

**T.C.**  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**



**BAZI ENDEMİK *CIRSİUM* TÜRLERİNİN HİDROJEN PEROKSİT (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) İLE İNDÜKLENMİŞ OLAN İNSAN LENFOSİT HÜCRELERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN GİDERİLMESİNDEKİ POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI**

**HAMZA BAYHAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Jüri Üyeleri :** Prof. Dr. Serap DOĞAN (Tez Danışmanı)  
Arş. Gör. Dr. Begümhan YILMAZ KARDAŞ (Eş Danışman)  
Prof. Dr. Serap ÇELİKLER KASIMOĞULLARI  
Prof. Dr. Oktay ARSLAN

**BALIKESİR, HAZİRAN-2022**

## ETİK BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak tarafımda hazırlanan “**Bazı Endemik *Cirsium* Türlerinin Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) İle İndüklenmiş Olan İnsan Lenfosit Hücrelerindeki Sitotoksik ve Genotoksik Etkilerinin Giderilmesindeki Potansiyelinin Araştırılması**” başlıklı tezde;

- Tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Kullanılan veriler ve sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tüm bilgi ve sonuçları bilimsel araştırma ve etik ilkelere uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım eserlere atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ederim.

**Hamza BAYHAN**

(imza)

**Bu tez alışması TÜBİTAK tarafından 120Z814 nolu proje ile desteklenmiştir.**

## ÖZET

**BAZI ENDEMİK *CIRSİUM* TÜRLERİNİN HİDROJEN PEROKSİT (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) İLE İNDÜKLENMİŞ OLAN İNSAN LENFOSİT HÜCRELERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN GİDERİLMESİNDEKİ POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**HAMZA BAYHAN**  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERAP DOĞAN)**  
**(EŞ DANIŞMAN: ARŞ. GÖR. DR. BEGÜMHAN YILMAZ KARDAŞ)**  
**BALIKESİR, HAZİRAN- 2022**

Bu çalışmada, endemik, *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci türlerinin farklı ekstraktlarının (su, etanol ve metanol) ve dozlarının (0-100 mg/L) bir reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksitle indüklenmiş insan lenfosit hücreleri üzerindeki *in vitro* sitotoksik/antigenotoksik etkileri ve antioksidan kapasiteleri araştırılmıştır. Bu amaçla, sitotoksik aktiviteyi belirlemek için, MTS testi ((5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4,5-dimetil tiyazol)-3-(4-sülfofenil) tetrazolyum)) ve JULI-Hücre yaşamlılığı testi, genotoksik aktiviteyi araştırmak için mikronükleus, kardeş kromatit değişim ve kromozom aberasyon testleri, antioksidan aktivitenin aydınlatılması için de 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve 2,2-Azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit (ABTS) testleri kullanılmıştır. Tüm ekstraktların 0-100 mg/L doz aralığında lenfosit hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etki göstermediği gözlenmiştir. Bitki ekstraktlarının genotoksik aktivitesi mikronükleus (MN), kromozom aberasyon (KA) ve kardeş kromatit değişimi (KKD) testleri ile araştırılmıştır. *Cirsium balikesirense* ve *Cirsium baytope* bitkilerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in neden olduğu MN, KA ve KKD oranlarını önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. Bitkilerin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının su ve etanol ekstraktlarına göre daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu da belirlenmiştir. *Cirsium* türlerinin fenolik bileşikleri HPLC ile belirlenmeye çalışılmış ve en fazla miktarda bulunan fenolik bileşiğin *Cirsium balikesirense* bitkisinde kuersetin olduğu bulunmuştur. Ayrıca bitkilerin çiçek ve yaprak kısımlarının antibakteriyel aktiviteleri *Escherichia coli* ve *Stahylococcus aureus* bakterilerine karşı disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır ve çiçek kısımlarından hazırlanan %70'lik metanol ekstraktlarının en iyi inhibisyon zonunu oluşturduğu gözlenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** *Cirsium*, Hidrojen Peroksit, Sitotoksisite, Genotoksisite, Antioksidan Aktivite, Antibakteriyel Aktivite

Bilim Kod / Kodları : 20610, 20606, 20308

Sayfa Sayısı: 122

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE POTENTIALS OF SOME ENDEMIC *CIRSIIUM* SPECIES TO ELIMINATE CYTOTOXIC AND GENOTOXIC EFFECTS ON HYDROGEN PEROXIDE (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) INDUCED HUMAN LYMPHOCYTE CELLS

MSC THESIS

HAMZA BAYHAN

BALIKESIR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

MOLECULAR BIOLOGY AND GENETIC

(SUPERVISOR: PROF. DR. SERAP DOGAN )

(CO-SUPERVISOR: DR. BEGUMHAN YILMAZ KARDAS )

BALIKESİR, JUNE - 2022

In this study, *in vitro* cytotoxic/antigenotoxic effects and antioxidant capacities of different extracts (water, ethanol and methanol) and doses (0-100 mg/L) of endemic *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak and *Cirsium balikesirensense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci species on human lymphocyte cells induced by hydrogen peroxide, a reactive oxygen species, were investigated. For this purpose, to determine cytotoxic activity 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-inner salt assay (MTS) and JuLI-Cell viability tests, to investigate genotoxic activities micronucleus (MN), sister chromatid exchange (SCE) and chromosome aberration (CA) tests and to elucidate the antioxidant activities 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazil (DPPH) and 2,2-Azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) tests were used. According to MTS and JuLI-cell viability assays, it was observed that none of the extracts showed any cytotoxic effect on lymphocyte cells in the dose range of 0-100 mg/L. Genotoxic activity analyses showed that methanol extracts prepared from the leaf parts of *Cirsium Balikesirensense* and *Cirsium baytope* plants significantly inhibited the rates of MN, CA and SCE caused by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. It was also determined that methanol extracts prepared from the leaf parts of plants have higher antioxidant capacities than water and ethanol extracts. The phenolic compounds of *Cirsium* species were determined by HPLC and the phenolic compound found in the highest concentration was quercetin in *Cirsium balikesirensense* plant. In addition, the antibacterial activities of the flower and leaf parts of the plants were investigated by disc diffusion method against *Escherichia coli* and *Stahylococcus aureus* bacteria, and it was observed that 70% methanol extracts prepared from the flower parts formed the biggest inhibition zones.

**KEYWORD:** *Cirsium*, Hydrogen Peroxide, Cytotoxicity, Genotoxicity, Antioxidant Activity, Antibacterial Activity

Science Code/Codes: 20610, 20606, 20308

Page: 122

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>SEMBOL LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Asteraceae (Papatyagiller) Familyasının Genel Özellikleri.....	2
1.1.1 <i>Cirsium</i> Hakkında Genel Bilgi .....	2
1.1.1.1 <i>Cirsium byzantinum</i> Steud.....	2
1.1.1.2 <i>Cirsium baytopae</i> P.H.Davis & Parris.....	3
1.1.1.3 <i>Cirsium steriolepis</i> Petrak.....	3
1.1.1.4 <i>Cirsium balikesirense</i> Yıldız, Arabacı & Dirmenci.....	3
1.2 Reaktif Oksijen Türleri (ROS) .....	4
1.2.1 Hidrojen Peroksit .....	5
1.3 Antioksidan .....	5
1.3.1 DPPH .....	6
1.3.2 ABTS .....	7
1.4 Hücre Kültürü Ve Sitotoksisite .....	8
1.4.1 MTS .....	8
1.4.2 JuLI-Hücre Yaşamlılığı Testi.....	9
1.5 Genotoksik Aktivite .....	10
1.5.1 Kullanılan Genotoksisite Testleri .....	11
1.5.1.1 Mikronükleus Testi (MN).....	11
1.5.1.2 Kromozom Aberasyon Testi (KA).....	13
1.5.1.3 Kardeş Kromatit Değişimi Testi (KKD) .....	14
1.6 Antibakteriyel Aktivite .....	15
1.7 Literatür Özeti .....	15
1.8 Çalışmanın Amacı .....	18
<b>2. MATERYAL-METOT</b> .....	<b>19</b>
2.1 Materyal .....	19
2.1.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar .....	19
2.1.2 Çalışmada Kullanılacak Cihazlar .....	19
2.2 Metot.....	20
2.2.1 Bitki Materyallerinin Temini.....	20
2.2.2 Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması .....	20
2.2.3 Bitki Türlerinin İçerik Analizi.....	21
2.2.3.1 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) .....	21
2.2.4 Antioksidan Kapasitenin Ölçümü.....	21
2.2.4.1 DPPH.....	21
2.2.4.2 ABTS <sup>+</sup> .....	21

2.2.5 Hücre Kültürü İşlemleri .....	22
2.2.5.1 Malzemelerin Sterilizasyonu .....	22
2.2.5.2 Besiyerinin hazırlanması .....	22
2.2.5.3 Kandan Lenfosit İzolasyonu .....	22
2.2.6 Sitotoksosite Testleri.....	23
2.2.6.1 MTS Testi .....	23
2.2.6.2 JuLI- Hücre Yaşamlılığı Testi .....	24
2.2.7 Genotoksosite Testleri .....	24
2.2.7.1 Mikronükleus Testi .....	25
2.2.7.2 Kromozom Aberasyonu.....	26
2.2.7.3 Kardeş Kromatit Değişim Testi .....	26
2.2.8 Antibakteriyel Aktivite .....	27
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
3.1 HPLC Sonuçları .....	28
3.2 Antioksidan Sonuçları .....	28
3.3 Sitotoksosite Sonuçları .....	30
3.3.1 MTS Testi Sonuçları.....	30
3.3.1.1 <i>Cirsium byzantinum</i> Steud Bitkisinin MTS Sonuçları .....	30
3.3.1.2 <i>Cirsium baytopae</i> P.H.Davis & Parris Bitkisinin MTS Sonuçları .....	32
3.3.1.3 <i>Cirsium steriolepis</i> Petrak Bitkisinin MTS Sonuçları.....	34
3.3.1.4 <i>Cirsium balikesirense</i> Yıldız, Arabacı & Dirmenci Bitkisinin MTS Sonuçları ....	37
3.3.2 JuLI-Hücre Yaşamlılığı Testi Sonuçları .....	39
3.3.2.1 <i>Cirsium byzantinum</i> Steud Bitkisinin JuLI Sonuçları .....	39
3.3.2.2 <i>Cirsium baytopae</i> P.H.Davis & Parris Bitkisinin JuLI Sonuçları.....	42
3.3.2.3 <i>Cirsium steriolepis</i> Petrak Bitkisinin JuLI Sonuçları.....	44
3.3.2.4 <i>Cirsium balikesirense</i> Yıldız, Arabacı & Dirmenci Bitkisinin JuLI Sonuçları ....	47
3.4 Genotoksosite Sonuçları .....	49
3.4.1 Mikronükleus Testi Sonuçları .....	49
3.4.2 Kromozom Aberasyon Testi Sonuçları.....	54
3.4.3 Kardeş Kromatit Değişimi Testi Sonuçları .....	56
3.5 Antibakteriyel Testi Sonuçları .....	57
<b>4. SONUÇ VE TARTIŞMA .....</b>	<b>59</b>
4.1 HPLC Sonuçları .....	59
4.2 Antioksidan Kapasite Sonuçları .....	62
4.3 Sitotoksosite Testi Sonuçları.....	64
4.3.1 MTS Testi Sonuçları.....	65
4.3.2 JuLI-Hücre Yaşamlılığı Testi Sonuçları .....	71
4.4 Genotoksosite Testi Sonuçları .....	76
4.4.1 Mikronükleus Sonuçları .....	76
4.4.2 Kromozom Aberasyon Testi Sonuçları.....	89
4.4.3 Kardeş Kromatit Değişim Testi Sonuçları .....	96
4.5 Antibakteriyel Testi Sonuçları .....	101
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>105</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>108</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>120</b>
EK A: Etik Kurul Kararı .....	120
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>122</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 1.1: Çalışmada kullanılan <i>Cirsium</i> türleri.....	3
Şekil 1.2: Oksidatif dengenin serbest radikaller lehine olduğunda .....	4
Şekil 1.3: DPPH radikali ve onun stabil formu .....	7
Şekil 1.4: Potasyum persülfat oksidasyonu ile ABTS <sup>2-</sup> den oksidan ABTS <sup>-</sup> nin oluşması..	7
Şekil 1.5: MTS'in canlı hücrelerde formazan ürünlere indirgenme reaksiyonu .....	9
Şekil 1.6: Tripan mavisi testi ile canlı ve ölü hücre farkı .....	9
Şekil 1.7: Genotoksinlerin DNA üzerinde etkileri .....	11
Şekil 1.8: Hücre bölünmesi sırasında mikronükleus oluşumunun adımları. ....	12
Şekil 1.9: Mikronükleus içeren bi-hücreler .....	13
Şekil 1.10: Kromozomal anomalilikler.....	14
Şekil 1.11: Işık mikroskobunun 100X'inde kardeş kromatit değişimlerinin görüntülenmesi .....	15
Şekil 2.1: Ficoll-Paque ile muamele edilmiş kanın santrifüj sonrası katmanları. ....	23
Şekil 3.1: <i>Cirsium byzantinum</i> Steud bitkisinin MTS sonuçları.. .....	32
Şekil 3.2: <i>Cirsium baytopae</i> P.H.Davis & Parris bitkisinin MTS sonuçları.....	34
Şekil 3.3: <i>Cirsium steriolepis</i> Petrak bitkisinin MTS sonuçları.....	36
Şekil 3.4: <i>Cirsium balikesirense</i> Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin MTS sonuçları ...	39
Şekil 3.5: <i>Cirsium byzantinum</i> Steud bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. ....	41
Şekil 3.6: <i>Cirsium baytopae</i> P.H.Davis & Parris bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. ....	44
Şekil 3.7: <i>Cirsium steriolepis</i> Petrak bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. ....	46
Şekil 3.8: <i>Cirsium balikesirense</i> Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. ....	49
Şekil 3.9: Mikronükleus testi sonucu görülen hücreler .....	54
Şekil 3.10: <i>Escherichia Coli</i> bakterisine karşı <i>Cirsium</i> örneklerinin oluşturduğu zon görüntüleri. ....	58
Şekil 3.11: <i>Staphylococcus Aureus</i> bakterisine karşı <i>Cirsium</i> örneklerinin oluşturduğu zon görüntüleri .....	58
Şekil A.1: Etik kurul Kararı'nın 1. sayfası .....	120
Şekil A.2: Etik Kurul Kararı'nın 2. sayfası.....	121



