

# Meme Kanseri Hücre Dizisi Üzerinde (MCF-7) Oğulotu (Melissa Officinalis) Bitki Ekstresinin Antiproliferatif, Apoptotik ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması

## Investigation of Antiproliferative, Apoptotic and Antioxidant Effects of Lemon Balm (Melissa Officinalis) Plant Extract on Breast Cancer Cell Line (MCF-7)

Serdal ÖĞÜT<sup>1 A,B,C,D,E,F</sup>, Ömer ERDOĞAN<sup>2 B,D,E,F</sup>, Aslıhan BÜYÜKÖZTÜRK  
KARUL<sup>2 A,D,E,F,G</sup>

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Aydın, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Meme kanseri, dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türlerinden biridir. Dünya geneline bakıldığında ölüm sebepleri arasında kadınlarda ikinci sırada yer aldığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, Melissa officinalis ekstresinin meme kanseri hücre dizisinde (MCF-7) antiproliferatif, apoptotik ve antioksidan etkilerinin belirlenmesidir.

**Yöntem:** Araştırmada oğulotu bitki ekstresinin farklı konsantrasyonları (1 µg/mL, 10 µg/mL, 100 µg/mL ve 1000 µg/mL) MCF-7 hücre dizisi üzerine uygulanmıştır. Sitotoksik aktiviteleri 24 saatte MTT yöntemi, apoptotik aktiviteleri ise muse anneksin V yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Biyokimyasal parametrelerin belirlenmesinde 1 µg/mL, 10 µg/mL, 100 µg/mL ve 1000 µg/mL dozlarında hücrelere uygulama yapılmış ve sonra hücre lisatları elde edilmiştir. Hazırlanan numuneler ile ilk olarak hücrenin protein düzeyi hesaplanmıştır. Ardından TOS, TAS, OSİ, SOD, GPx aktivite tayini, MDA ve NO analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Sonuçlar değerlendirildiğinde, araştırmamızda doz ve zamana bağlı olarak Melissa officinalis ekstresinin MCF-7 hücre proliferasyonunu azalttığı belirlenmiştir. Aynı zamanda elde ettiğimiz apoptoz artışı da bu proliferasyon inhibisyonunu açıklamaktadır. Araştırma çerçevesinde ortaya çıkan antioksidan sonuçları da proliferasyonun inhibisyonunu ve aynı zamanda apoptozun artışı desteklemektedir.

**Sonuç:** İstatistiksel olarak tüm veriler yorumlandığında Melissa officinalis ekstresinin, MCF-7 hücrelerinde moleküler antikanseröjenik mekanizmaları, tekli ya da kemoterapötik ajanlarla kombine çalışılarak, meme kanseri tedavisi için yeni kemoterapötik ve kemopreventif ajanların gelişimine önemli katkı sağlayacağı mevcut araştırma ile belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan parametreler, Apoptoz, MCF-7, Melissa officinalis.

### ABSTRACT

**Objective:** Breast cancer is one of the most frequently diagnosed cancer types in women in the world and in our country. It is known that it is the second leading cause of death in women worldwide. The aim of this study is to determine the antiproliferative, apoptotic and antioxidant effects of Melissa officinalis extract on breast cancer cell line (MCF-7).

**Methods:** In the study, different concentrations of Melissa officinalis extract (1 µg/mL, 10 µg/mL, 100 µg/mL and 1000 µg/mL) were applied to the MCF-7 cell line. Cytotoxic activities were determined using the MTT method at 24 hours, and apoptotic activities were determined using the muse annexin V method. To determine the biochemical parameters, 1 µg/mL, 10 µg/mL, 100 µg/mL and 1000 µg/mL doses were applied to the cells and then cell lysates were obtained. Firstly, the protein level of the cell was calculated with the prepared samples. Then, TOS, TAS, OSI, SOD, GPx activity determination, MDA and NO analyzes were investigated.

