

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

İNSANLIK YARARINA TEKNOLOJİ YARIŞMASI PROJE DETAY RAPORU

PROJE KATEGORİSİ: Sağlık ve İlk Yardım/

PROJE ADI: *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* ve *Laurus nobilis L.* Ekstraktlarının MDA-MB-231 ve JMT 1 Hücre Hatlarındaki Antikanserojen Etkileri

TAKIM ADI: MGK TEAM

TAKIM ID: T3-25026-151

TAKIM SEVİYESİ: Lise

TAKIM ÜYELERİ: Melike Gülmüne Kırpat

DANIŞMAN ADI: Öznur Boyuer

İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)	2
2. Problem/Sorun:.....	2
3. Çözüm	2
4. Yöntem	3
5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü.....	5
6. Uygulanabilirlik	5
7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması	5
8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar):	7
9. Riskler	7
10. Proje Ekibi.....	7
11. Kaynaklar	7

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Bu çalışmanın amacı, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* ve *Laurus nobilis L.* ekstraktlarının kadınlarda meme kanserine yol açan MDA-MB-231 ve JIMT 1 hücre hatları üzerindeki etkisini ortaya koyarak antikanserojen özelliklerini araştırmaktır. Bu amaçla üç farklı bitki türünün, ikisi kanser türü olan üç farklı hücre hattının büyüme ve çoğalmaları üzerindeki etkileri, kontrol gruplarına göre MTT testi ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırmasıyla incelenmiştir. MTT deneyinde kontrol grubu olarak, hücreler hiçbir şey eklemeyen sadece besi ortamında büyütülmüştür. Ayrıca bitki özütleri DMSO içinde çözüldükleri için bu kimyasalın hücrelerin büyümelerinde pozitif veya negatif bir etkisi olabileceği düşünülerek deney setlerinde kullanılan farklı yoğunluktaki özütler çeşitli oranlarda hücreler DMSO eklenerek farklı bir kontrol grubu da oluşturulmuştur. Çalışmanın son kısmında da, bitki özütlerinin kanser hücresinin yanında kanser olmayan hücre tipine nasıl bir etki yapacağını gözlemleyebilmek adına HEK 293 (sağlıklı embriyonik böbrek hücre hattı) için ayrı bir deney seti kurulmuştur. Sonuç olarak, projenin amacında belirtildiği gibi üç bitkinin de kanserli hücreler üzerinde olan etkisi incelenmiştir. Bitki özütlerinin 1ng/ul konsantrasyonunda DMSO oranının % 0.1 olduğu zaman kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Bitki, özüt, antikanserojen, meme kanseri

2. Problem/Sorun:

Meme kanseri halen metastaz özelliği ve yüksek ölüm oranı ile kadınlarda en önemli hastalıklardan biridir. Her sekiz kadından birinde meme kanseri etkili olmaktadır. Bilim insanları, çok sayıda faktörü bilmelerine rağmen henüz bu faktörlerin etkilerini tümüyle ortadan kaldıracak sonuç ve yöntemlere ulaşamamışlardır. Meme kanseri hala tedavi edilmesi güç olan bir kanser türüdür. Kanser tedavisi 350 bin dolardan milyon dolara kadar oldukça maliyetli ve zorlu bir süreçtir. Bir diğer sorun ise birçok kemoterapi ilacının bizzat kendisinin kanser etkeni olmasıdır. Bu nedenle meme kanserinin tedavisinde yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

3. Çözüm

Proje çalışmasında meme kanseri için alternatif tedavi yöntemi geliştirmek istenmiştir. Bu nedenle üç farklı bitki türü ikisi meme kanser türü MDA-MB-231 ve JIMT 1 olmak üzere üç farklı hücre hattının büyüme ve çoğalmaları üzerindeki etkileri, kontrol gruplarına göre MTT

testi ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırmasıyla incelenmiştir. Proje çalışmasında kullanılmak üzere *Salvia officinalis*, *Rosmarinus officinalis* ve *Laurus nobilis L.* (Resim 1) yöremizden temin edilmiştir. Türlerin tayin edilmesi amacıyla, bulunduğumuz ildeki üniversitede botanik alanında çalışma yapan bir akademisyenden destek alınmıştır.