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

<b>Tablo 1.1:</b> Reaktif Oksijen Türlerinin Sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo 2.1:</b> Çalışma kapsamında kullanılan bitkilerin toplandığı lokaliteler. ....	20
<b>Tablo 2.2:</b> Genotoksisite testlerinde kullanılan test tüpleri.....	23
<b>Tablo 2.3:</b> Genotoksisite testlerinde kullanılan tamponlar .....	23
<b>Tablo 3.1:</b> <i>Cirsium</i> türlerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının HPLC sonuçları .....	28
<b>Tablo 3.2:</b> <i>Cirsium</i> türlerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının DPPH ve ABTS antioksidan aktivite testleri ile belirlenen IC <sub>50</sub> değerleri. ....	29
<b>Tablo 3.3:</b> <i>Cirsium byzantinum</i> Steud bitkisinin mikronükleus sonuçları. ....	50
<b>Tablo 3.4:</b> <i>Cirsium baytopae</i> P.H.Davis & Parris bitkisinin mikronükleus sonuçları. ....	51
<b>Tablo 3.5:</b> <i>Cirsium steriolepis</i> Petrak bitkisinin mikronükleus sonuçları. ....	52
<b>Tablo 3.6:</b> <i>Cirsium balikesirensense</i> Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin mikronükleus sonuçları. ....	53
<b>Tablo 3.7:</b> <i>Cirsium</i> örneklerinin kromozom aberasyon testinin total aberasyon oranları (gap ve pulverizasyon dahil edilerek ve edilmeden) ve %MI değerleri. ....	55
<b>Tablo 3.8:</b> <i>Cirsium</i> örneklerinin kardeş kromatit değişim testi sonucu ve proliferatif indeks değerleri.....	56
<b>Tablo 3.9:</b> <i>Cirsium</i> örneklerinin kardeş kromatit değişimi deneyinde H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin neden olduğu genotoksik hasarı inhibe etme yüzdesi. ....	57
<b>Tablo 3.10:</b> <i>Cirsium</i> türlerinin çiçek ve yaprak kısımlarının <i>Escherichia coli</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i> karşı oluşturduğu zon çapları. ....	57

## SEMBOL LİSTESİ

<b>A431</b>	: Cilt Epidermoid Karsinom
<b>A549</b>	: Akciğer Adenokarsinom Hücresi
<b>ABTS</b>	: 2,2-(azinobis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit))
<b>Cyt-B</b>	: Sitokalsin-B
<b>DPPH</b>	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
<b>FBS</b>	: Fetal bovine serum
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>HeLa</b>	: Serviks Epitelyal Adenokarsinom
<b>IC<sub>50</sub></b>	: %50 inhibitör konsantrasyonu
<b>KA</b>	: Kromozom aberasyon
<b>KCl</b>	: Potasyum klorür
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	: Monopotasyum fosfat
<b>MN</b>	: Mikronükleus
<b>MTS</b>	: 5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4,5-dimetiltiyazol)-3-(4-sülfofenil-2H-tetrazolyum
<b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	: Disodyum fosfat
<b>NaCl</b>	: Sodyum klorür
<b>NDI</b>	: Nükleer bölünme indeksi
<b>Pen/Strep</b>	: Penisilin/ Streptomisin
<b>PRI</b>	: Proliferatif indeks
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SCE</b>	: Kardeş kromatit değişim testi

## ÖNSÖZ

Her zaman bana güvenen, lisans ve yüksek lisans eğitim hayatım boyunca değerli bilgilerini paylaşılan, akademik anlamda ilerlememe yardımcı olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Serap DOĞAN'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Her zaman pozitif enerjisiyle bizi yükselten, labdaki tüm zorlukları aşmamızı sağlayan bilgi ve birikimlerini esirgemeyen eş danışmanım Arş. Gör. Dr. Begümhan YILMAZ KARDAŞ'a teşekkür ederim.

Güler yüzüyle lablamızı şenlendiren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman yanımızda olan Dr. Öğr. Gör. Mehmet Emin DİKEN hocama teşekkür ederim.

Tezim için gerekli olan bitkileri toplayıp teşhis eden Prof. Dr. Tuncay DİRMENCİ'ye teşekkür ederim.

Laboratuvarda her zaman yardımına koşan lab arkadaşlarım Saliha AYDIN, Sedef Kırdar ve Franziska WILD KORKMAZ'a teşekkür ederim. Yanımda olamasalar da her zaman ellerini üzerimde hissettiğim Fatih ALBAYRAK, Yük. Müh. Mehmet Emin ÜNSAL, Enes DİKMEN, Gizem ATAR ve Moleküler Biyolog Emine Merve DEMİRBAŞ'a teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, eğitim hayatım süresince bana her zaman inanan, beni yüreklendiren ve her zaman yanımda olan babam Ferhat BAYHAN, annem Fatma BAYHAN, abim Ozan BAYHAN ve kardeşim Alper BAYHAN'a teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

**Balıkesir, 2022**

**Hamza BAYHAN**

*Canım kardeşim Alper BAYHAN'ın anısına...*

## 1. GİRİŞ

Günümüzde kimyasal maddelere maruziyet süresinin artış ve çeşitlilik göstermesi ve kimyasalların gerekli güvenlik testlerinden geçmeden kullanılması insan sağlığı, çevre ve doğal kaynaklar üzerinde olumsuz etkilerini arttırmıştır. Bu nedenle sentetik ve doğal kimyasal maddelerin mutajenik ve karsinojenik etkilerinin araştırılıp sınıflandırılması, kimyasalların ve ilaçların neden olabileceği olası risklerin minimum seviyeye indirilmesi için doğal bileşiklerin koruyucu potansiyellerinin araştırılması oldukça popüler hale gelmiştir [1]-[2]-[3].

Şifalı bitkiler, antik çağlardan beri hastalıkların önlenmesi ya da tedavisi için kullanılan önemli doğal ilaç kaynaklarıdır [4]. Bitkilerin kuru ya da ekstraktları aktif metabolitlerce zengin olduğu için halk arasında hastalıkların tedavisinde yüzyıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır [5]-[6]. Bu aktif metabolitlerden en bilineni sekonder metabolitlerdir ve bu metabolitler bitkilerin çiçek, yaprak, sap ve gövde kısımlarında bulunabilir ve bitkiye has tat ve koku vermekle beraber güçlü antioksidan etkiye de sahiptirler. Son yıllarda, bitkilerin içeriklerinde bulunan polifenoller, flavonoidler ve fenolik asitlerin reaktif oksijen türleri (ROS)'ları temizleyerek ve konakçı antioksidan savunma sistemlerini artırarak genotoksik kanserojenlerin zararlı etkilerine karşı koruyucu etki gösterdikleri bilinmektedir [7].

Reaktif oksijen türleri proteinlerde, karbonhidratlarda, lipidlerde ve DNA'da yapısal bozukluklara neden olabilmektedir. Meydana gelen oksidatif hasarın telafi edilmemesi sonucu zamanla artarak ateroskleroz, diyabet, alzheimer, koroner kalp hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalığın oluşmasına neden olduğu bilinmektedir. İlaçların pahalı olması veya ilaç katkı maddelerinin sentetik olması tedavi süreçlerinde aksaklıklara neden olabilmektedir. Bu yüzden, günlük yaşamda insanların karşılaştığı doğal ya da yapay mutajenlerin genotoksik etkilerinin giderilmesinde terapötik moleküllerin önemi artmıştır.

Bu çalışmada, Asteraceae familyasına ait olan endemik *Cirsium steriolepis* Petrak, *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci türlerinin farklı çözücülerde (su, etanol ve metanol) ve konsantrasyonlarda hazırlanmış ekstraktlarının bir reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksitle indüklenmiş insan lenfosit hücreleri üzerindeki *in vitro* sitotoksik/antigenotoksik

etkileri ve antioksidan kapasiteleri araştırılmıştır. Ayrıca HPLC ile bitki ekstraktlarının fenolik kompozisyonu ve antibakteriyel aktiviteleri de disk difüzyon yöntemi ile belirlenmeye çalışılmıştır.

## **1.1 Asteraceae (Papatyagiller) Familyasının Genel Özellikleri**

Dünyada 23.000'e yakın *Asteraceae* türü vardır ve Türkiye'nin en büyük çiçekli bitki ailesinden birini oluşturmaktadır [8]. *Asteraceae* (papatyagiller) familyası tür ve cins açısından en zengin ailelerdendir ve *Centaurea* L., *Hieracium* L. ve *Cirsium* Mill., *Asteraceae* familyasının tür sayısı bakımından en büyük cinslerindedir. *Asteraceae* familyası, Amerika'nın güneybatısı ve Meksika, Brezilya'nın güneyi, And Dağları boyunca, Akdeniz Bölgesi, Güneybatı Asya, Orta Asya, Güney Afrika ve Avustralya lokalitelerinde yayılış göstermektedir [9]. Tıbbi ve aromatik bitkiler sınıfında bulunan *Asteraceae* familyasından elde edilen ekstraktlar ile yapılan deneylerde bu ailenin, antifungal, antihipertansif (tansiyon düşürücü), diüretik ve antihelmintik (anti-parazitik) özellikleri bulundurduğu bildirilmiştir [8].

### **1.1.1 *Cirsium* Hakkında Genel Bilgi**

"*Cirsium*" ismini; Dioscorides tarafından Yunanca'da "varis" anlamına gelen "Kirsos" kelimesinden türetilmiştir ve çoğu bitki ıslahçısı ve botanikçi *Cirsium* bitkilerinin, varis iyileştirici olarak halk arasında kullanıldığını rapor edilmiştir [10]. *Cirsium* türlerinin çiçek kısımları flavonoidler (linarin, pectolinarin, apigenin, hispidulin) ve fenolik bileşikler içerir ve bu içerdiği aktif metabolitlerden dolayı Anadolu'da yaşayan halk tarafından kuvvet verici ve iştah açıcı olarak, başka ülkelerde ise bitkinin kök kısımlarından hazırlanan ekstraktların kuvvet verici, antioksidan, antidiyabetik ve karaciğer koruyucu olarak, yaprak kısımlarının ise antiinflamatuvar ve anseptik olarak, bitkinin tümü kullanılarak yapılan ekstraktların ise idrar söktürücü olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Yapılan son çalışmalar ile de *Cirsium* türlerinin farklı ekstraktlarının antioksidan ve antibakteriyel özellikler sergilediği rapor edilmiştir [11]-[12]-[13].

#### **1.1.1.1 *Cirsium byzantinum* Steud**

*Asteraceae* familyasından olan ve halk arasında hoş kangal olarak bilinen *Cirsium byzantinum* Steud bitkisi genel olarak Güney Avrupa ve Kafkasya dağlarında yayılış göstermesine rağmen Avrupa, Asya, Afrika ve Amerika kıtalarında lokalite gösteren endemik bir türdür (Şekil 1.1 (a)) [14].

### 1.1.1.2 *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris

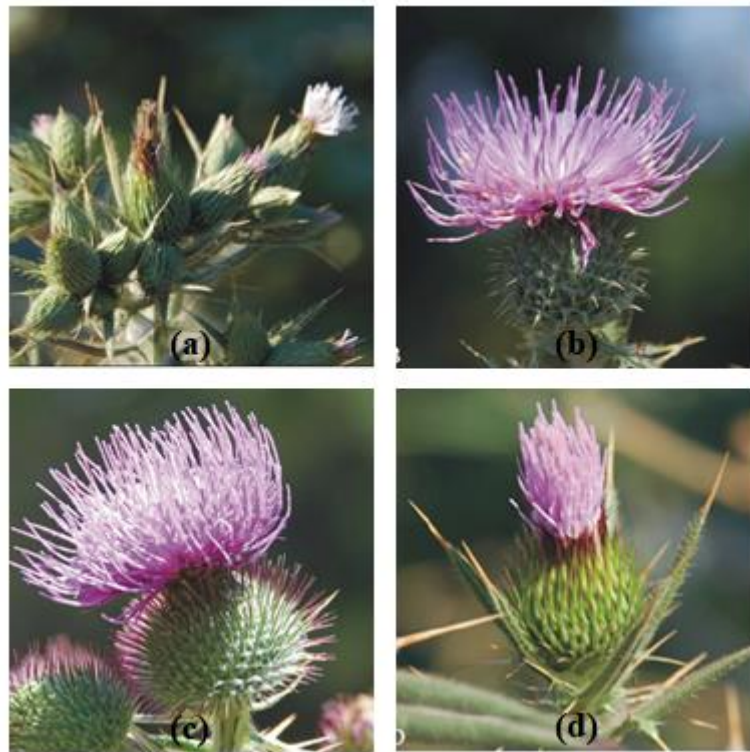
Asteraceae familyasından olan ve halk arasında zarif kangal olarak bilinen *Cirsium baytopae* Kırklareli'nin doğusunda yayılış gösteren endemik bir türdür (Şekil 1.1 (b)) [15].

### 1.1.1.3 *Cirsium steriolepis* Petrak

Asteraceae familyasından olan ve halk arasında kaz kangalı olarak bilinen *Cirsium steriolepis* Avrupa, Kuzey Afrika, Asya, Kuzey ve orta Amerika'da, Türkiye'de ise Tekirdağ bölgesinde bulunan endemik bir türdür (Şekil 1.1 (c)) [16].

### 1.1.1.4 *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci

Asteraceae familyasından olan ve halk arasında bal kangalı olarak bilinen *Cirsium balıkesirense* türü Türkiye'nin batısında Balıkesir (Kaz Dağları), Bursa ve Yalova illerinde bulunan endemik bir türdür (Şekil 1.1 (d)) [17].



**Şekil 1.1:** Çalışmada kullanılan *Cirsium* türleri. a- *Cirsium byzantinum* Steud, b- *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, c-*Cirsium steriolepis* Petrak, d- *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin fotoğrafları.

## 1.2 Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Serbest radikaller, metabolizma sırasında üretilen, moleküler yapılarında bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron taşıyan aktif kimyasal ürünlere denir [18]-[19]. En önemli serbest radikaller oksijen kaynaklı olanlardır ve mitokondriyal metabolizma esnasında, kullanılan oksijenin çoğu suya indirgenir; ancak yaklaşık olarak % 4 ile % 5'i reaktif oksijen türlerine (ROS) dönüştürülür [18]-[20]. Normal fizyolojik koşullarda, sağlıklı canlı metabolizmasında antioksidanlar ile serbest radikaller denge halinde bulunurlar. Organizmalarda serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki denge eksojen kaynaklı; çevre kirliliği, alkol ve sigara kullanımı, orman yangınları, X-rays ve UV ışınları gibi durumlarda serbest radikaller lehine bozularak oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir [21]-[22]-[23].



Şekil 1.2: Oksidatif denge [21].

Organizmanın normal metabolik koşullarda kullandığı oksijen, endojen ve eksojen maddelerin reaksiyonu ile serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Oluşan serbest radikaller, membran lipidleri (lipid peroksidasyonu), proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve DNA üzerinde oksidatif hasarlar oluşturarak hücre ölümlerine neden olabilirler (Şekil 1.2) [23]-[24]-[25]. ROS ve serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif DNA hasarı,



kanser, kas dejenerasyonu, koroner kalp hastalığı ve yaşlanma dahil birçok hastalığının oluşmasına neden olmakla beraber en ciddi etkisi DNA hasarları oluşturmaktadır. DNA'nın baz yapısı serbest radikaller için kolay bir hedeftir ve en iyi bilinen hasar örneği guaninin 8. karbonunun hidroksilasyonudur [23]-[26]-[27]. Hidroksil radikali; pürin, pirimidin bazları ve deoksiriboz omurgası ile reaksiyona girerek 8-okso-7,8 dehidro-2-deoksiguanozin hidroksimetil üre oluşturmak üzere guaninin C-8 hidroksilasyonu ile çeşitli bazlar oluşturduğu rapor edilmiştir [25]. Metabolizma esnasında üretilen reaktif oksijen türleri Tablo 1.1'de verilmiştir.