**Sorumlu Yazar:** Aslıhan BÜYÜKÖZTÜRK KARUL

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Aydın, Türkiye  
akarul@adu.edu.tr

Geliş Tarihi: 26.10.2022 – Kabul Tarihi: 17.12.2022

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

**Results:** When the results were evaluated, it was determined in our study that *Melissa officinalis* extract decreased MCF-7 cell proliferation depending on dose and time. At the same time, the increase in apoptosis we obtained explains this proliferation inhibition. The antioxidant results that emerged within the framework of the research also support the inhibition of proliferation and also the increase of apoptosis.

**Conclusion:** When all the statistical data are interpreted, it has been determined by the current research that the molecular anticarcinogenic mechanisms of *Melissa officinalis* extract in MCF-7 cells will contribute to the development of new chemotherapeutic and chemopreventive agents for breast cancer treatment by working alone or in combination with chemotherapeutic agents.

**Key words:** Antioxidant parameters, Apoptosis, MCF-7, *Melissa officinalis*.

## 1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerde deoksiribonükleik asitte (DNA) oluşan hasar sonucu meydana gelen, hücrelerin kontrolsüz olarak bölünerek olağan dışı büyüme eğilimi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu kanser türü dünyada tüm kanser vakalarının %18'ini oluşturmaktadır. Görülme sıklığı açısından ise kadınlarda en fazla belirlenen kanser tipidir. Ölümlü kanser hastalıkları sıralamasında, akciğer kanserinden sonra en sık rastlanılan kanser türüdür (2-4). Meme kanseri, görülme sıklığı açısından çok tehlikeli seviyelerdedir. Günümüzde her 10 kadından birinin meme kanserine yakalanma riskinin olduğu bildirilmiştir. Bu hastalığa yakalananların üçte biri ise hayatlarını kaybetme riski ile karşı karşıyadır (5).

Kanser tedavisinde en sık kullanılan strateji kemoterapidir. Kemoterapide tümör büyümesini ve metastazı engelleyen sentetik ya da bitkisel kökenli moleküller kullanılır. Kemoterapötik ajanların moleküler hedefi hücre ölüm mekanizmalarının tetiklenmesidir (6). En temel hücre ölüm mekanizması olan apoptoz hücre içi veya hücre dışı sinyaller ile başlatılır. Bu sinyaller hücreye ulaştığında çok ve çeşitli biyokimyasal ve morfolojik farklılaşmalar başlar (7). Kaspazların aktive olması, hücre içi ve dışından ulaşan sinyaller vasıtasıyla meydana gelmektedir. Bu sinyallerle hücre, tutunduğu zeminden ve komşu hücrelerden kopar ve küçülmeye başlar (Konsanse olur). Böylece hücre iskeleti bütünlüğünü kaybeder aynı zamanda çekirdek zarı kısmen eriyebilir. Buna ek olarak çekirdek DNA'sı parçalar şeklinde bölünür (8). Bu aşamaların ardından membranla çevrili olan veziküller ortaya çıkar. Veziküller, komşu hücreler veya fagositler vasıtasıyla fagosite işlemine tabi tutulur (9).

Çeşitli bitki ekstraktlarının kanser hücrelerinde proliferasyonu ve invazyonu engellediği bilinmektedir (10). *Melissa officinalis* bitkisinin; antispazmolik, karminatif, sedatif, hipotansif, hipoglisemik, hipolipidemik, sitotoksik, antinosiseptif, analjezik, vazorelaksan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. *Melissa officinalis*'in rosmarinik asit, kafeik asit, klorojenik asit, ferulik asit, sitral, geraniol, sitronelal, neral, linalol, farnesil asetat, kariyofil, humulen ve eremophilen gibi metabolitler bakımından zengin olduğu gösterilmiştir (11,12). Bu çalışmada *Melissa officinalis* ekstresinin meme kanseri hücre dizisinde (MCF-7) antiproliferatif, apoptotik ve antioksidan etkileri incelenmiştir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hücre kültürü

Stoktan alınan MCF-7 hücreleri %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin içeren L-glutamin ve HEPES'li RPMI-1640 besiyerinde, 25 cm<sup>2</sup> lik flasklarda, %5 CO<sub>2</sub> ve 37 oC ortam

koşullarında büyütülmüştür. Hücreler flaskları %80-90 oranında doldurduklarında yeni 25 cm<sup>2</sup> ve 75 cm<sup>2</sup>'lik flasklara pasajlanarak deneylerde kullanılmak üzere stoklar çoğaltılmıştır.