Resim 1. *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* ve *Laurus nobilis L.* (Sırasıyla)

4. Yöntem

Çalışmamızda nicel yöntemlerden deney yöntemi kullanılmıştır. Aşağıdaki işlem basamakları uygulanmıştır.

İşlem Basamakları:

1. Bitki özütü elde etmek için öncelikle laboratuvarında kurutulmuş biberiye, defne ve adaçayı bitkilerinin yaprakları saplarından ayrılıp küçük parçalar haline getirilmiştir. Havanda toz haline gelinceye dek dövülmüştür.

2. *Rosmarinus officinalis*'in hazırlanmasında 10 g toz halindeki bitki hassas terazi kullanılarak tartılmış ve kapaklı bir kavanozun içine konulmuştur. Üzerine 100 mL metil alkol eklenmiştir. *Rosmarinus officinalis*, için yapılan işlemler, *Salvia officinalis* ve *Laurus nobilis L.* için de tekrarlanmıştır. Her üç bitki karışımı kapalı bir dolapta 6 gün bekletilmiştir. Her bitki ve metanol çözeltisi iki defa filtre kağıdından süzölmüştür. Daha sonra evaporatörde metil alkol buharlaştırılmıştır.

3. Hücre besisi ortamı; düşük konsantrasyonlu glikoz içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) içine 2 mM L-glutamine, % 1 penisilin/streptomisin antibiyotikleri, % 10 FBS eklenerek hazırlanmıştır. Hazırlanan besisi ortamı 0.22 µm por çapındaki filtreden geçirilerek steril hale getirdikten sonra +4°C 'de saklanmıştır.

4. Özütlerin kanser hücrelerinin proliferasyondaki etkisini incelemek amacıyla meme kanser hücresi olan MDA-MB-231 ve JIMT1 hücre hatları seçilmiştir. Kontrol olarak kullanılmak üzere de kanser hücresi olmayan HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre hattı) seçilmiştir.

5. Sıvı azot tankından çıkarılan stok hücreler, 15 ml'lik falkon tüpündeki 10 ml besisi ortamına eklenmiştir. Hücreler 3500 rpm'de 5 dk boyunca santrifüjde çöktürölmüştür. Süpernatant kısmı atıldıktan sonra falkon dibine çöken hücreler 1 ml medyumda çözönmüştür. 25cm² lik flaskın içine 2 ml medyum ve çözönen hücreler eklenerek, flaskın tabanında hücrelerin dağılması sağlanmıştır.

6. Hücreler mikroskopta incelendikten sonra hücrelerin büyümesi için, flask 37°C %5 CO₂ koşullarında nemli inkübatörde bırakılmıştır. Büyömeleri için hücre medyumları haftada iki defa değıştirilmiştir. Hücreler, flask tabanını %80-90 kapladıktan sonra, hücrelerin besisi ortamı atılmıştır.

7. Ardından hücreler 3 ml 1x PBS (fosfat tampon solösyonu) ile al-ver yapılarak yıkanmıştır. Yıkanan hücreler üzerine hücrelerin flaskın yüzeyinden kalkması 2 ml tiripsin eklenerek 37°C'de 5 dk inkübe edilmiştir.

8. Flask yüzeyinden tüm hücrelerin kalktığından emin olmak için mikroskopta incelenmiştir. Kalkan hücreler alınmıştır. Alınan hücreler falkon içeriisindeki 10 ml'lik medyumun içine konularak 3500 rpm'de 5 dk boyunca santrifüjlenmiştir. Çöken hücrelerin süpernatantları atıldıktan sonra 1 ml medyum içinde çözönmüştür.

9. Yeni flaska 2.75 ml medium eklendikten sonra 250 ul çözünen hücrelerden eklenerek mediauma karışması sağlanmıştır. Ardından hücreler etüvde büyüme bırakılmıştır.

10. Pasajlanma yöntemindeki hücreler 1 ml besiyerinde süspanse edilene kadar aynı işlemler uygulanmıştır. Ardından çözünen hücrelerden 10 ul alınarak 10 ul tripan mavisini ile karıştırılmıştır. Thoma lamının üzerine lamel kapatılmıştır. Lamın her iki yanına olacak şekilde 10 ul tripan ve hücre karışımından konulmuştur. Ardından thoma lamı ışık mikroskobu altında 10x objektif ile incelenmiştir.