**Tablo 1.1:** Reaktif Oksijen Türlerinin Sınıflandırılması.

<b>Radikaller</b>	<b>Radikal Olmayanlar</b>	<b>Singlet Oksijen</b>
Süperoksit radikal ( $O_2^-$ )	Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )	$^1O_2$
Hidroksil radikal ( $OH^-$ )	Lipid hidroperoksit( LOOH)	
Alkoksil radikal ( $LO^-$ )	Hipoklorik asit ( HCl)	
Peroksil radikal ( $LOO^-$ )		

### 1.2.1 Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit kuvvetli bir radikal değildir ve katalaz enzimi varlığında su ve oksijen moleküllerine parçalanmasından dolayı çevre dostu olarak görülür ancak oksijen atomları arasındaki bağın kırılmasıyla ya iki hidroksil radikali ya da bir hidrojen ve bir hidroperoksil radikalleri oluşturarak kimyasal maddelerle reaksiyona girerek kuvvetli radikallere dönüşür. Bu radikaller özellikle sülfidril grupları ve çift bağları içeren grupları hedef aldığı (DNA, lipid, protein gibi hücre bileşenleri) bilinmektedir [28]-[29]-[30]. Hidrojen peroksit, aquaporin vasıtasıyla kolayca hücreye girerek çekirdeğe ulaşır ve hidroksilsiz radikaller üreterek DNA omurgasındaki şeker gruplarında tek iplikçik kopmalarına, bazlarda ise pürin ve pirimidinlere saldırarak fizyolojik şartları etkileyerek DNA'ya zarar verir [19]-[26].

### 1.3 Antioksidan

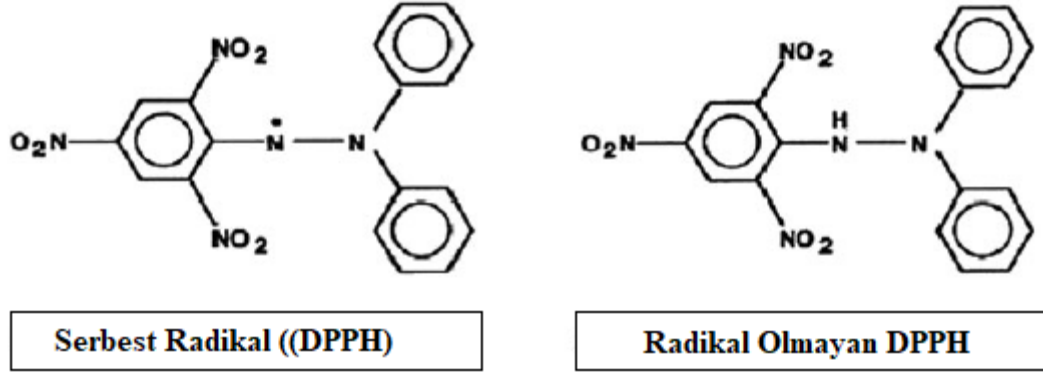
Oksijen, insan yaşamı için elzem bir öneme sahip olmasına rağmen metabolizma sırasında üretilen reaktif oksijen türlerinin oluşmasına öncülük ederek vücuda ciddi hasarlar verebilir. Antioksidanlar, serbest radikalleri ortamdan süpürerek hücre hasarlarını ortadan kaldıran maddelerdir. Antioksidanlar, endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilirler ve her

ikisi de serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hastalık riskini azaltırlar [22]-[31]. Organizmada hücre ve dokuların korunup normal fonksiyonların yerine getirmek için ortamda bulunan serbest radikallere uygun eletronun bağlanması sağlayarak stabil yapı oluşumunu sağlar ve oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin korunmasını sağlayarak koruyucu etki gösterirler [32].

Son yıllarda, polifenoller, flavonoidler ve fenolik asitler başta olmak üzere diyet bileşenleri kemopreventif ajanlar olarak araştırmacılar arasında büyük ilgi görmüştür. Diyet bileşenlerinin koruma yollarından biri, DNA'ya zarar veren ve hastalık etkeni olan belirli reaktif oksijen türlerini hidrojen verme ya da metal şelatlama kapasitelerine bağlı olarak antioksidan özellikler sergilerler. Epidemiyolojik çalışmalar, birçok bitkide polifenoller, flavonoidler ve fenolik asitler gibi antioksidan moleküller bol miktarda bulunduğu için bu gıdaların fazla miktarda tüketilmesinin kanser ile ters orantılı olduğunu, spesifik mutajenlerin veya kanserojenlerin etkisini azalttığını göstermiştir [33]-[7]. Bundan dolayı, bitkisel ürünlerde bulunan antioksidan içeriğe sahip sekonder bileşiklerin, DNA'daki oksidatif hasarları engelleyerek koruyucu etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir [34].

### **1.3.1 DPPH**

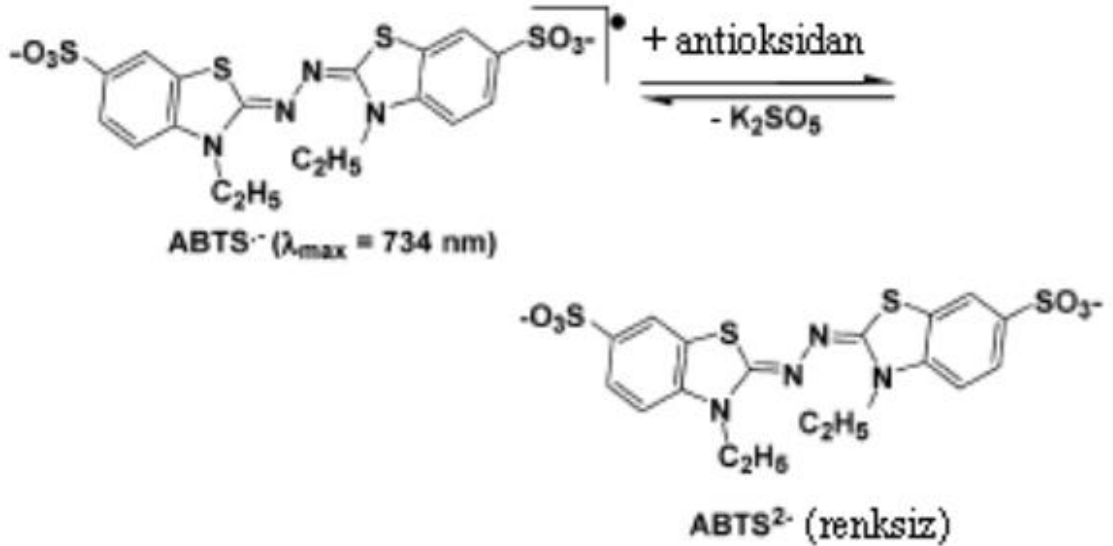
DPPH, Blois (1958) tarafından geliştirilmiştir ve 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH;  $C_{18}H_{12}N_5O_6$ ,  $M=394.33$ ) serbest radikal süpürme reaktifi kullanılarak bir bileşiğin, bir ekstraktın veya biyolojik kaynakların antioksidan potansiyelleri değerlendirilmesinde kullanılan en basit yöntemdir. Bu yöntemde antioksidan içeriğe sahip moleküller hidrojen atomlarını, DPPH'da bulunan nitrojen atomuna transfer ederek indirger ve renk değişimlerine neden olur (Şekil 1.3) [35]. Bu yöntemin avantajı, DPPH reaktifinin tüm maddelerle kolayca reaksiyona girebilmesidir [36].



Şekil 1.3: DPPH radikali ve onun stabil formu [35].

### 1.3.2 ABTS

Antioksidan aktivitenin taranması için kullanılan yöntemlerden olan ABTS testi, hem sulu hem de organik çözücülerde çözünen geniş bir pH aralığında sabit kalan, lipofilik ve hidrofilik bileşiklerin antioksidan içeriğinin tayininde kullanılır. 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS<sup>•+</sup>), ABTS'nin potasyum persülfat ile oksidasyonu ile üretilir (Şekil 1.4) ve hidrojen veren antioksidanların varlığında indirgenerek renk değişimine neden olur [37]-[38].



Şekil 1.4: Potasyum persülfat oksidasyonu ile ABTS<sup>2-</sup>'den oksidan ABTS<sup>•+</sup>'nin oluşması [39].

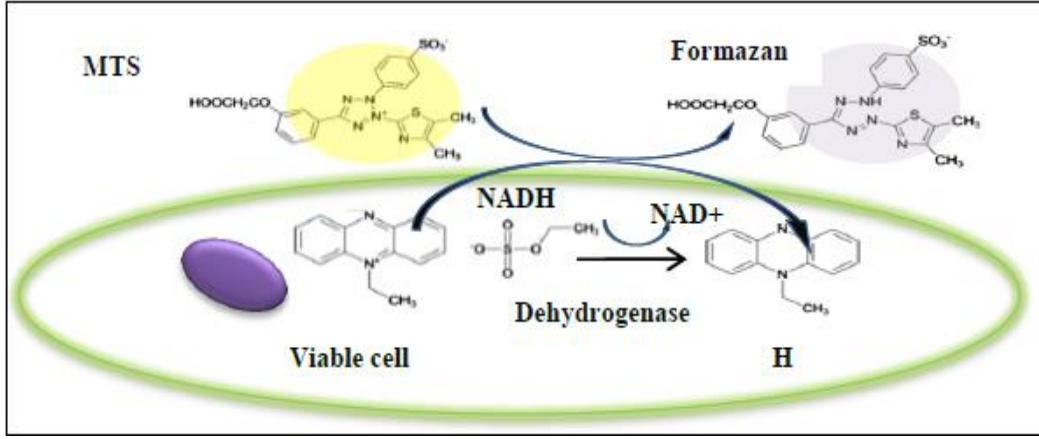
#### 1.4 Hücre Kültürü ve Sitotoksosite

Hücre kültürü, hücreler için gerekli olan temel besinleri (amino asitler, karbonhidratlar, vitaminler, mineraller), büyüme faktörlerini, hormonları, gazları (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>) ve fiziko-kimyasal şartları (pH, ozmotik) içeren *in vitro* şartlarda büyümesini sağlayan uygun bir ortamdır. [40]. Hücre kültürü, ekstraktların, biyolojik materyallerin ya da kültüre edilen hücrelerin birbirleriyle etkileşimini ve biyokimyasal süreçlerin incelenmesini kolaylaştırır. Bu yüzden hassas, güvenilir ve uygun bir ortam sunmaktadır [41].

*In vitro* hücre kültüründe araştırılacak madde, hücrelerin yüzey ile temaslanmasını, üç boyutlu yapılarını, hücre büyüme hızlarını etkiliyorsa ya da hücrelerin ölmesine neden oluyorsa sitotoksik olarak kabul edilir [42]. Sitotoksosite testlerinin sürekli gelişmesiyle birlikte morfolojik değişikliklerle hücre hasarının belirlenmesi, hücre büyümesinin ve metabolik özelliklerinin ölçülmesi gibi yöntemler ortaya çıkmış ve giderek kalitatif tayinden kantitatif tayine doğru gelişmiştir [43]. Hücre temelli sitotoksosite çalışmaları hem *in vivo* deneylere alternatif olması hemde *in vivo* çalışma verilerine uygun sonuçlar vermesi nedeniyle laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır [44].

##### 1.4.1 MTS

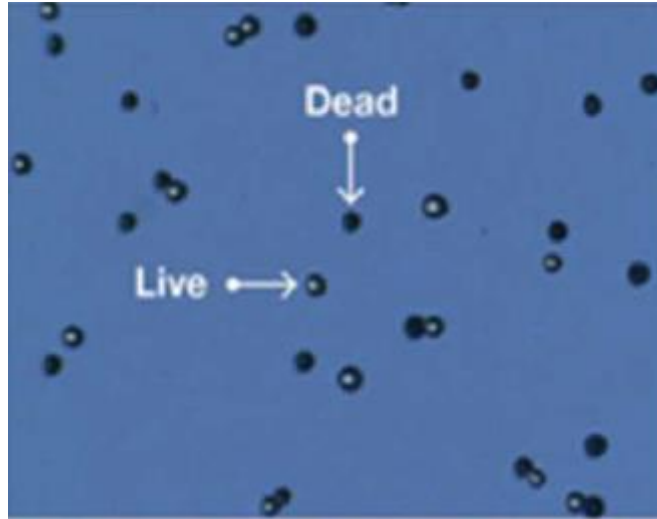
Hücre kültürlerinde kullanılan, sitotoksik aktiviteyi belirlemeye yarayan tetrazolyum tuzları, laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan, ucuz, dolaylı olarak hücre sayısını ölçümünü sağlayan bileşiklerdir. Bu yöntem zamandan tasarruf sağladığı gibi kültür ortamında meydana gelebilecek hücre kaybı gibi potansiyel hataları da ortadan kaldırır [45]. MTS [3- (4,5-dimetiltiazol-2-il)- 5- (3 karboksimetoksifenil)- 2- (4-sülfofenil)- 2H-tetrazolyum], negatif yüklü, heterosiklik yapıya sahip bir tetrazolyum tuzudur. Bu test, aktif mitekondri varlığında tetrazolyum tuzlarının indirgenerek renkli formazan ürünlerin oluşması prensibine dayanır (Şekil 1.5) [44].



Şekil 1.5: MTS'in canlı hücrelerde formazan ürünlere indirgenme reaksiyonu [46].

#### 1.4.2 JuLI-Hücre Yaşamlılığı Testi

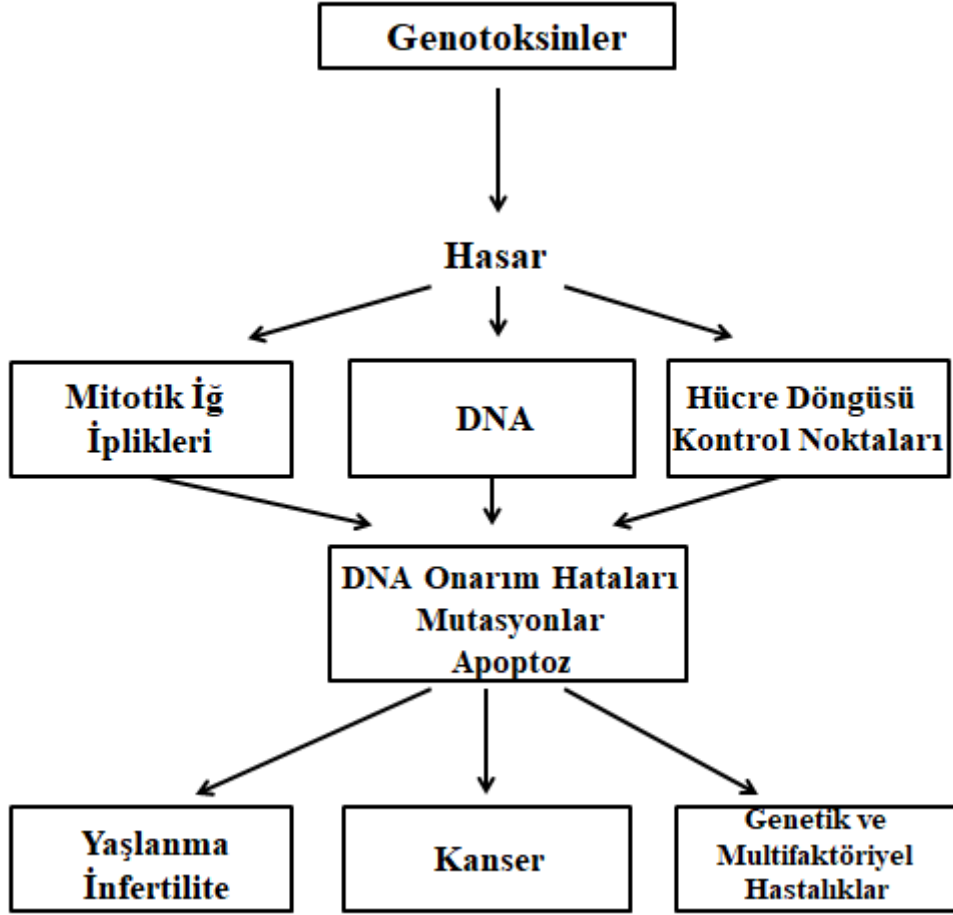
JuLI, gelenekselleşmiş tripan mavisi prensibine dayanan hücre sayımında kullanılan bir cihazdır [47]. Tripan mavisi boyası ilk olarak 1904'te Paul Ehrlich tarafından sentezlenen "Niagara mavisi", "azidin mavisi" ya da "diamin mavisi" olarak da bilinen, negatif yüklü bir boyadır. Hücre kültürlerinde, hücre canlılığının test edilmesinde kullanılan basit ve ucuz bir yöntemdir [48]-[49]. Bu yöntemin prensibi, canlı hücrelerin tripan mavisi boyasını içine almayıp şeffaf gözükürken ölü hücrelerin ise bu boyayı içine alarak mavi renkte gözükmesine dayanır (Şekil 1.6) [50].