### **Hücre Canlılığı Ölçümü (MTT Testi)**

96 kuyucuklu plakalara sayımı yapılan MCF-7 hücreleri 100 µl besiyeri içerisinde 10000 hücre (10000/kuyu) olacak şekilde kuyucuklara ekim yapılmıştır. Mikroplakalar 24 saat süresince 37°C sıcaklıkta ve %5 CO<sub>2</sub> ayarlı inkübatörde bekletilmiş ve hücrelerin yüzey bölgeye yapışmaları sağlanmıştır. Ardından, seri dilüsyonlar şeklinde hazırlanan Melissa officinalis ekstreleri (1, 10, 100, 1000 µg/mL) hücrelere tatbik edilmiştir. 24 saat süren inkübasyondan süresinin ardından hücrelerin üzerine tetrazolium bromid (MTT) solüsyonundan 10 µl eklenmiştir. Solüsyon eklenmesinden sonra 96'lık plaka inkübatöre taşınmış ve 4 saat beklenmiştir. İkinci aşamada 4 saatlik inkübasyon sonrasında medium atılmış ve MTT ile boyanan hücrelerin üzerine boyanın çözülmesi için 100 µl DMSO eklenmiştir. Üçüncü ve son aşamada ise inkübe edilen hücrelerin ölçümleri, mikroplak okuyucu spektrofotometrede (Epoch Biotek) ve 570 nm absorbans ayarında 3 tekerrürlü gerçekleştirilmiştir. Microsoft Excel programının kullanılması ile uygulanmış doz ve % hücre canlılık eğrisi belirlenmiştir.

### **Apoptotik Analizler (Annexin V Ölçümü)**

MCF-7 hücreleri altı kuyucuklu plakalara ekilmiştir. Bu aşamada her kuyucukta 2 mL besiyerinde 50000 hücre olmasına dikkat edilmiştir. Hücrelerin yüzeye yapışmaları amacı ile mikropkala 48 saat 37 oC sıcaklıkta %5 CO<sub>2</sub> ayarlı inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyon sonunda 1, 10, 100, 1000 µg/mL konsantrasyonlarda Melissa officinalis ekstreleri hücrelere uygulanmıştır. 48 saatlik inkübasyon sonrasında hücreler tripsin ile kaldırılmış ve 1100 rpm'de 5 dakika süresince santrifüj edilerek pellet kısmı Annexin V analizi için kullanılmıştır. Annexin V ölçümü ticari kit (MCH100105) prosedürüne uygun olarak Muse® cell analyzer cihazında yapılmıştır. Sonuçlar yüzde oran (%) olarak değerlendirilmiştir.