11. Tripan mavisini cansız hücreler membran bütünlüğüne sahip olmadığı için sitoplazmaya girerken, canlı hücrelerin sitoplazmasına giremez. Bu nedenle lamdaki 5x5 küçük kareler üzerinde olan parlak ve temiz sitoplazmaya sahip hücrelerin sayısı belirlenmiştir (Resim 2).

12. Lamın iki tarafında hücreler sayılıp toplandıktan sonra 2×10^4 ile çarpılarak 1 ml içinde total hücre sayısı belirlenmiştir. Hücreler sayıldıktan sonra 96 kuyucuklu plate için istenildiği sayıda her bir kuyuda 10000 hücre olacak şekilde hücreler konulmuştur.

13. Gece boyunca plate yüzeyine yapışması için inkübatöre konulmuştur, ayrıca sonraki deneylerde kullanılmak üzere hücreler yeni flaska pasajlanmıştır. Kuyucuklardaki total hacim 150 ul olacak şekilde medium eklenmiştir. Hücrelerin yapışması için 24 saat etüvde bırakılmıştır. Ardından istenilen konsantrasyonlarda DMSO içinde çözülmüş bitki özütleri eklenmiştir.

14. Her bir örnek için üç replika olacak şekilde ayarlanmıştır. Kontrol olarak da aynı konsantrasyonlarda kuyucuklara sadece DMSO konulmuştur. Diğer bir kontrol olarak bir kuyucuğa sadece medium eklenip tüm kuyucukların son hacimleri medium eklenerek 300 ul yapılmıştır. Ardından 24, 48 ve 72 saat bekletildikten sonra 96 kuyucuklu plate inkübatörden çıkartılmıştır. Hücreler üzerindeki medium alınmıştır.

15. 100 ul 1X PBS ile yıkandıktan sonra her kuyucuğa 90 ul medium ve 10 ul MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-difenil tetrazolium bromid) eklenmiştir. Ardından 4 saat boyunca 37°C de inkübatörde bekletilmiştir. Hücrelerden medium ve MTT uzaklaştırılmıştır. Daha sonra 100 ul DMSO(dimetil sülfoksit) eklenerek oluşan mor kristallerin çözünmesi sağlanmıştır .

16. Plate tekrar etüve konularak 15 dk bekledikten sonra 570 nm dalga boyunda absorbans değerleri M5 mikroplate okuyucuda alınmıştır. Alınan değerler GraphPad prism programına girilerek grafikler oluşturulmuştur. İki yönlü varyans analizi ile absorbans değerleri çoklu olarak karşılaştırılarak istatistiksel incelenmiştir.



Resim 2. Tripan mavisini ile karıştırılmış hücrelerin thoma lamına konulması

Çalışmayı yorumladığımızda; projenin hedefleri arasında adaçayı ve biberiyenin yanında defne bitkisinin de incelenmesi olsa da deney sırasında MTT testine başlamadan yöntem kısmında belirtildiği gibi defne özütü içeren kuyucuklar 1X PBS ile yıkansa bile kuyucukların alt yüzeyinde özütün kaldığı ve yüzeyin olması gerekenden daha koyu renkte olduğu görülmüştür. Bu koyuluğun MTT testi sonunda ölçülen, hücrelerin absorbans değerlerini etkileyeceğinden proje sadece adaçayı ve biberiye bitkisi özütleri kullanarak devam etmeye karar verilmiştir.

Yapılan ilk deney sonucunda, bitki özütlerinin kanser hücrelerinin çoğalması üzerinde