Şekil 1.6: Tripan mavisi testi ile canlı ve ölü hücre farkı [50].

## 1.5 Genotoksisik Aktivite

Genotoksinler tarafından indüklenen DNA'da gen mutasyonları ve yapısal kromozomal anomalilikleri içeren genetik değişikliklere genotoksisite denir. Genotoksinler, DNA dizisine ve yapısına parça değişimleri, parça kaybı gibi yollarla zarar verebilen ajanlardır. Genotoksinler etkilerine göre; kanserojen, mutajen ve teratojen olarak üçe ayrılır [51]. Bu ajanlar hem kişinin hem de onun nesillerinin genetik materyallerini etkileyebilecek anormalliklere neden olabilir. Çünkü bu ajanlar DNA'da hasarlar oluşturarak birçok hastalığın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Bundan dolayı etkisi bilinmeyen ajanların genotoksik potansiyellerinin incelenmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir [52]-[53]. Tüm genotoksinlerin mutajenik etkileri olmamasına rağmen tüm mutajenlerin genotoksik potansiyelleri vardır. Kısacası genotoksisite, hücre içinde DNA bütünlüğünü bozarak mutasyon oluşturabilir ya da karsinogenezi başlatarak bazı hastalıklar için zemin oluşturabilir [54]. Şekil 1.7'de genotoksinlerin hücreler üzerindeki etkileri verilmiştir.



Şekil 1.7: Genotoksinlerin hücreler üzerindeki etkileri [3].

### 1.5.1 Kullanılan Genotoksisite Testleri

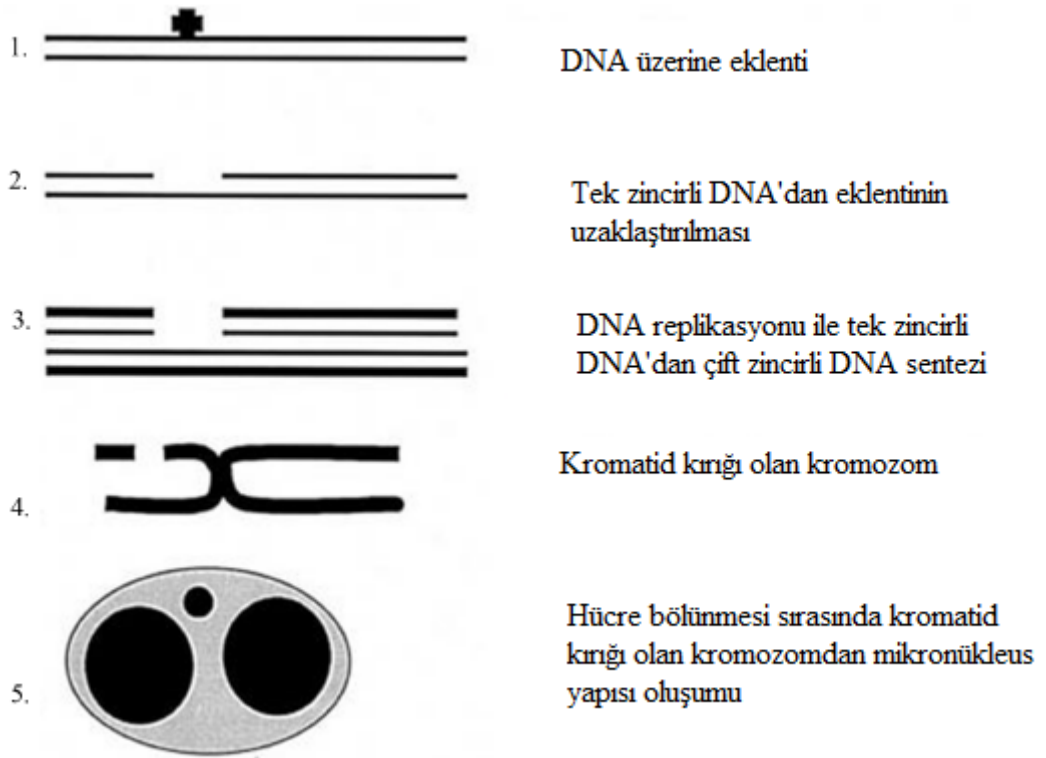
Günlük hayatta karşılaştığımız her türlü maddenin (endüstri malzemeleri, pestisitler, kozmetikler vb.) insan ve hayvan sağlığını koruma amaçlı genotoksik profillerinin değerlendirilmesi, temel *in vitro* testlerle başlayıp *in vivo* testlerle devam eden temel bir süreçtir [55]. Bu çalışma kapsamında lenfosit hücreleri ile yapılan bazı *in vitro* genotoksisite testleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır;

- Mikronükleus Testi (MN)
- Kromozom Aberasyon Testi (KA)
- Kardeş Kromatit Değişim Testi (KKD)

#### 1.5.1.1 Mikronükleus Testi (MN)

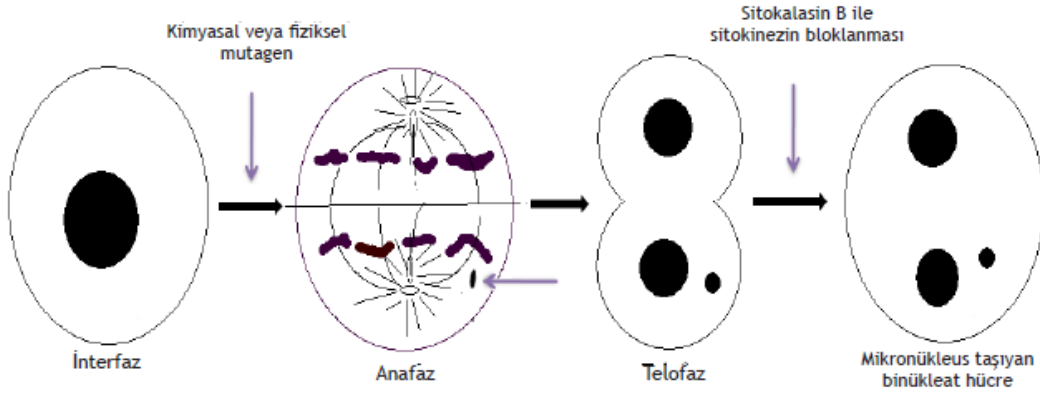
Mikronükleus testi, memeli hücrelerinde genotoksik hasarı değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir [56]. Lenfosit hücreleriyle gerçekleştirilen mikronükleus testi, genetik

toksikoloji biliminin en eski sitogenetik testlerinden biridir [57]. Mikronükleus, mitoz bölünme esnasında iğ ipliklerinden yoksun, kutuplara göç edemeyen asentrik kromozom parçaları veya tam kromozom içeren yapılardır. Telofaz aşamasında göç edemeyen bu yapıların etrafında hücre çekirdeğine dahil olmayan çekirdek dışı küçük nükleus yapılar oluşturur [57]-[58]. Mikronükleus yöntemi, değişik hücre türlerine uygulanabilen, hızlı ve kolay bir testtir. Kültür ortamlarının mikronükleus oranlarındaki artış, somatik hücrelerde genomik kararsızlığın bir göstergesidir [59]. Şekil 1.8'de hücre bölünmesi sırasında mikronükleus oluşumu, Şekil 1.9'da mikronükleus içeren bi-hücreler verilmiştir.



**Şekil 1.8:** Hücre bölünmesi sırasında mikronükleus oluşumunun adımları.

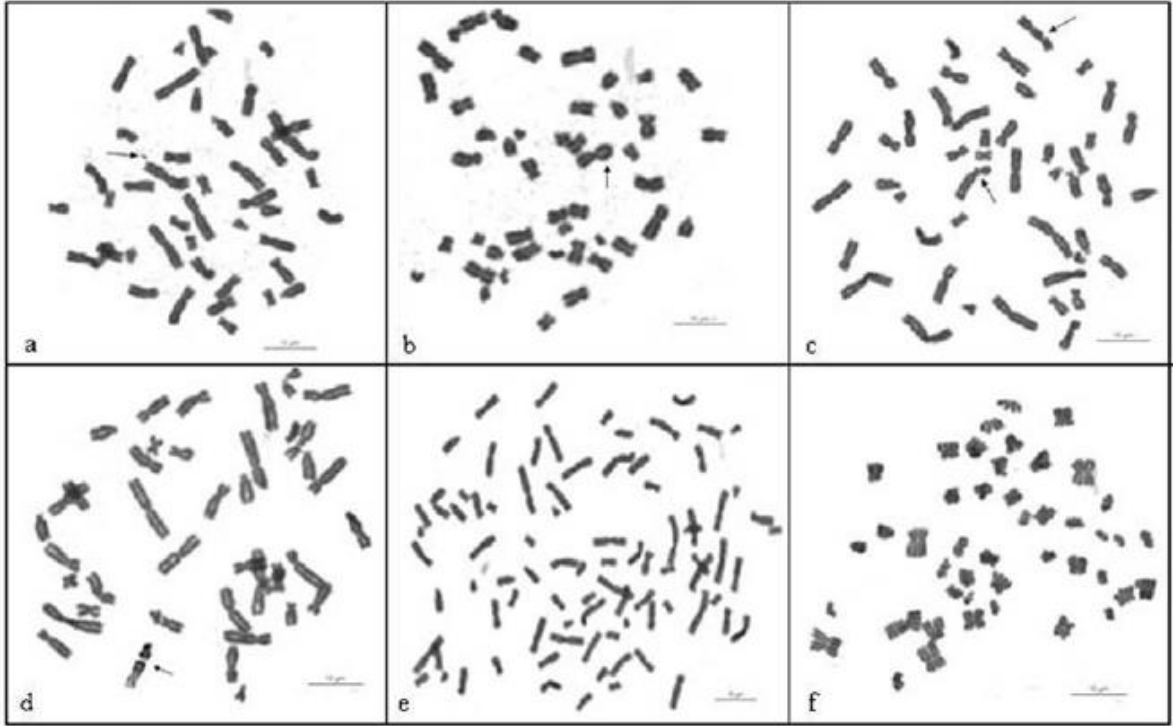




Şekil 1.9: Mikronükleus içeren bi-hücreler [59].

### 1.5.1.2 Kromozom Aberasyon Testi (KA)

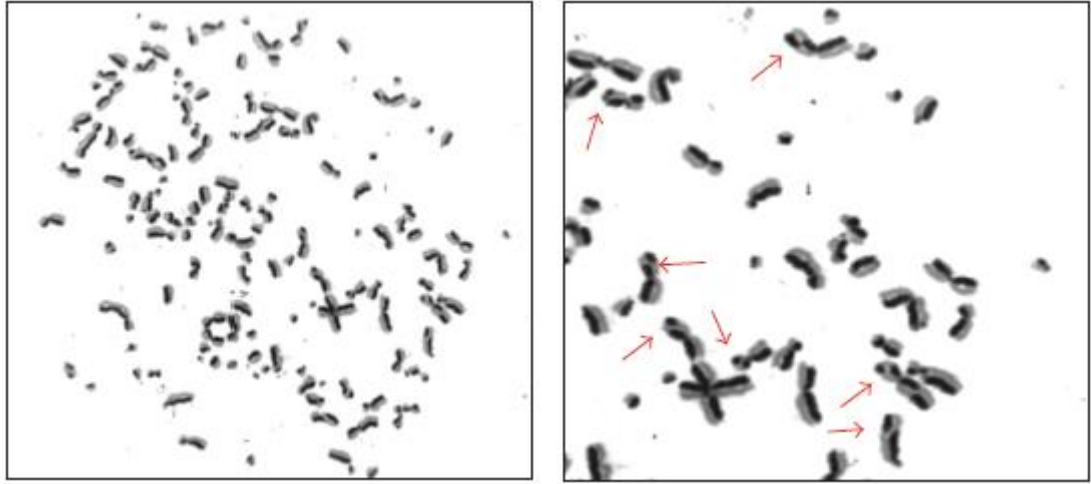
Kültüre edilmiş memeli hücrelerinde kullanılan kromozom aberasyon testi, mutajenlerin ya da kanserojenlerin kromozom anomalliklerini ve genomik düzensizliğini araştırılmasında kullanılan en önemli genotoksisite testlerinden biridir [60]-[61]. Hücrelerde spontan veya kimyasal/radyasyon uygulaması sonucunda kromozomların sayısında ve yapısında anormallikler ortaya çıkar. Hücrelerdeki bu genetik maddenin sayısında, dizilişinde ve yapısında ortaya çıkan bu anormallikler büyüme, gelişme ya da organizmanın işleyişinde sorunlara sebep olurlar (Şekil 1.10) [61]-[62]. Lenfosit hücrelerinde kendiliğinden oluşan kromozom aberasyon oranının artış göstermesi kanser riskinin bir göstergesi olarak değerlendirilir ve kromozom anormalliği ile kanser oluşum sıklığı arasında doğru orantı vardır [53]-[61].



**Şekil 1.10:** Kromozomal anomalilikler. a- Fragment, b- Kardeş kromatit birleşmesi, c- Kromatit kırıkları, d- Kromozom kırığı, e- Poliploidi, f- Endoreduplikasyon [3].

### 1.5.1.3 Kardeş Kromatit Değişimi Testi (KKD)

Kardeş kromatit değişim testi, genotoksik bileşenlerin DNA üzerinde oluşturduğu hasarı hızlı, duyarlı ve kantitatif olarak ölçen ve kromozomun morfolojik yapısı değişmeden kardeş kromatitler arasında özdeş parçaların karşılıklı olarak değişerek farklı boyanması prensibine dayanan bir metottur [63]. DNA replikasyonunda parça değişimlerinin gözlemlenebilmesi için kardeş kromatit parçalarının kırılıp birbirleriyle yer değiştirerek tekrar birleşmesi gerekir ve DNA'yı etkileyen genotoksik ajanlara maruz kalındığında ise kromatitlerin parça değişim oranları artış göstermektedir [64]-[65]. Perry ve Wolff tarafından geliştirilen kardeş kromatit değişim testinde, genotoksik ajanların neden olduğu parça değişim frekanslarını saptamak için kültür ortamlarına timin analogu olan 5'-bromo-2'-deoksiüridin (BrdU) eklenir (Şekil 1.11) [66].