### **Biyokimyasal Analizler**

MCF-7 hücreleri 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklara aktarılmıştır ve her bir flaskta 3.000.000 hücre olmasına dikkat edilmiştir. Bu işlemten sonra hücrelerin yüzeye yapışmaları amacı ile 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklar 48 saat 37 oC'de %5 CO<sub>2</sub> ayarlı inkübatörde bekletilmiştir. Hücrelere 1, 10, 100, 1000 µg/mL konsantrasyonlarda Melissa officinalis ekstreleri uygulanmıştır ve 48 saat inkübasyona maruz bırakılmıştır. 25 cm<sup>2</sup>'lik her bir flask içindeki besiyeri aspire edilmiştir. Hücreler soğuk DPBS ile iki kez yıkandıktan sonra, daha önce hazırlanmış buzlu RIPA lizis tamponu her bir flaskta 5 ml hacimde ilave edilmiştir. Sonrasında hücre kazıyıcısı (scraper steril) yardımıyla flask içinde yer alan başlangıç noktası belirlenmiştir. Flask sağa sola el bileğinin hareket ettirilmesi ile tabanda oluşan yapışmış hücreler kazınarak kaldırılmıştır. Kazınmış hücreler sonra 15 ml'lik falkon tüplere aktarılmıştır. Falkonlara aktarma işlemi sonlandırılıncaya kadar falkon tüplerin soğuk zemin buz üzerinde tutulmasına dikkat edilmiştir. Bu aktarma aşaması sona erdiğinde hızlıca soğutmalı santrifüjde +4 oC'de ve 1100 rpm 5 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Böylece çöktürme sağlanmıştır. Elde edilen lizatta SOD, GPx, MDA, TAK, TOK ve NO analizleri gerçekleştirilmiştir.

SOD ölçümleri Sun ve diğerleri (1988) tanımladığı metoda göre yapılmıştır ve sonuçlar U/μg protein cinsinden hesaplanmıştır (13).

GPx ölçümleri için Paglia ve Valentin (1967) tarafından önerilen yöntem kullanılmıştır. Sonuçlar IU/μg protein cinsinden hesaplanmıştır (14).

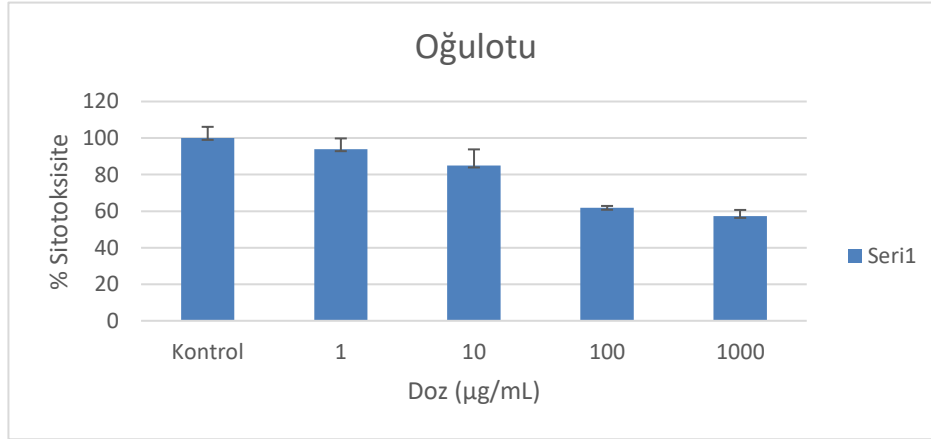
MDA ölçümleri Ohkawa ve diğerlerinin (1979) tanımladığı yöntem esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar nM/mg protein cinsinden verilmiştir (15).

Nitrik oksit (NO) miktarının belirlenmesinde, Navarro Gonzalez'in (1998) yöntemi esas alınmıştır. Sonuçlar μmol/g protein cinsinden hesaplanmıştır (16).