istenilen olumsuz etkinin aksine bazı gruplarda istatistiksel anlamlı bir şekilde arttırdığı gözlenmiştir. Hatta kontrol olarak kullanılan farklı DMSO oranlarında hücrelerin büyümeleri özütler göre daha anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Literatürde bulunan makaleleri araştırdığımızda JIMT1 ve MDA-MB-231 hücre hatları için % 1 - % 0.1 arasında DMSO kullanıldığı görülmüştür (Huang ve ark., 2016; Pedro ve ark, 2006; Qi,2008; Santel, 2008). Bu nedenle DMSO'nun olumsuz etkisini azaltabilmek için bir sonraki deney setlerinde bu kimyasalın oranı olabildiğince azaltılmaya başlanmıştır. Ayrıca kullanılan özütün yoğunluğu da düşürülmüştür. Özüt yoğunluğunu azaltmanın işe yaradığı görülse de DMSO'nun hücrelerin üzerindeki olumsuz etkisinde istatistiksel olarak daha anlamlı bir sonuç vermemiştir. Bu yüzden adaçayı ve biberiye özütlerinin konsantrasyonlarında çok fazla değişiklik yapmadan DMSO yüzdesi en fazla 0.1 olacak şekilde yeni deney setleri kurulmuştur. İki hücre hattında da, tüm zaman aralıklarında (24, 48, 72 saat) DMSO'nun olumsuz etkisinin ortadan kalktığı gözlemlenmiştir. En önemlisi de 1 ng/ul konsantrasyondaki adaçayı ve biberiye özütünün istenilen bir şekilde kanser hücre hatlarının büyümelerini engellediği görülmüştür. Sonuç olarak; projenin amacında belirtildiği gibi üç bitkinin de kanserli hücreler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Adaçayı ve biberiye bitkisi özütlerinin 1ng/ul konsantrasyonunda DMSO oranının % 0.1 olduğu zaman kanser hücrelerinin çoğalmalarını engellediği görülmüştür.

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Alan yazındaki araştırmalar incelendiğinde *Rosmarinus officinalis* ve *Salvia officinalis* türleri ile meme kanseri konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. *Laurus nobilis L.* türü ile sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamızda araştırma amacıyla kullandığımız *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* ve *Laurus nobilis L.* türlerinin birlikte araştırıldığı hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamızda ise bu üç farklı bitki türünün, ikisi kanser türü olan üç farklı hücre hattının büyüme ve çoğalmaları üzerindeki etkileri, kontrol gruplarına göre MTT testi ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırmasıyla incelenmiştir. Ayrıca özütlerin sağlıklı hücrelerde etkisini gözlemleyebilmek adına HEK 293 (sağlıklı embriyonik böbrek hücre hattı) de incelenmiştir. En önemlisi, bu bitki türlerinin kanser hücre hatlarına etkisi nedeniyle ilaç tasarlanıp seri üretime geçildiğinde tamamen doğal maddeler içeren yerli ve milli kanser ilacımız olacaktır. Bu nedenle araştırmamızın alan yazına katkı sağlayacağı ve diğer çalışmalara yol göstereceği düşünülmektedir.

6. Uygulanabilirlik

Proje çalışmamız sırasında yapılan işlemler çözüm ve yöntem kısmında sıralı olarak açıklanmıştır. Bu çalışmada yapılan deneyler in vitro koşullarda gerçekleştirilmiştir. Söz konusu bitkilerin organizma üzerindeki etkilerini görebilmek için gerekli izinlerin ve uzman görüşlerinin alınıp hayvan deneyleri yapılmalıdır. Bu çalışmada kullanılan bitkilerin uygun dozları ilaç üretiminde kullanılabilir. Ancak ilaç üretimi pahalı ve zorlu bir süreçtir. Çalışmamızın ticari bir ürün haline gelebilmesi için daha detaylı testlere ihtiyaç vardır. Araştırma geliştirme çalışmalarından sonra meme kanseri tedavisinde kullanılabilir. Ülkemiz ve Balıkesir yöremiz tıbbi aromatik bitkiler açısından zengin bir çeşitliliğe sahiptir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda farklı bitki türleri ile benzeri çalışmalar yapılabilir.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Proje kapsamında özütlerdeki metanolun buharlaştırılmasında Balıkesir Üniversitesi Fen

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar):

Ürünümüz ticari hale geldiğinde farklı türdeki meme kanseri hastalarında güvenle kullanılabilir. Yapılan araştırmalarda Türkiye’de kadınlarda en çok görülen kanser çeşitleri arasında, meme kanseri 1. sırada bulunmaktadır (Gültekin ve Boztaş, 2014). Her sekiz kadından birinde meme kanseri etkili olmaktadır. Meme kanseri kötü huylu bir tümördür ve meme doku hücrelerinde gelişir. Bilim insanları, meme kanserinin görülmesinde etkili olan yaşlanma, genetik sebepler, ailede görülme sıklığı, çocuk sahibi olamama, obezite ve çok sayıda faktörü bilmelerine rağmen henüz bu faktörlerin etkilerini tümüyle ortadan kaldıracak sonuç ve yöntemlere ulaşamamışlardır (Şentürk ve Şentürk, 2015). Ürünümüz bitkisel kaynaklı olduğu için projemizin ticari hale gelmesi ile birçok meme kanseri hastasının yaşam kalitesi artacaktır.