**Şekil 1.11:** Işık mikroskopunun 100X’inde kardeş kromatit değişimlerinin görüntülenmesi [66].

### 1.6 Antibakteriyel Aktivite

Bakteriyel enfeksiyonlar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli enfeksiyon hastalıklarının arasındadır ve bu nedenle 50 yılı aşkındır bilim insanları farklı kaynaklardan antimikrobiyal ajanların araştırılması için uğraşmaktadırlar [67]-[68].

Birçok bilim insanı antimikrobiyal dirence karşı doğal ürünlere yönelmiştir çünkü bitkisel kaynakların yapısında yer alan fenolik bileşikler, organik asitler ve uçucu yağların antimikrobiyal aktivite gösterdiği bilinmektedir [69]-[70]. Eski çağlardan beri tıbbi bitkiler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır ve sonuç olarak bitkilerin ham ekstraktları yeni terapötik ajanların keşfi için önde gelen bir kaynak oluşturmuştur [68]. Yükselen antibiyotik direncine ve antimikrobiyal bileşik eksikliklerine çözüm bulmak için bitkiler potansiyel bir çözüm kaynağı olmuştur çünkü bitkiler kendi doğasında zararlı patojenlere karşı savaşmak için sekonder metabolitler gibi savunma mekanizmalarına sahiptirler [71]. Bundan dolayı bitkisel doğal ürünlerin antimikrobiyal etkinliğinin araştırılması önem arz etmektedir.

### 1.7 Literatür Özeti

Literatürde *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesireense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkileriyle ilgili pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Örneğin; Özyiğit ve arkadaşları *Cirsium byzantinum* bitkisinde bazı ağır metal (Fe, Mn ve Zn) ve minerallerin (B, Ca, K, Mg ve Na)

konsantrasyonlarını belirlemeye çalışmışlardır. Bitki ve bitkinin yetiştiği topraktaki elementler, ICP-OES kullanılarak analiz edilmiş ve bitki-toprak etkileşimlerinin değerlendirilmesi istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmeye çalışılmıştır [14]. Yüksel ve arkadaşları, *Cirsium baytopae* bitkisinin karyolojik incelemesi üzerine çalışma yapmışlar ve *Cirsium baytopae* bitkisinin kromozom sayısını  $2n = 2x = 34$  olarak bulmuşlardır. Karyotip analizi, *Cirsium* taxa kromozomlarının genellikle medyan bölge (m), nadiren medyan nokta (M) ve submedian bölge (sm) karyotiplerine sahip olduğunu göstermiştir [15]. Yaşar Kıran *Cirsium steriolepis* ile ilgili karyolojik bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya bakıldığında çalışılan tüm taksonların somatik kromozom sayısının  $2n = 2x = 34$  olduğu belirlenmiş ve toplam kromozom uzunluğunun 68.00 ile 147.92  $\mu\text{m}$  arasında değiştiği bulunmuştur [16]. Yıldız ve arkadaşları *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisini tanımlanmışlar ve ekolojik habitatını, lokalitesini ve tür dağılım haritasını rapor etmişlerdir [17]. Sener ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci, *Cirsium nerimaniae* Yıldız, Dirmenci & Arabacı (CN) ve *Cirsium sommierii* Petr. bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının antiobezite etkisini, obez Dawney fareleri üzerinde, aktif bileşiklerini ise nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) ve kütle spektroskopisi (MS) yöntemleriyle araştırmışlardır. Araştırmacılar bitkilerde syringin, cimidahurinin, astragalın, afzelin, lupeol ve c-taraksasterol aktif bileşiklerini tanımlamışlar ve ekstraktların uygulandığı obez farelerin vücut ağırlıklarında, adiposit boyutunda, lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), leptin düzeylerinde, lipaz, tümör nekroz faktör-a (TNF-a), interlökin-1b düzeylerinde azalma görmüşlerdir [72].

Loizzo ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ise *Cirsium tenoreanum* Petrak bitkisinin etilasetat ve metanol ekstraktlarının antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitesini araştırmışlar. Araştırmacılar bitkiden apigenin, quercetin-3-O-galaktoz ve kaempferol-3-O-ramnoside üç flavonoid izole etmişler ve antimikrobiyal aktiviteyi *S. aureus* subsp. , *S. aureus* MRSA, *B. subtilis* N.D., *E. coli* HB101 1 ve *E. coli* pCDNA3 bakteri üzerinde tüp dilüsyon metoduyla araştırmışlardır. Metanol ekstraktlarının antibakteriyel aktivite göstermediğini, etilasetat ekstraktlarının ise orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Sitotoksik aktiviteyi ise Wild tipe insan meme kanseri (MCF7-wt) hücre hattı üzerinde tripan mavisi metoduyla araştırmışlar ve her iki ekstraktında proliferatif etki gösterdiğini ve bununla beraber içerdiği flavonoidlerden kaynaklı olduğunu rapor etmişlerdir [73]. Borawska ve arkadaşları ise *Cirsium arvense*, *C. oleraceum*, *C. palustre*, *C. rivulare* ve *C. vulgare*

bitkilerinin metanol: su: trifluoroasetit asit (50:50:0.1) ekstraktının sodyum pikolinat ve sodyum benzoat ile kombinasyonlarının antimikrobiyal ve toksik etkisini araştırmışlardır. Bitkilerde GS/MS kullanılarak 30 dan fazla bileşik bulmuşlar ve *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri ile minimal inhibisyon kosantrasyonlarını (MIC) belirlemişler ve sodyum pikolinat eklenecek ekstraktların daha iyi MIC değerleri verdiğini gormuşlerdir. Fibroblast hucresleri uzerinde MTT testi yapmışlar ve sodyum pikolinat ile birlikte verilen ekstraktların doz bağımlı olarak hafif sitotoksik etki gosterdiğini rapor etmişlerdir [74]. Peng-Cheng ve arakadaşları *Cirsium setosum* bitkisinin petrol-eter cozulebilir ekstraktlarından triterpenoid olan 22-oxo-20-taraxasten-3 $\beta$ , 30-diol ve 22 $\alpha$ -hidroksi-20-taraxasten-30 $\beta$ , 30-triol bileşiklerini izole etmişlerdir ve kolon kanseri (HCT8), hepatoma (Bel7402), karın kanseri (BGC823), akciğer adenokarsinoması (A549) ve yumurtalık kanserleri (A2780) uzerindeki sitotoksik etkisini MTT testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar bu bileşiklerin yumurtalık kanseri ve kolon kanserleri uzerinde sitotoksik etki gosterdiğini rapor etmişlerdir [75].

Franco ve arkadaşları Asteraceae familyasından olan *Chresta martii* bitkisinin sikloheksan, etilasetat ve etanol ekstraktlarını HL-60, NCIH-292 ve MCF-7 hucres hatları uzerindeki sitotoksik ve genotoksik etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar siklo heksana ve etanol ekstraktlarının akut toksit ve hucresel olumlerler gormemesine rağmen etilasetat ekstraktlarının toksik etki gosterdiğini ve 50  $\mu$ g/mL dozunun HL-60 tumor hucreslerinin buyumesini inhibe ettiğini gostermiştir [76]. Cortés ve arkadaşları Asteraceae familyasından olan *Heliopsis longipes* S.F. Blake bitkisinin etanol ekstraktlarının CD1<sup>+</sup> fareleri uzerindeki genotoksik ve antisiceptif etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar bitkinin genotoksik etkisini mikronukleus testi ile araştırmışlardır ve *Heliopsis longipes* S.F. Blake bitkisinin etanol ekstraktlarının analjezik etki gosterdiğini ama genotoksik bir etki gostermediğini bulmuşlardır [77]. Aboudoulatif ve arkadaşlarının yaptığı bir calışmada Asteraceae familyasından olan *Ageratum conyzoides* L. bitkisinin yaprak kisimlarından hazırlanan hidroalkolik ve metanol ekstraktlarını insan pankreas kanser hucresleri (PC3) uzerindeki sitotoksik etkisini MTT testi ile, genotoksik etkisini ise komet testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar *Ageratum conyzoides* L. bitkisinin hidroalkolik ekstraktının 200  $\mu$ g/mL dozunun hem sitotoksik etki oluşturduğunu hem de DNA hasarı indeksinde ve frekansında artış gosterdiğini gozlemlemişlerdir. Metanol ekstraktlarının ise genotoksik bir etki oluşturmadığını rapor etmişlerdir [78]. Sabini ve arkadaşlarının yaptığı bir calışmada *Achyrocline satureioides* bitkisinin su ekstraktlarının maymun bobrek epitel hucres hattı

üzerindeki sitotoksik etkisini tripan mavisi ve MTT testi ile, genotoksik etkisini ise komet ve mikronükleus testiyle araştırmışlardır. Araştırmacılar *Achyrocline satureioides* bitkisinin su ekstraktlarının 10–50 µg/mL dozlarının sitotoksik ve genotoksik bir etki oluşturmadığını rapor etmişlerdir [79].

### 1.8 Çalışmanın Amacı

Teknolojinin ve modern tıbbın ilerlemesine rağmen tıbbi bitkilere olan ilgi her geçen gün artış göstermektedir çünkü eski zamanlardan beri tıbbi bitkiler profilaktik etki göstermelerinden dolayı özellikle gelişmiş ülkelerde ve halk arasında sık sık kullanılmaktadırlar [80].

Reaktif oksijen türlerinden olan hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) hücrelere ve DNA'ya verdiği zarar bilinmektedir ve oksidatif hasar meydana geldikten sonra telafi edilmezse zamanla artar ve ateroskleroz, diyabet, alzheimer, koroner kalp hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalığın oluşmasına neden olur [26]-[32].

Bu çalışma ile, literatürde çok fazla veri bulunmayan endemik *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin farklı çözücüler (su, metanol ve etanol) ve konsantrasyonlar kullanılarak hazırlanan ekstraktlarının biyolojik aktiviteleri ve hidrojen peroksit ile indüklenmiş lenfosit hücreleri üzerindeki *in vitro* sitotoksik ve antijenotoksik kapasitesi belirlenmeye çalışılmıştır. Bitkilerin biyolojik aktivitesini belirlemek için DPPH, ABTS ve antibakteriyel testleri, sitotoksik aktiviteyi belirlemek için MTS ve JULI-Hücre yaşamlılığı testi, genotoksik aktivitesini araştırmak için de mikronükleus, kromozom aberasyon ve kardeş kromatit değişim testleri kullanılmıştır. Bu çalışma ile günlük yaşantıda insanların karşılaştığı doğal ya da yapay mutajenlerin genotoksik etkilerinin giderilmesinde kullanılan terapötik moleküller için farklı bitkisel tıbbi kaynakların potansiyelinin belirlenmesi de çalışmanın sonuçlarından birisini oluşturacağı düşünülmektedir.

## 2. MATERYAL-METOT

### 2.1 Materyal

#### 2.1.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

- RPMI 1640 Besiyeri
- Fetal Bovin Serum
- Penisilin/ Streptomisin
- Phytohemaglutinin
- Ficoll-Paque PLUS
- Tripan Mavisi
- Etil Alkol
- Metanol
- NaOH
- Sitokalsin B
- Hidrojen Peroksit
- Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>
- KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>
- KCl
- Giemsa Boyası
- Glisyal Asetik Asit
- Kolşisin
- 5'bromo-deoksiüridin
- 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH)
- ABTS tuzu
- Amonyum persülfat
- MTS Reaktifi
- Hoechst 33258 Boyası
- NaCl

#### 2.1.2 Çalışmada Kullanılacak Cihazlar

- Soğutmalı santrifüj : Hettich Rotina 380R
- Analitik terazi : Denver Instrument
- pH metre : Hanna Instruments
- Biyogüvenlik kabini : Labconco
- CO<sub>2</sub>'li inkübatör : Nuaire
- Etüv : Memmert
- Mikroplaka okuyuculu spektrofotometre : Thermo Scientific
- Spektrofotometre : PerkinElmer Spektrum 100
- Buzdolabı (+4° C) : Regal

- Magnetik karıştırıcı : Heidolph
- Su banyosu : Elma Sonic
- Buzdolabı (-20° C) : Altus
- Saf su cihazı : Human Power I
- Canlı hücre görüntüleyicisi (JuLI) : Nano Entek
- Otoklav : Hirayama

## 2.2 Metot

### 2.2.1 Bitki Materyallerinin Temini

Çalışma kapsamında kullanılacak olan bitkiler trafiğe kapalı alanlarda Tablo 2.1’de belirtilen lokalitelerde toplanmıştır.

**Tablo 2.1:** Çalışma kapsamında kullanılan bitkilerin toplandığı lokaliteler.

<i>Cirsium steirolepis</i> Petrak	Tekirdağ, İncecik, Ormanlı-Güzel köy arası, yol kenarları, 500-600 m
<i>Cirsium byzantinum</i> Steud	Kırklareli: Saray, Beyceler-sinekli arası, 3-4. km, yol kenarları, 170 m
<i>Cirsium baytopae</i> Davis & Parris	Pınarhisar-Vize arası 19 km, yol kenarları, 200 m
<i>Cirsium balikesirense</i> : Yıldız, Arabacı & Dirmenci	Balıkesir-Balya arası, Akbaş köyü etrafı yol kenarları, ....

### 2.2.2 Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Havada kurutulmuş ve toz haline getirilmiş *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steirolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin yaprak ve çiçek kısımlarından 5 gr tartarak ayrı ayrı 50 mL su, etanol ve metanol ekstraktları ile özümленerek ve bir gece çalkalamalı etüvde bırakılmıştır Süre sonunda ekstraktlar wathman kağıdı ile süzülerek işlem 3 kez tekrarlanmıştır ve elde edilen ekstraktlar evaporatörde uçurularak konsantrasyonları belirlenmiştir. Her ekstrakt evaporatör işleminden sonra %20 DMSO ile muamele edilerek bitki ekstraktları hazırlanmıştır [81].



## 2.2.3 Bitki Türlerinin İçerik Analizi

### 2.2.3.1 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi aktif bileşikleri ayırmak, tanımlamak ve ölçmek için kullanılan, malzemelerin alıkonma süreleri, durağan faz, analiz edilen moleküller ve çözücüler arasındaki etkileşime bağlı olarak değişen özel bir kolon kromatografisidir [82]. Fenolik bileşiklerin polaritesine bağlı olarak HPLC analizlerinde su ekstratı yerine etanol ya da metanol ekstraktlarının kullanılmasının uygun olduğu düşünülmüştür [83].

Endemik *Cirsium* bitkilerinin yaprak kısımlarından 1:10 (g/mL) metanol ekstraktları hazırlandı ve evaporatör yardımıyla metanol uzaklaştırılarak elde edilen katı kısım 2 mL metanol içerisinde çözülmüştür. Hazırlanan metanol yaprak ekstraktlarından 500 µL alındı ve 500 µL mobil faz eklenip 0.45 µL filtre ile süzülme ve sonra HPLC cihazına enjekte edilmiştir. Bu sayede endemik *Cirsium* bitkilerinin içerisindeki gallik asit, vanilik asit, kafeik asit, rutin hidrat, *p*- kumarik asit, ferulik asit ve quersetin miktarları belirlenmiştir [84]-[85].

## 2.2.4 Antioksidan Kapasitenin Ölçümü

Endemik *Cirsium* türlerinin antioksidan kapasitesi radikal süpürme aktivitesi yöntemi prensibine dayanan DPPH ve ABTS yöntemleri ile belirlenmiştir.