### 3. BULGULAR

#### Melissa Officinalis Ekstresinin Sitotoksik Etkileri

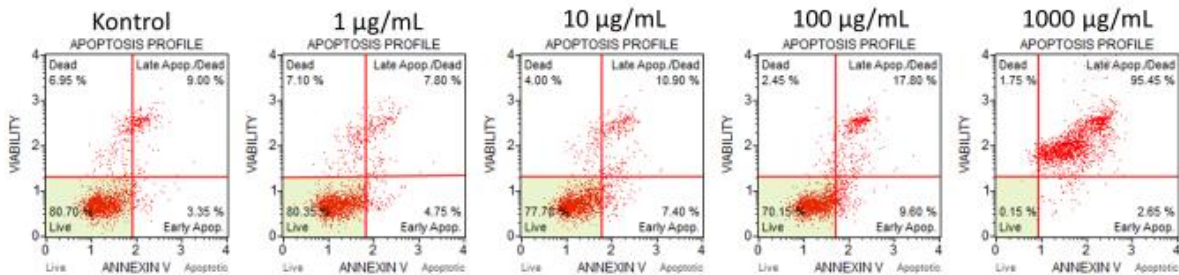
24 saat Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin tüm dozlarında kontrol grubu ile kıyaslandığında antiproliferatif etki belirlenmiştir. En etkili antiproliferatif aktivite 1000μM Melissa officinalis uygulanan hücrelerde ölçülmüştür ve % hücre canlılığı %57 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerine ait % hücre canlılığı grafiği

#### Melissa Officinalis Ekstresinin Apoptotik Etkileri

24 saat Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinde doza bağımlı olarak apoptotik hücre oranında artış olduğu bulunmuştur. En etkili apoptotik aktivite 1000μM Melissa officinalis uygulanan hücrelerde ölçülmüştür ve % apoptotik hücre oranı (erken apoptoz + geç apoptoz) %98.1 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. 1, 10, 100, 1000 μg/mL Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerine ait Muse Annexin V apoptoz profili grafikleri.

### Melissa Officinalis Ekstresinin Oksidan ve Antioksidan Sistemlere Etkileri

48 saat Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin SOD miktarında kontrol grubuna göre artış olduğu bulunmuştur. 100 µg/mL Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin SOD aktivitesi  $7,2 \pm 0,012$  U/µg protein olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerine ait SOD aktivite sonuçları

Konsantrasyon µg/mL	SOD (U/µg protein)
Kontrol	$5,8 \pm 0,008$
Oğul otu 1	$6,0 \pm 0,008$
Oğul otu 10	$6,9 \pm 0,011$
Oğul otu 100	$7,2 \pm 0,012$
Oğul otu 1000	$6,8 \pm 0,011$

48 saat Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin GPx miktarında kontrol grubuna göre artış olduğu tespit edilmiştir. 100 µg/mL Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin GPx aktivitesi  $375,4 \pm 1,83$  IU/µg protein olarak hesaplanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerine ait GPx aktivite sonuçları

Konsantrasyon µg/mL	GPx (IU/µg protein)
Kontrol	$301,2 \pm 1,41$
Oğul otu 1	$320,5 \pm 1,60$
Oğul otu 10	$339,9 \pm 1,62$
Oğul otu 100	$375,4 \pm 1,83$
Oğul otu 1000	$312,7 \pm 1,49$

48 saat Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin MDA miktarında kontrol grubuna göre azalma olduğu tespit edilmiştir. 1000 µg/mL Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin MDA düzeyi  $0,40 \pm 0,003$  nM/mg protein olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerine ait MDA düzeyleri

Konsantrasyon µg/mL	MDA (nM/mg protein)
Kontrol	$0,41 \pm 0,004$
Oğul otu 1	$0,39 \pm 0,003$
Oğul otu 10	$0,31 \pm 0,003$
Oğul otu 100	$0,33 \pm 0,003$
Oğul otu 1000	$0,40 \pm 0,003$

48 saat Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin NO miktarında kontrol grubuna göre azalma olduğu tespit edilmiştir. 100 µg/mL Melissa officinalis ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerinin NO düzeyi  $3,2 \pm 0,006$  µmol/mg protein×103 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4.** *Melissa officinalis* ekstresi uygulanan MCF-7 hücrelerine ait NO düzeyleri

Konsantrasyon $\mu\text{g/mL}$	NO ( $\mu\text{mol/mg protein}\times 10^3$ )
Kontrol	3,9 $\pm$ 0,008
Oğul otu 1	3,5 $\pm$ 0,007
Oğul otu 10	3,3 $\pm$ 0,007
Oğul otu 100	3,2 $\pm$ 0,006
Oğul otu 1000	3,7 $\pm$ 0,007

