 1998;75(2):199-212.
  17. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*. 2006;99(1):191-203.
  18. Covas M-I, Nyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft H-JF, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(5):333-41.
  19. MacDougall PJ. Fruitful synthesis of science and fiction. *Nature*. 2002;415(6867):13-4.
  20. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005;45(4):287-306.
  21. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
  22. Shara M, Stohs SJ. Efficacy and safety of white willow bark (*Salix alba*) extracts. *Phytotherapy Research*. 2015;29(8):1112-6.
  23. Lopes CM, Dourado A, Oliveira R. Phytotherapy and nutritional supplements on breast cancer. *BioMed research international*. 2017;2017.
  24. Milner J. A historical perspective on garlic and cancer. *The Journal of nutrition*. 2001;131(3):1027S-31S.
  25. Thomson M, Ali M. Garlic [*Allium sativum*]: a review of its potential use as an anti-cancer agent. *Current cancer drug targets*. 2003;3(1):67-81.
  26. Hilbig J, de Britto Policarpi P, de Souza Grinevicius VMA, Mota NSRS, Toaldo IM, Luiz MTB, et al. Aqueous extract from pecan nut [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] shell show activity against breast cancer cell line MCF-7 and Ehrlich ascites tumor in Balb-C mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;211:256-66.
  27. Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell proliferation*. 2003;36(3):165-75.
  28. do Prado ACP, Aragão AM, Fett R, Block JM. Antioxidant properties of pecan nut [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] shell infusion. *Grasas y aceites*. 2009;60(4):330-5.
  29. Do Prado ACP, Aragão AM, Fett R, Block JM. Phenolic compounds and antioxidant activity of Pecan [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] kernel cake extracts obtained by sequential extraction. *Grasas y aceites*. 2009;60(5):460-9.
  30. do Prado ACP, da Silva HS, da Silveira SM, Barreto PLM, Vieira CRW, Maraschin M, et al. Effect of the extraction process on the phenolic compounds profile and the antioxidant and antimicrobial activity of extracts of pecan nut [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] shell. *Industrial Crops and Products*. 2014;52:552-61.