### 2.2.4.1 DPPH

Endemik *Cirsium* türlerinin antioksidan kapasitesi, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme aktivitesi kullanılarak belirlenmiştir. DPPH, 0.024 gr tartılarak bir balonda 100 mL metanol içerisinde çözdürülmüştür ve 0.05 mL bitki ekstraktı üzerine 2.5 mL DPPH ve 0.05 mL metanol üzerine 2.5 mL DPPH eklenmiş ve 1 saat karanlıkta tutularak 517 nm'de ölçüm alınmıştır [86].

### 2.2.4.2 ABTS<sup>+</sup>

Endemik *Cirsium* türlerinin antioksidan kapasitesinin belirlemek için kullanılan ikinci yöntem ABTS<sup>+</sup> yöntemidir. ABTS<sup>+</sup> radikal solüsyonu 7 mM ABTS<sup>+</sup> tuzu ve 2.4 mM amonyum persülfat ile karıştırılarak 100 mL metanol içerisinde çözülmüş ve 1 gece karanlıkta bekletilmiştir. 0.05 mL bitki ekstraktı üzerine 2.95 mL ABTS reaktifi eklenerek 30 dakika karanlıkta bekletildi ve 734 nm'de ölçüm alınmıştır [86].

## **2.2.5 Hücre Kültürü İşlemleri**

### **2.2.5.1 Malzemelerin Sterilizasyonu**

Çalışma kapsamında kullanılacak olan pipetler, uçlar, beherler ve falkon tüpleri 121°C'de 15 dakika otoklavda, hücre kültürü kabini ve çalışma ortamı ise %70 etanol ve UV lamba ile steril edilmiştir.

### **2.2.5.2 Besiyerinin hazırlanması**

Çalışmada kullanılacak lenfosit hücrelerinin çoğaltılması için 500 mL RPMI içerisine büyüme faktörleri içeren Fetal Bovin Serum (FBS) katılmıştır. Mikrobiyolojik kontaminasyonu en aza indirmek için besiyeri içerisine 2.5 mL penisilin/streptomisin ilave edilmiştir. Kültür ortamına hücre bölünmesinin teşvik etmek için phytohemoglutinin ilave edilerek besiyeri tamamlanmıştır. Phytohemoglutinin 10 mg şişesi 10 mL otoklavlanmış saf su ile çözülerek kültür ortamına 5 mL eklenmiştir. Hazırlanan stok besiyeri +4°C'de saklanmıştır.

### **2.2.5.3 Kandan Lenfosit İzolasyonu**

Çalışmada kullanılacak olan lenfosit hücreleri için kan; kronik hastalığı olmayan, sigara kullanmayan, yakın zamanda ilaç kullanmamış ve en az 6 ay içinde enfeksiyon hastalık geçirmemiş olan sağlıklı gönüllü bireylerden sitotoksosite testleri için EDTA'lı tüplere genotoksosite testleri için heparinli tüplere alınmıştır. Bu çalışma kapsamında 25-30 yaş arası 2 erkek ve 2 kadın toplamda 4 gönüllü birey kullanılmıştır.

Hücre kültürüne getirilen kan 7 mL Ficoll-Paque üzerine 3 mL kan karışmasına izin verilmeyecek şekilde yavaş yavaş eklenmiştir. Daha sonra test tüpü 30 dakika 1500 rpm'de santrifüj edilmiştir ve Ficoll-Paque'ın yoğunluk gradiyenti farkından yararlanarak santrifüj sonunda kan 4 katmana ayrılmıştır. Üsteki plazma kısmının altında bulunan bulutumsu lenfosit tabakası toplanarak (Şekil 2.1) üzerine 10 mL serum fizyolojik eklenip 10 dakika 1500 rpm'de santrifüj edilerek lenfositlerin dibe çökmesi sağlanmıştır. Dibe çöken lenfosit tabakası sitotoksosite deneylerinde kullanılmak üzere hazırlanan stok besiyerinde çözülüp 5 mL kültür ortamlarına 100 µL eklenmiştir ve genotoksosite deneylerinde lenfosit izolasyonu yapmadan 5 mL kültür ortamlarına direkt 500 µL kan eklenmiştir [87].



**Şekil 2.1:** Ficoll-Paque ile muamele edilmiş kanın santrifüj sonrası katmanları.

## 2.2.6 Sitotoksite Testleri

### 2.2.6.1 MTS Testi

Bitki ekstraktlarının lenfosit hücreleri üzerindeki toksik etkisi MTS testi ile 5 gün süren bir prosedür ile gerçekleştirilmiştir. Bu test yönteminin prensibi tetrazolyum halkası içeren sarı renkli MTS reaktifinin canlı hücrelerde parçalanması sonucu mor renge dönüşmesidir.

- 1.gün; Sağlıklı ve gönüllü bireylerden alınan kandan lenfosit izolasyonu gerçekleştirilmiştir ve 5 mL'lik kültür ortamlarına 100  $\mu$ L lenfosit hücreleri eklenerek 1 gece hücreler çoğaltılmaya bırakılmıştır.
- 2.gün; 1 gece bekleyen hücreler üzerine bitki ekstraktları farklı dozlarda ( 0- 100 mg/L) kültür ortamlarına eklenerek lenfositlerle etkileştirilmiştir. Negatif kontrol olarak kültür ortamına hiçbir madde eklenmemiştir (sadece besiyeri ve hücre) ve pozitif kontrol olarak kültür ortamına 6.5  $\mu$ g/ mL hidrojen peroksit eklenerek hücreler 1 gece büyümeye bırakılmıştır.
- 3.gün; Bitki ekstraktları ile muamele edilen 24 saatlik kültür ortamlarına MTS testi gerçekleştirilmiştir. Bu kültür ortamları 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek lenfositlerin dibe çökmesi sağlanmıştır. Süpernatant kısmı atılıp dipteki pellet üzerine 300  $\mu$ L besiyeri eklenerek pelletler çözülüp 96 kuyucuklu plakaya üçer tekrar şeklinde yüklenip üzerine 20  $\mu$ L MTS reaktifi eklenerek 4 saat bekletilmiş ve 490 nm'de ölçüm alınmıştır. 4. ve 5. günlerde sırasıyla aynı işlemler tekrarlanıp 48 ve 72 h'lik absorbanlar belirlenmiştir [88]-[89].

### 2.2.6.2 JuLI- Hücre Yaşamlılığı Testi

JuLI-Hücre yaşamlılığı testi tripan mavisi metodunun JuLI cihazıyla görüntülenmesi prensibine dayanır. 24, 48 ve 72 saatlik bitki ekstraktları ve hidrojen peroksitle muamele edilen kültür ortamlarından 10 µL alınarak 10 µL tripan mavisi ( % 0.4) boyasıyla steril ependorflarda karıştırılmış ve JuLI cihazında canlı ve ölü hücre sayımı yapılmıştır [87]-[88].

### 2.2.7 Genotoksisite Testleri

Genotoksisite testlerinde lenfosit izolasyonu gerçekleştirilmeden 5 mL'lik kültür ortamlarına 500 µL kan eklenerek kültür oluşturulmuştur. MTS ve JuLI yönteminde kullanılan su, etanol ve metanol ekstraktlarının 0- 100 mg/L dozlarının en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonları seçilerek (0-50-100 mg/L) genotoksisite testleri gerçekleştirilmiştir. Genotoksisite yöntemlerinde bitki ekstraktlarının lenfosit hücreleri üzerindeki etkileri ile beraber bitki ekstraktlarının hidrojen peroksitli kombinleri de ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2:** Genotoksisite testlerinde kullanılan test tüpleri.

1.Test Tüpü	Negatif Kontrol (0 mg/L)
2.Test Tüpü	6.5 µg/ mL Hidrojen Peroksit
3.Test Tüpü	50 mg/L Bitki Ekstraktı
4.Test Tüpü	50 mg/L Bitki Ekstraktı + 6.5 µg/ mL Hidrojen Peroksit
5.Test Tüpü	100 mg/L Bitki Ekstraktı
6.Test Tüpü	100 mg/L Bitki Ekstraktı +6.5 µg/ mL Hidrojen Peroksit

**Tablo 2.3:** Genotoksisite testlerinde kullanılan tamponlar.

KCl (0.075 M )	1.397gr KCl + 250 mL steril su (+4 °C'de ya da 37°C'de saklanır)
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	18 gr + 1L steril su (oda sıcaklığında uzun süre saklanabilir)
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	13.7 gr + 1L steril su ( oda sıcaklığında uzun süre saklanabilir)
Sorrenson Tamponu	56 mL Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + 44 mL KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH= 6.8 ) (taze hazırlanmalı)
%5Giemsa Solüsyonu	5 mL giemsa + 95 mL sorrenson tampon (taze hazırlanmalı)
PBS	0.03 gr KCl + 0.82 gr NaCl + 72 mL Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + 28 mL KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>

**Tablo 2.3** (devam)

20XSSC	8.82 gr Trisodyum Sitrata + 17.53 gr NaCl+ 100 mL steril su
--------	---

Genotoksisite testlerinde % İnhibisyon oranı 2.1’de verilen formül ile hesaplanmıştır;

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A-B)/(A-C)]*100 \quad (2.1)$$

A: Deneylerde kullanılan toksik ajan yani pozitif kontrol değeri, B: Bitki ekstraktıyla verilen pozitif kontrol grubu değeri, C: Çalışmada kullanılan negatif kontrol grubu değerini temsil etmektedir [90].

### 2.2.7.1 Mikronükleus Testi

Genotoksisite testlerinin ilki olan mikronükleus testinde 5 mL’lik kültür ortamlarına 500 µL kan eklenmiştir. İnkübasyonun 44. saatinde kültür ortamlarına binükleus hücreler elde etmek için son konsantrasyonu 3 µg/mL olan sitokalazin B (cytB), inkübasyonunun 48. saatinde bitki ekstraktları ve hidrojen peroksit kültür ortamlarına eklenmiştir. 72. saatin sonunda kültürler 8 dakika 800 rpm’de santriüj edilmiştir ve süpernatant kısmı atılarak pelletin üzerine 7-8 mL 0.075 M KCl eklenerek 4 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir. İnkübasyon sonunda kültürler 8 dakika 800 rpm’de santrifüj edilerek lenfositler çöktürülmüştür ve süpernatant kısmı atılarak çöken lenfositleri fikse etmek için 3:1 oranında metanol (-20’de saklanır) : glasiyel asetik asit çözeltisi ile yavaş yavaş her kültüre 7-8 mL eklenecek şekilde fikse edilmiştir. İlk fiksasyon sonunda kültürlerle 1-2 damla formaldehit eklenerek 15 dakika 800 rpm’de santrifüj edilmiştir ve bu fiksasyon aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. Son fiksasyondan sonra dipteki pellet az miktarda fiksatifte çözdürülerek -20’de etanol içerisinde duran lamlar üzerine üstten damlatma metodu ile yayılarak havada kurumaya bırakılmıştır. Kurutulan preparatlar %5’lik giemsa solüsyonu ile 15 dakika boyanmış ve süre sonunda steril su ile durularak serin bir yerde kurumaya bırakılmıştır [81]-[91]-[92]. Mikronükleus deneyinde nükleer bölünme indeksi 2.2’de gösterilen formüle göre hesaplanmıştır;

$$\text{NDI} = [(1 \times N1^a) + (2 \times N2^b) + (3 \times N3^c) + (4 \times N4^d)] / (N1 + N2 + N3 + N4) \quad (2.2)$$

<sup>a</sup>mononükleuslu hücre sayısı, <sup>b</sup>binükleuslu hücre sayısı, <sup>c</sup>trinükleuslu hücre sayısı, <sup>d</sup>tetranükleuslu hücre sayısı.

### 2.2.7.2 Kromozom Aberasyonu

Genotoksisite testlerinin ikincisi olan kromozom aberasyon metodunda 5 mL'lik kültür ortamlarına 500 µL kan eklenerek inkübasyona bırakılmıştır. Bu yöntemin amacı hücreleri metafaz aşamasında durdurup kromozomları görünür hale getirmektir. İnkübasyonun 48.saatinde kültür ortamlarına bitki ekstraktları ve hidrojen peroksit, inkübasyonun 70.saatinde ise lenfosit hücrelerini metafaz aşamasında durdurmak için ortama 5 µg/mL kolşisin eklenmiştir. 72.saat sonunda kültür ortamları 10 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilerek süpernatant kısmı atılmıştır. Dipteki pellet kısmına hücrelerin şişerek parçalanmasını ve kromozomların daha görünür hale getirmek için 7-8 mL 0.075 M KCl eklenerek 10 dakika 37°C'de bekletilmiştir. Süre sonunda kültürler tekrardan 10 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilmiştir ve lenfositlerin dibeye çökmesi sağlanmıştır. Süpernatant uzaklaştırılarak elde edilen lenfosit hücreleri 3:1 oranında metanol (-20'de durur) : glasiyel asetik çözeltisi ile yavaş yavaş fikse edilerek 7-8 mL'ye tamamlanmıştır ve ilk fiksasyondan sonra hücreler 15 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilerek işlem 3 kez (diğer iki fiksasyon aşaması 10 dakika 3500 rpm'de gerçekleştirilmiştir) tekrarlanmıştır. Son fiksasyon aşamasından sonra elde edilen lenfosit pelletleri az miktarda fiksatif ile çözülerek -20°C'de etanol içerisinde duran lamlar üzerine üstten damlatma metodu ile atış yapılmış ve lamlar serin bir yerde kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan lamlar %5'lik giemsa solüsyonu ile 15 dakika boyanmıştır ve süre sonunda steril su ile durularak serin bir yerde kurumaya bırakılmıştır [93]-[94].

Kromozom aberasyon denyinde % mitotik indeks 2.3'deki formül ile hesaplanmıştır;

$$\%MI = (\text{Bölünen Hücre} / \text{Toplam Hücre}) * 100 \quad (2.3)$$

### 2.2.7.3 Kardeş Kromatit Değişim Testi

Genotoksisite testlerinin üçüncüsü olan kardeş kromatit değişim testinde 5 mL'lik kültür ortamlarına 500 µL kan ve kültür ortamına son konsantrasyonu 50 µM olan 5-BrdU ( 5-Bromo-2'-deoksiüridin) eklenmiştir ve 37°C'de etüvde inkübe edilmiştir. BrdU, DNA'daki Timin (T) analogudur ve kültür ortamına eklendiğinde T ile yer değiştirir ve replikasyon sırasında DNA zincirine girer. Bu süreç tamamlandığında, kromatiddeki DNA ipliklerinin her ikisinin BrdU içermesi açık renk, tek bir ipliğin BrdU içermesi koyu renk boyanmasına neden olmaktadır. İnkübasyonun 48.saatinde kültür ortamlarına bitki ekstraktları ve hidrojen peroksit, inkübasyonun 70.saatinde hücreleri metafaz aşamasında durdurup kromozomları daha belirgin hale getirmek için 5 µg/mL kolşisin eklenmiştir.