9. Riskler

Bu çalışmada yapılan deneyler in vitro koşullarda gerçekleştirilmiştir. Söz konusu bitkilerin organizma üzerindeki etkilerini görebilmek için gerekli izinlerin ve uzman görüşlerinin alınıp hayvan deneyleri yapılmalıdır. Detaylı çalışmalar ve testlerden sonra oluşabilecek alerjik tepkimeler ve yan etkiler ortadan kalkabilir. Böylece bu çalışmada kullanılan bitkilerin uygun dozları ilaç üretiminde kullanılabilir. Ancak sağlık sektöründe kullanılabilmesi için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Proje kapsamındaki karışımlarda hedeflenen sonuca ulaşamaması durumunda B planı olarak farklı özüt yoğunlukları ve kimyasal oranları kullanılarak deneyler tekrar edilecektir.

9. Proje Ekibi

Takım Lideri: Melike Gülmüne Kırpat

Adı Soyadı	Projedeki Görevi	Okul	Projeyle veya problemle ilgili tecrübesi
Melike Gülmüne Kırpat	Literatür taraması, araştırma, deney, gözlem ve verilerin toparlanması	Balıkesir Özel Simya Koleji	Aile büyüklerinde görülen farklı kanser türleri

10. Kaynaklar

- Abu-Dahab, R., Kasabri, V. ve Afifi, F. Ü. (2014). Evaluation of the Volatile Oil Composition and Antiproliferative Activity of *Laurus nobilis* L. (Lauraceae) on Breast Cancer Cell Line Models, *Records of Natural Products*, ACG Publications 8(2), 136-147.
- Al-Kalaldehy, J.Z. ve arkadaşları, (2010). Volatile Oil Composition and Antiproliferative Activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, *Salvia triloba* Against Human Breast Adenocarcinoma Cells, *Journal of Nutrition Research*, 30, 271-278.
- Anonim, (2019). “Kanser Nedir”, Erişim Tarihi, 04.12.2019. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-nedir-belirtileri>
- Bayram, E. ve ark. (2010). Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler Üretiminin Arttırılması Olanakları. Ziraat Mühendisleri Odası 7. Teknik Kongresi. 11 Ocak, Ankara.
- Baytop, T. (1999). Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2. Baskı, 194-195.
- Çakır, M. ve Erden, Y. (2019) MCF-7 ve PC-3 Hücre Hatlarında, Hücre Canlılığı ve DNA Hasarı Üzerine TRPV4 Antagonisti RN 1734’ün Etkileri. *Bozok Tıp Dergisi* 9(3), 134-39.
- Çolakoğulları, S. (2016). Buğday Çimi (*triticum aestivum* l) Ekstraktının MCF-7 Hücre Serisinde Apoptotik ve Antiproliferatif Etkilerinin İncelenmesi. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi.
- Dikmen M. , Öztürk N. Öztürk Y.(2008). Nar Meyve Kabuğu Ekstresinin MCF-7 Hücre Proliferasyonu Üzerine Sitotoksik ve İnhibitör Etkileri. *Ankara Ecz. Fak. Dergisi*, 37 (3), 179 – 190.
- Dilas, S. ve diğerleri, (2012). In Vitro Antioxidant and Antiproliferative Activity of Three Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract Formulations, *International Journal of Food Science and Technology*, 47, 2052–2062.
- Emir-Çoban, Ö. ve Patır, B. (2010). Antioksidan Etkili Bazı Bitki ve Baharatların Gıdalarda Kullanımı, *Gıda Teknolojileri Elektronik dergisi*, 5(2), 7-19.