#### 4. TARTIŞMA

Kanser vakalarında en sık tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapötik ajanların ana amacı, sağlıklı hücrelere kıyasla hızla büyüeyebilen ve çoğalan neoplastik hücreleri proliferatif evrede yok etmektedir (17). Kemoterapi ilaçları ROS seviyelerinde artışa ve aksine antioksidan seviyelerinde (GSH-Px, GSH, CAT, vitamin A, vitamin E, vitamin C, çinko, melatonin ve sitokrom C) ise azalmalara neden olmakta dolayısıyla oksidatif strese neden olmaktadır. Buna bağlı olarak kişiler son yıllarda parenteral veya oral yol ile alınan çeşitli yapı ve özellikteki antioksidan maddeler ile ROT seviyelerini azaltmaya ve aksine antioksidan düzeylerini ise arttırmaya çabalamaktadırlar. Kullanılan antioksidan ajanlar ile kemoterapötiklerin oluşturduğu olası yan etkilerin azaltılması hedeflenmektedir (18,19).

Bitki ekstrelerinin antikanser etkilerinin in-vitro olarak incelenmesine yönelik çalışmalarda son yıllarda bir artış yaşanmaktadır. Ramasamy ve çalışma arkadaşları *Simarouba glauca* yaprağı ekstresinin MCF-7 meme kanser hücreleri üzerinde 16.12  $\mu\text{g/mL}$  IC50 değeri ile önemli sitotoksik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir (20). Kanash ve çalışma ekibi 1000  $\mu\text{g/mL}$  *Dovyalis caffra* meyvesi ekstresi uygulanan HepG2 karaciğer kanser hücrelerinde % canlı hücre oranının %41,10'a düştüğünü bildirmişlerdir (21). Diğer bir in-vitro çalışmada ise Sophia ve çalışma ekibi 500  $\mu\text{g/mL}$  *Tridax procumbens* ve *Acalypha indica* kombine ekstresi uygulanan MCF-7 meme kanseri hücrelerinin % canlı hücre oranının %28,40'a düştüğünü belirtmişlerdir (22).

Tıbbi olarak birçok amaçla kullanılan oğulotu; yatıştırıcı özelliği, gaz söktürücü, antibakteriyel ile antivirütik ve antifungal etkileri için kişiler tarafından tercih edilmektedir. Ekstraktlarının farklı dozları Alzheimer hastaları üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Uçucu yağ içeriği zengin olan dolaysı ile yüksek antioksidan özelliğinden ötürü sebze ve meyvelerin muhafazasında kullanılan yapay antioksidanlar yerine doğal antioksidan madde olarak kullanılmaktadır (11). Yapılan bu çalışmada da oğul otu bitkisinin antioksidan özelliği MCF-7 hücrelerinde de belirlenmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında oğulotu yaprak ekstrelerinin tüm dozlarında (1  $\mu\text{g/mL}$ , 10  $\mu\text{g/mL}$ , 100  $\mu\text{g/mL}$  ile 1000  $\mu\text{g/mL}$  dozlarında) antioksidan parametreler (toplam antioksidan kapasite, GPx, SOD) yüksek belirlenmiştir. Bu bulguların aksine kontrol grubu ile kıyaslandığında oğulotu yaprak ekstrelerinin tüm dozlarında (1  $\mu\text{g/mL}$ , 10  $\mu\text{g/mL}$ , 100  $\mu\text{g/mL}$ , 1000  $\mu\text{g/mL}$ ) oksidan parametreler (toplam oksidan kapasite, MDA, NO) ise düşük bulunmuştur. Veriler oğulotu bitkisinin kanser hücrelerinde oksidatif stres indeksini düşürebileceğine işaret etmektedir. Saraydin ve arkadaşları 2012 yılında MCF-7 hücreleri üzerinde oğulotu ekstraktlarının antikanser özelliklerini araştırmışlardır. Araştırma sonuçlarına göre ekstraktların sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir ve oğulotunun potansiyel antikanserojen etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada aynı etkiyi DMBA (7,12-Dimethylbenz(a)anthracene) ile ratlarda deneysel olarak oluşturulan meme kanserinde de belirlemişlerdir. Saraydin ve arkadaşları çalışmasında bizim tez araştırmamızda kullandığımız