İnkübasyonun 72. saatinin sonunda kültürler 10 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilerek süpernatant kısmı atılmıştır. Çöken hücreleri şişirmek için ortama 7-8 mL 0.075 M KCl eklenmiştir ve 37°C'de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda kültürler 10 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilerek süpernatant kısmı uzaklaştırılmıştır ve 3:1 oranında metanol (-20°C'de durur): glasiyel asetik asit ile fikse edilmiştir. İlk fiksasyondan sonra hücreler 15 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilmiştir ve bu fiksasyon aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. Son fiksasyon ve santrifüj aşamasından sonra dipteki lenfosit pelletine az miktarda fiksatif eklenerek -20°C'de etanol içerisinde duran lamlara üstten damlatma metodu ile damlatılmış ve lamlar serin bir yerde kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan lamlar son konsantrasyonu 0.5 µL/mL olacak şekilde PBS'de hazırlanmış floresans özellikteki Hoechst 33258 boyasında karanlık ortamda bekletilmiştir. Süre sonunda lamlar PBS ile durularak 30-50 cm uzaklığındaki bir UV ışığa 45 dakika maruz bırakılmıştır. Süre sonunda lamlar karanlık ortamda 1 gece muhafaza edilmiştir. Bir gece bekletilen lamlar 15 dakika 60-65°C'lık su banyosunda 20XSSC'den seyreltilmiş 2XSSC ile muamele edilmiştir. Süre sonunda lamlar çatlatılmadan steril su ile durulanmıştır ve preparatlar 25 dakika %5'lik giemsa solüsyonu ile boyanmıştır [95]-[96].

Kardeş kromatit değişim testinde Proliferatif İndeks (PRI), 2.4'de gösterilen formül ile hesaplanmıştır;

$$PRI = (1 * M1 + 2 * M2 + 3 * M3) / (M1 + M2 + M3) \quad (2.4)$$

### 2.2.8 Antibakteriyel Aktivite

Antibakteriyel aktivite testi için 38 gr mueller hinton agar tartılmıştır ve 1 L saf su da çözülüp 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak besiyeri hazırlanmıştır. % 70'lik metanol ekstraktları hazırlanarak disk difüzyon metodu için ekstraktların içine diskler (6 mm) eklenmiştir. Bu test için bir gram negatif (*Escherichia coli* ATCC-8739) ve bir gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC-6538) bakteri türleri kullanılmıştır ve genç bakterileri seçmek için besiyerlerine ekilerek 1 gece inkübe edilmiştir. Süre sonunda genç bakteriler 10 mL serum fizyolojik içinde seyreltilip besiyerlerine 100 µL eklenerek yayma ekim yapılmıştır ve ekstraktları emen diskler bakterilerin üzerine eklenmiştir. 1 gece 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır ve bir gecelik inkübasyondan sonra disklerin çevresindeki zon çapları ölçülerek ekstraktların inhibisyon zonları belirlenmiştir [97]-[98].

### 3. BULGULAR

#### 3.1 HPLC Sonuçları

*Cirsium* türlerinin HPLC analizi sonucu yaprak kısımlarından hazırlanan ekstraktlarda bulunan gallik asit, vanilik asit, kafeik asit, rutin hidrat, *p*-kumarik asit, ferulik asit ve quersetin miktarları Tablo 3.1’de verilmiştir.

**Tablo 3.1:** *Cirsium* türlerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının HPLC sonuçları.

	<i>Cirsium byzantinum</i>	<i>Cirsium baytopae</i>	<i>Cirsium sterolepis</i>	<i>Cirsium balıkesirens</i>
Kafeik Asit (µg/g)	0.39±0.18	-----	-----	-----
Gallik Asit (µg/g)	-----	-----	-----	-----
Vanilik Asit (µg/g)	2.87±0.24	0.74±0.19	22.4±0.56	1.51±0.01
Rutin Hidrat (µg/g)	16.37±0.46	60.1±3.9	15.74±1.44	30.68±2.14
<i>p</i> -Kumarik Asit (µg/g)	1.19±0.09	2±2.54	0.97±0.15	1.53±1.004
Ferulik Asit (µg/g)	2.96±0.39	4.07±1.17	1.2±0.22	7.49±0.09
Quersetin (µg/g)	17.44±5.74	96.91±1.71	15.27±0.38	116.91±7.9

#### 3.2 Antioksidan Sonuçları

DPPH ve ABTS testi ile gerçekleştirilen antioksidan aktivite verileri Tablo 3.2’de verilmiştir.



**Tablo 3.2:** *Cirsium* türlerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının DPPH ve ABTS antioksidan aktivite testleri ile belirlenen IC<sub>50</sub> değerleri.

Örnekler	DPPH IC <sub>50</sub> (µg/µL)	ABTS IC <sub>50</sub> (µg/µL)
Gallik Asit (Pozitif Kontrol)	0.005±0.000	0.001±0.000
<i>Cirsium byzantinum</i>		
Su-çiçek	0.37±0.05	0.44±0.01
Su-yaprak	0.52±0.17	0.38±0.007
Etanol-çiçek	0.30±0.05	1.20±0.007
Etanol-yaprak	0.29±0.07	1.05±0.07
Metanol-çiçek	0.14±0.01	0.53±0.01
Metanol-yaprak	0.23±0.06	0.58±0.06
<i>Cirsium baytopae</i>		
Su-çiçek	0.36±0.11	0.48±0.01
Su-yaprak	0.25±0.05	0.46±0.0007
Etanol-çiçek	0.20±0.13	1.05±0.14
Etanol-yaprak	0.19±0.17	0.69±0.0007
Metanol-çiçek	0.12±0.005	0.51±0.03
Metanol-yaprak	0.10±0.006	0.34±0.02
<i>Cirsium steriolepis</i>		
Su-çiçek	0.36±0.10	0.25±0.003
Su-yaprak	0.4±0.05	0.18±0.002
Etanol-çiçek	0.31±0.03	0.515±0.19
Etanol-yaprak	0.26±0.02	0.24±0.007
Metanol-çiçek	0.28±0.02	0.23±0.001
Metanol-yaprak	0.22±0.007	0.05±0.007
<i>Cirsium balikesirensense</i>		
Su-çiçek	0.48±0.20	0.16±0.005
Su-yaprak	0.41±0.11	0.24±0.007
Etanol-çiçek	0.34±0.05	0.51±0.05
Etanol-yaprak	0.36±0.05	0.53±0.02
Metanol-çiçek	0.19±0.05	0.14±0.007
Metanol-yaprak	0.16±0.02	0.3±0.04

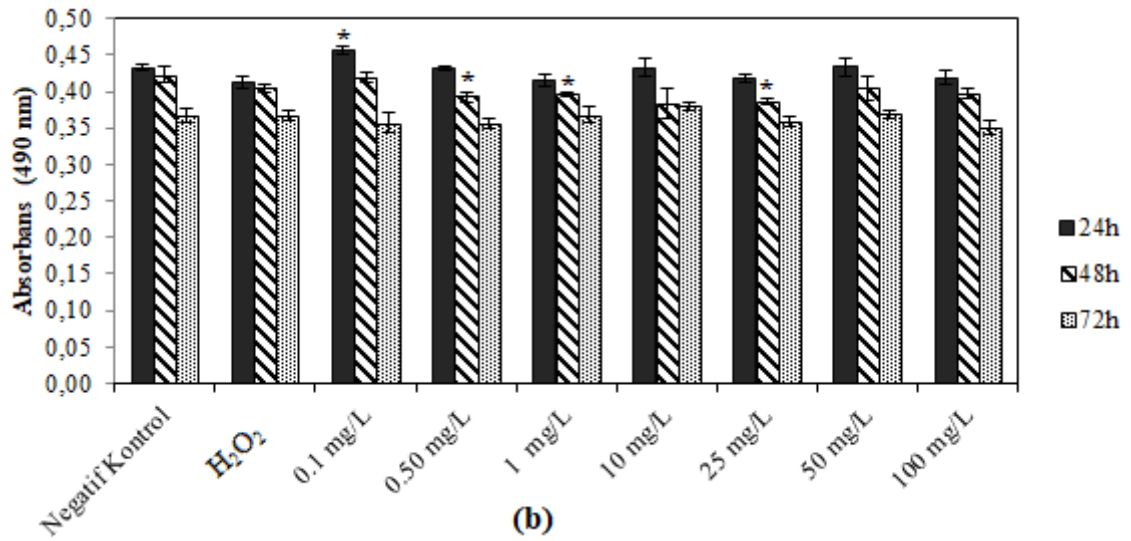
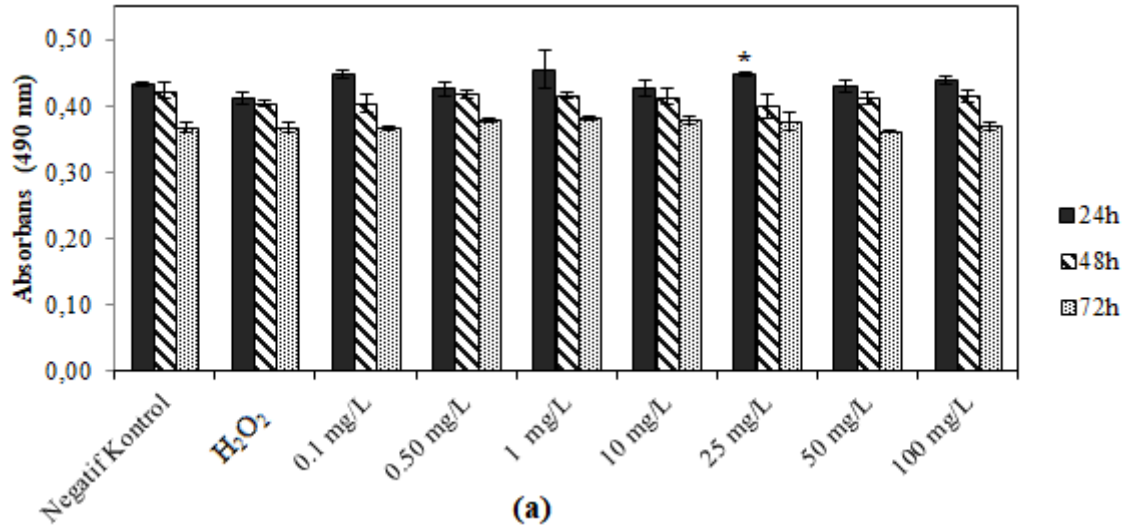
### 3.3 Sitotoksosite Sonuçları

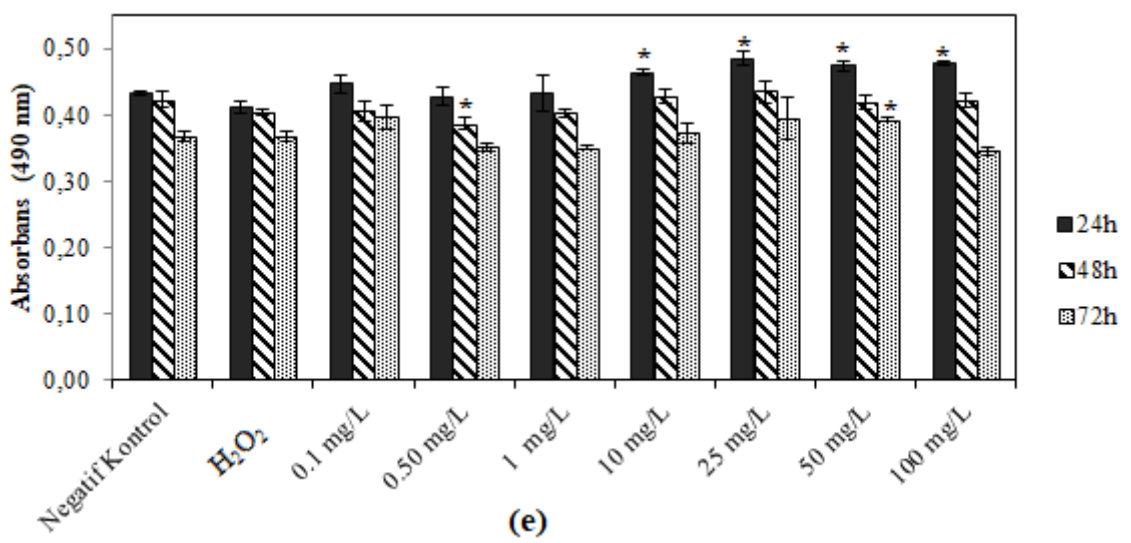
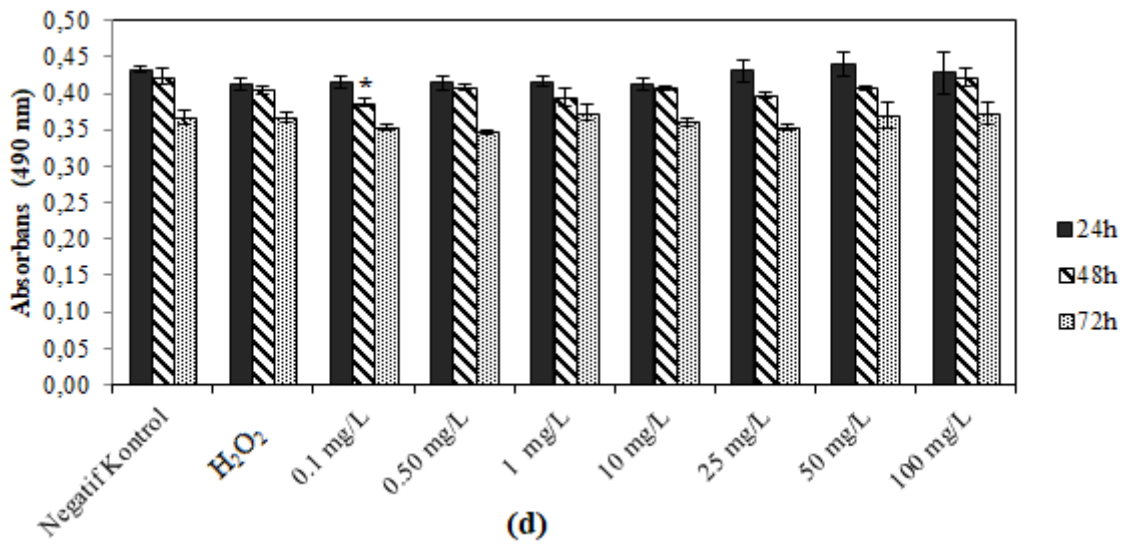
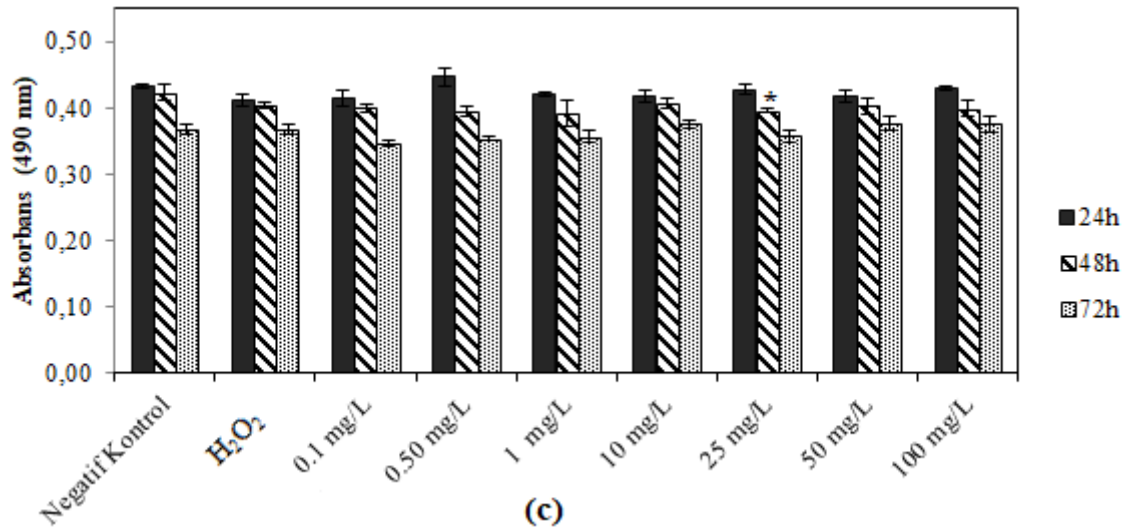
#### 3.3.1 MTS Testi Sonuçları