- González-Vallinas, M., Reglero, G. ve Molina, A. R. (2015). Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract as a Potential Complementary Agent in Anticancer Therapy, *Journal of Nutrition and Cancer*, 67(8), 1223-1231.
- Ghorbani, A. ve Esmailizadeh, M. (2017). Pharmacological Properties of *Salvia officinalis* and its compone, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7, 433-440.
- Göker, Y. ve Acar, İ. (1983), Orman Yan ürünlerinden (*Laurus nobilis* L.) Akdeniz defnesi, *İ.Ü. Orman Fakültesi Dergisi*, 33(1), 124-140.
- Huang, X. ve diğerleri. (2016). Breast cancer stem cell selectivity of synthetic nanomolar-active salinomycin analogs, *BMC cancer*, 16(1), 145.
- Hussain, I. A. ve arkadaşları. (2010). *Rosmarinus Officinalis* Essential Oil: Antiproliferative, Antioxidant and antibacterial activities, *Brazilian Journal of Microbiology* 41, 1070-1078.
- Karapınar Şentürk Z, Şentürk A. (2015). Yapay Sinir Ağları İle Göğüs Kanseri Tahmini. *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi* 3(2), 345-350.
- Koç, H. (2002). Bitkilerle Sağlıklı Yaşama, T.C. Kültür Bakanlığı Yayınları, Ankara.
- Moore, J., Yousef, M. ve Tsiani, E.(2016). Anticancer Effects of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract and Rosemary Extract Polyphenols, *Journal of Nutrients*, 8(731), 1-32.
- Nabekura, T. ve diğerleri, (2010). Inhibition of Anticancer Drug efflux Transporter P-glycoprotein by Rosemary Phytochemicals, *Pharmacological Journal of Elsevier*, 61, 259-263.
- Özfiliz, P. (2013). BAG-1 Silencing Enhanced Cisplatin or paclitaxel-induced Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Technical University Graduate School of Science Engineering and Technology, Molecular Biology-Genetics and Biotechnology, İstanbul.
- Petiwala, S. M. ve Johnson, J. J. (2015). Diterpenes from Rosemary (*Rosmarinus officinalis*): Defining Their Potential for Anti-Cancer Activity, *Journal of Elsevier* 367, 93–102.
- Peng, C. H. ve diğerleri, (2014). Supercritical Fluid Extracts of Rosemary Leaves Exhibit Potent Anti-Inflammation and Anti-Tumor Effects, *Journal of Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 71 (9), 2223–2232.
- Qi, Qi. ve diğerleri, (2008). Anti-invasive effect of gambogic acid in MDA-MB-231 human breast carcinoma cells, *Biochemistry and Cell Biology*, 86(5), 386-395.
- Pedro, M. Ve diğerleri, (2006). Effects of natural prenylated flavones in the phenotypical ER (+) MCF-7 and ER (-) MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Toxicology letters*, 164(1), 24-36.
- Saatçi, E. (2014). Dünyada ve Türkiye'de Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics* 5(2), 1-8.
- Santel, T. ve diğerleri, (2008). Curcumin inhibits glyoxalase 1—a possible link to its anti-inflammatory and anti-tumor activity, *PLoS One*, 3(10), e3508.
- Selvi, S. ve ark. (2013). Kazdağlarından (Balıkesir-Edremit) Toplanan ve Çay Olarak Tüketilen Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 10(2), 26-33.
- Sevim, D. (2011). Antioksidanlar ve Zeytinyağı. *Zeytin Bilimi Dergisi*, 1 (1), 43-47.
- Şafak, İ. ve Okan, T. (2004). Kekik, defne ve çam fıstığının üretimi ve pazarlaması, *Doğu Akdeniz Ormancılık Araştırma Müdürlüğü Dergisi*, (10), 101-129.
- Tai, J. ve arkadaşları, (2012). Antiproliferation Effect of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on Human Ovarian Cancer Cells in Vitro, *Journal of Phytomedicine*, 19, 436-443.
- Tayarani-Najarana, Z. ve arkadaşları, (2013). Growth Inhibition and Apoptosis Induction of *Salvia chloroleuca* on MCF-7 Breast Cancer Cell Line *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12 (4), 789-799.
- Tuncel, N. B. ve Yılmaz, N. (2010). Kaz Dağları 'ndan Toplanan Bazı Bitkilerin Fenolik Asit Kompozisyonlarının Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi İle Belirlenmesi. *Akademik Gıda*, (3), 18-23.
- Turan, M. ve ark. (2010). Sivas Yöresine Özgü Bazı Bitki Özütlerinin Antineoplastik Etkileri. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, (32), 9-18.
- Tüysüz, E. C. (2019). Cancer Stem Cell Isolation From Chordoma Cell Lines: Integrated miRNA-mRNA Analysis of The Cancer Stem Cells, Submitted to Graduate School of Natural and Applied Sciences in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Biotechnology, Yeditepe University, İstanbul.