annexin V yöntemini kullanmışlardır ve anlamlı kaspaz 7 ekspresyonu tespit etmişlerdir. Araştırmaya göre MCF-7 hücreleri üzerinde oğulotu IC50 değeri  $18 \pm 2$  olarak belirlenmiştir (23). Oğulotu hidroalkolik ekstresi, kolon karsinom hücreleri üzerinde de antiproliferatif etki göstermiştir. Buna ek olarak hücre içi ROS oluşumunun indükler ve bu vasıta ile apoptozisi indükleyebilir (24). Bizim araştırmamızda da oğulotunun hidroalkolik ekstresi kullanılmış ve MCF-7 hücrelerinde benzer etkiler (antiproliferatif etki, apoptoz indüklenmesi) belirlenmiştir. Yapılan bir araştırmada oğulotunun ökaryotik uzama faktörü 2 kinazın (eEF2K) protein biyosentezini inhibe ettiği belirlenmiştir (25). Bizim araştırmamızda da antiproliferatif ve apoptotik özellikleri kanıtlanan oğulotunun kanser hücrelerinde protein biyosentezini stimüle edici ajan olarak kullanılması antitümör özelliği açısından ön plana çıkabilmektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser hastalığı günümüzde dünya genelinde kalp ve damar rahatsızlıklarından sonra en çok can alan hastalık olarak ön plana çıkmaktadır. Durum böyle olunca tamamlayıcı tedavi metotları ve yeni nesil ilaç çalışmaları hızlı bir şekilde devam etmektedir. Son zamanlarda ise özellikle tamamlayıcı tedavi yöntemleri popülaritesini arttırmaktadır. Çünkü mevcut kemoterapötikler hedef organ ve doku dışında birçok organa hasar verebilir. Buna ek olarak hücrelerde serbest radikallerin birikmesine sebep olarak, DNA hasarı ve mutasyon gibi ciddi rahatsızlıklara davetiye çıkabilmektedir. Bu yüzden kullanılan antikanserojenik metotlar ile antioksidan kapasitesi yüksek bileşenlerin birlikte kullanımı son zamanlarda bilim dünyasında dikkate alınmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları Melissa officinalis bitkisinin meme kanseri tedavisinde destekleyici ve tamamlayıcı bir ajan olarak kullanılabilme potansiyeli olduğunu öne çıkarmaktadır.

### Araştırma Desteği

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TPF-19040 proje numarası ile desteklenmiştir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarların çıkar çatışması durumları yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Lord, C. J., & Ashworth, A. (2012). The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*, 481(7381), 287-294.
2. Heale, R. (2019). Maternity and postpartum care: perspectives. *Evidence-Based Nursing*, 22(2), 42-43.
3. Ganesh, K., & Massagué, J. (2021). Targeting metastatic cancer. *Nature medicine*, 27(1), 34-44.
4. Carlson, R. W., Allred, D. C., Anderson, B. O., Burstein, H. J., Carter, W. B., Edge, S. B., et al. (2011). Invasive breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9(2), 136-222.
5. Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., ... & O'Shaughnessy, J. (2022). Event-free survival with pembrolizumab in early triple-

- negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 556-567.
5. Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., et al. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*, 66, 15-23.
  6. Chu, E., & Sartorelli, A. C. (2018). Cancer chemotherapy. Katzung B. G. (Ed.), *Basic and Clinical Pharmacology*, (ss. 948-976). Lange.
  7. Kaufmann, S. H., & Earnshaw, W. C. (2000). Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Experimental cell research*, 256(1), 42-49.
  8. Shen, X. G., Wang, C., Li, Y., Wang, L., Zhou, B., Xu, B., et al. (2010). Downregulation of caspase-9 is a frequent event in patients with stage II colorectal cancer and correlates with poor clinical outcome. *Colorectal Disease*, 12(12), 1213-1218.
  9. Wang, Y., Shi, L. Y., Qi, W. H., Yang, J., & Qi, Y. (2020). Anticancer activity of sugiol against ovarian cancer cell line SKOV3 involves mitochondrial apoptosis, cell cycle arrest and blocking of the RAF/MEK/ERK signalling pathway. *Archives of Medical Science*, 16(2), 428-435.
  10. Rath, M., Panda, S. S., & Dhal, N. K. (2014). Synthesis of silver nano particles from plant extract and its application in cancer treatment: a review. *Int J Plant Anim Environ Sci*, 4(3), 137-45.
  11. Shakeri, A., Sahebkar, A., & Javadi, B. (2016). *Melissa officinalis* L.—A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology*, 188, 204-228.
  12. Miraj, S., Rafieian-Kopaei, & Kiani, S. (2017). *Melissa officinalis* L: A Review study with an antioxidant prospective. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(3), 385-394.
  13. Sun, J., Chen, Y., Li, M., & Ge, Z. (1998). Role of antioxidant enzymes on ionizing radiation resistance. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(4), 586-593.
  14. Paglia, D. E., & Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 70(1), 158-169.
  15. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
  16. Navarro-Gonzalvez, J. A., García-Benayas, C., & Arenas, J. (1998). Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clinical chemistry*, 44(3), 679-681.
  17. DeVita Jr, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643-8653.
  18. Aitkin, R. J., & Roman, S. D. (2008). Antioxidant systems and oxidative stress in the testis. *Oxid Med Cell Longev*, 1, 15-24.
  19. Seifried, H. E., McDonald, S. S., Anderson, D. E., Greenwald, P., & Milner, J. A. (2003). The antioxidant conundrum in cancer. *Cancer research*, 63(15), 4295-4298.
  20. Ramasamy, S. P., Rajendran, A., Pallikondaperumal, M., Sundararajan, P., Husain, F. M., Khan, A., et al. (2022). Broad-Spectrum antimicrobial, antioxidant, and anticancer studies of leaf extract of *simarouba glauca* DC in vitro. *Antibiotics*, 11(1), 59.
  21. Qanash, H., Yahya, R., Bakri, M. M., Bazaid, A. S., Qanash, S., Shater, A. F., et al. (2022). Anticancer, antioxidant, antiviral and antimicrobial activities of Kei Apple (*Dovyalis caffra*) fruit. *Scientific Reports*, 12(1), 1-15.
  22. Sophia, A., Faiyazuddin, M., Alam, P., Hussain, M. T., & Shakeel, F. (2022). GC–MS characterization and evaluation of antimicrobial, anticancer and wound healing efficiency of combined ethanolic extract of *Tridax procumbens* and *Acalypha indica*. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131678.
  23. Saraydin, S. U., Tuncer, E., Tepe, B., Karadayi, S., Ozer, H., Sen, M., et al. (2012).



Antitumoral effects of *Melissa officinalis* on breast cancer in vitro and in vivo. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(6), 2765-2770.

24. Weidner, C., Rousseau, M., Plauth, A., Wowro, S. J., Fischer, C., Abdel-Aziz, H., et al. (2015). *Melissa officinalis* extract induces apoptosis and inhibits proliferation in colon cancer cells through formation of reactive oxygen species. *Phytomedicine*, 22(2), 262-270.
25. Gałasiński, W., Chlabicz, J., Paszkiewicz-Gadek, A., Marcinkiewicz, C., & Gindzieński, A. (1996). The substances of plant origin that inhibit protein biosynthesis. *Acta poloniae pharmaceutica*, 53(5), 311-318.