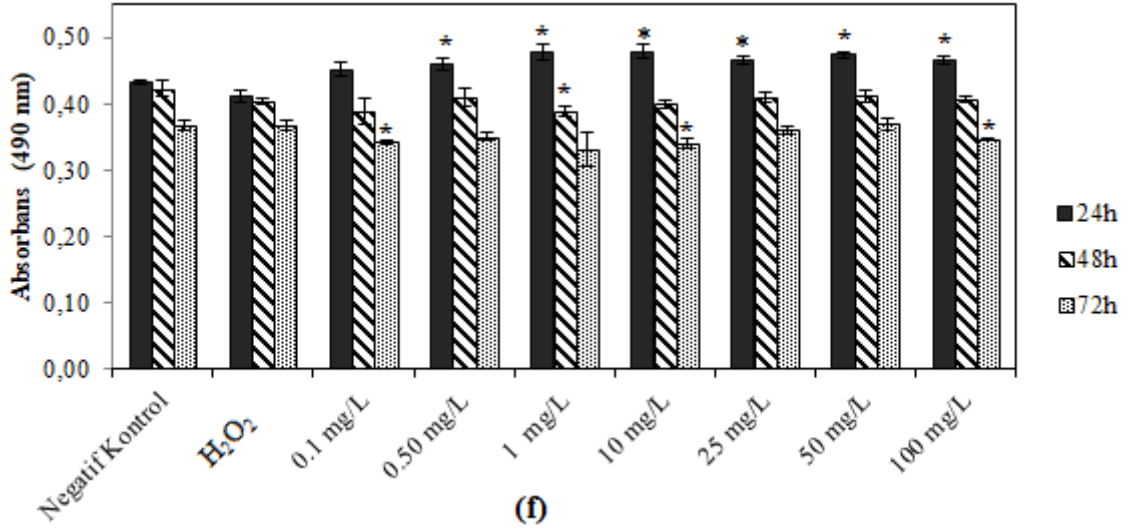
*Cirsium* örneklerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının 24, 48 ve 72 saatlik lenfosit kültürleri ile inkübasyonu sağlanmıştır ve hücre yaşamlılığının tespitinde kullanılan kalorimetrik bir yöntem olan MTS testi ile 490 nm’de ölçüm alınarak örneklerin lenfosit kültürleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi incelenmiştir.

##### 3.3.1.1 *Cirsium byzantinum* Steud Bitkisinin MTS Sonuçları

*Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının MTS testi sonuçları Şekil 3.1’de verilmiştir.



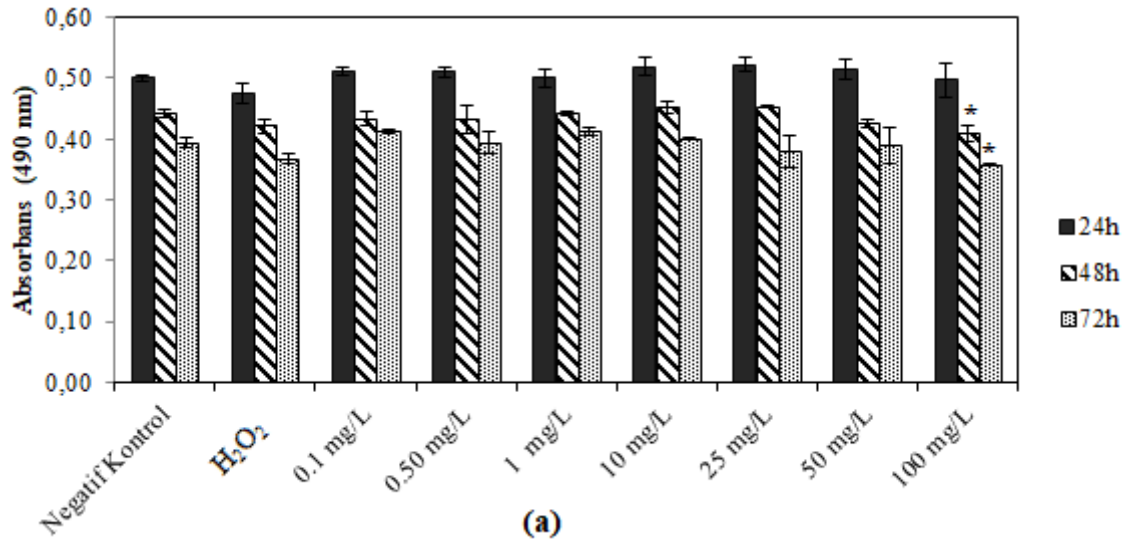


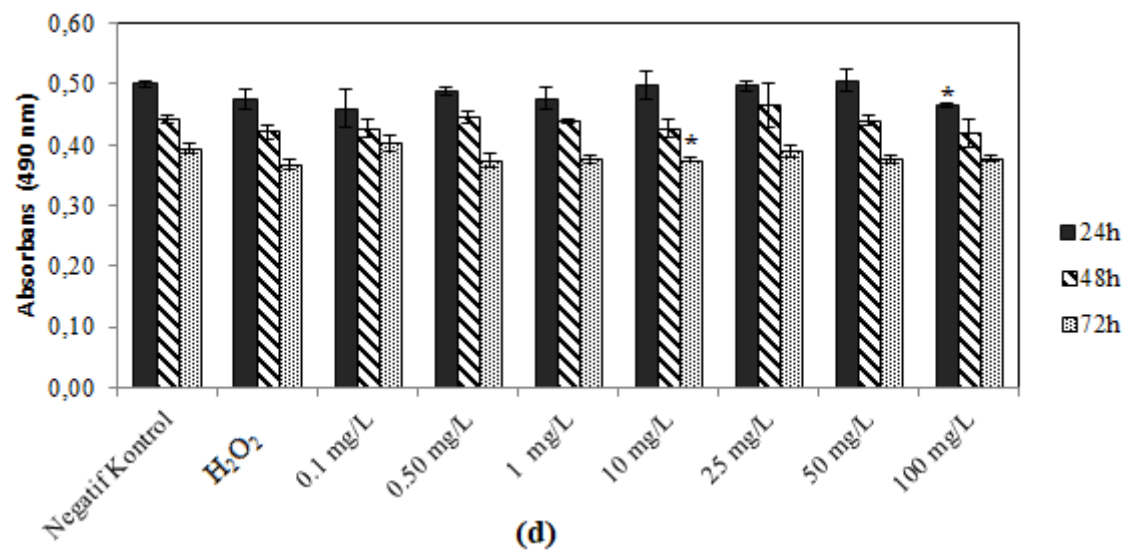
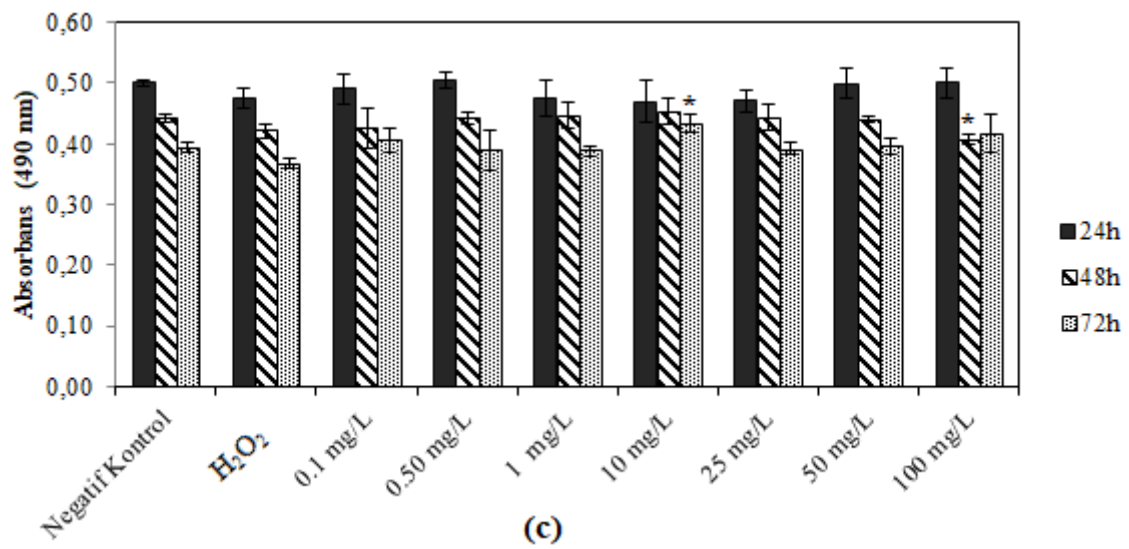
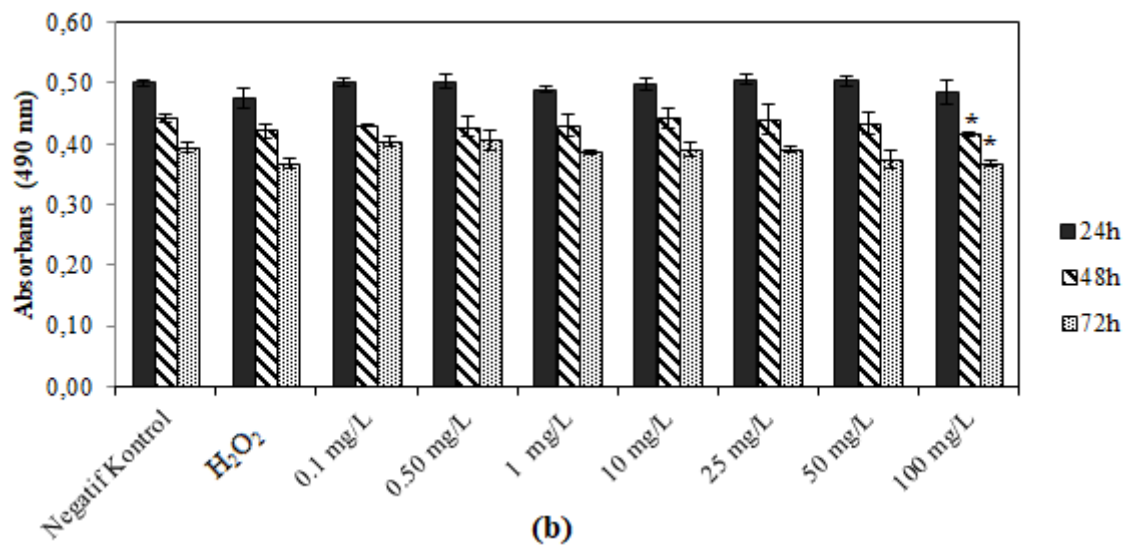


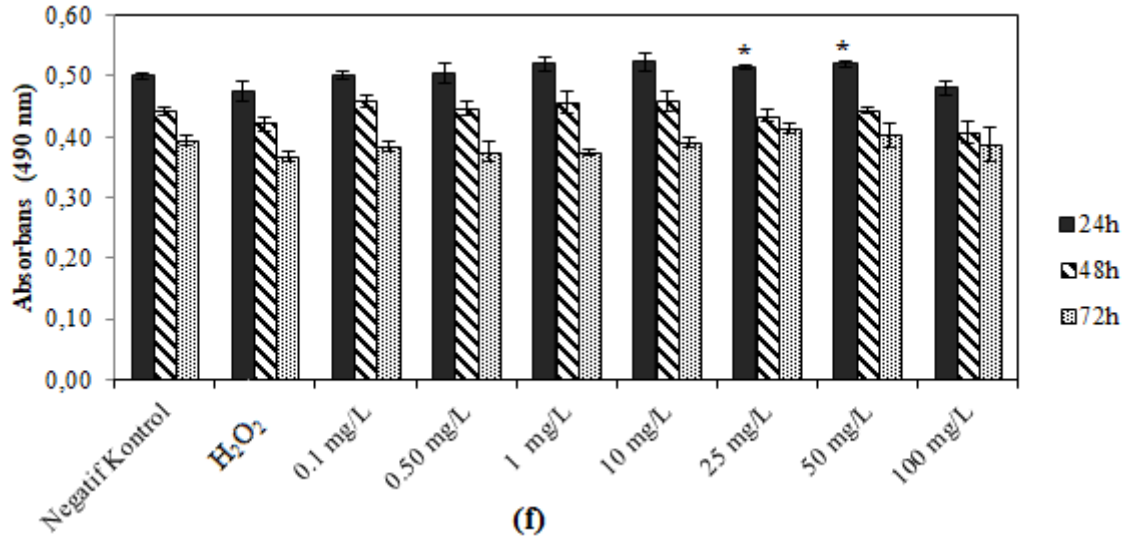
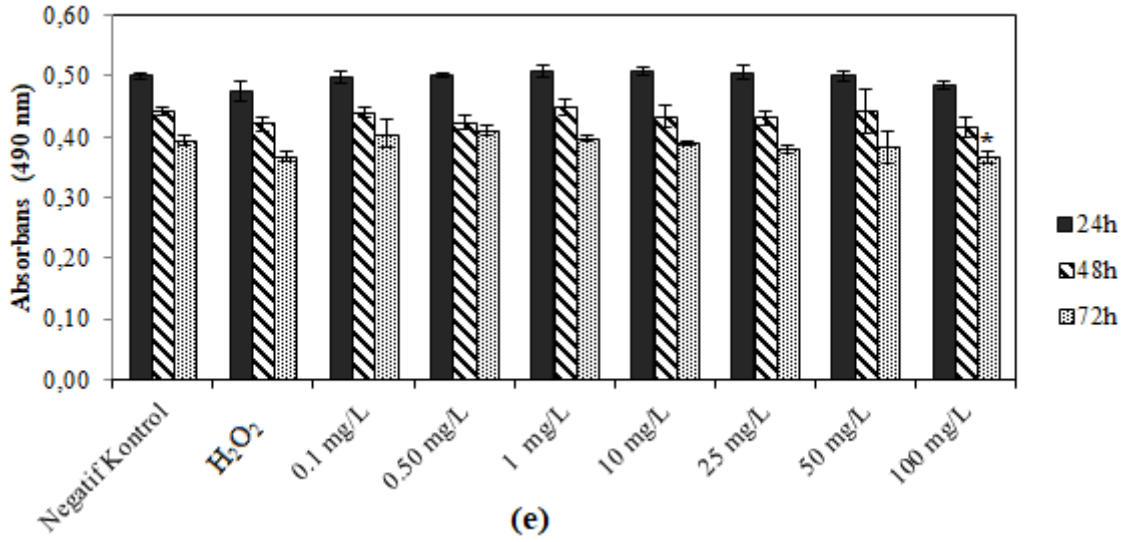
**Şekil 3.1:** *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin MTS sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c) çiçek kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin MTS test sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05).

### 3.3.1.2 *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris Bitkisinin MTS Sonuçları

*Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının MTS sonuçları Şekil 3.2’de verilmiştir.



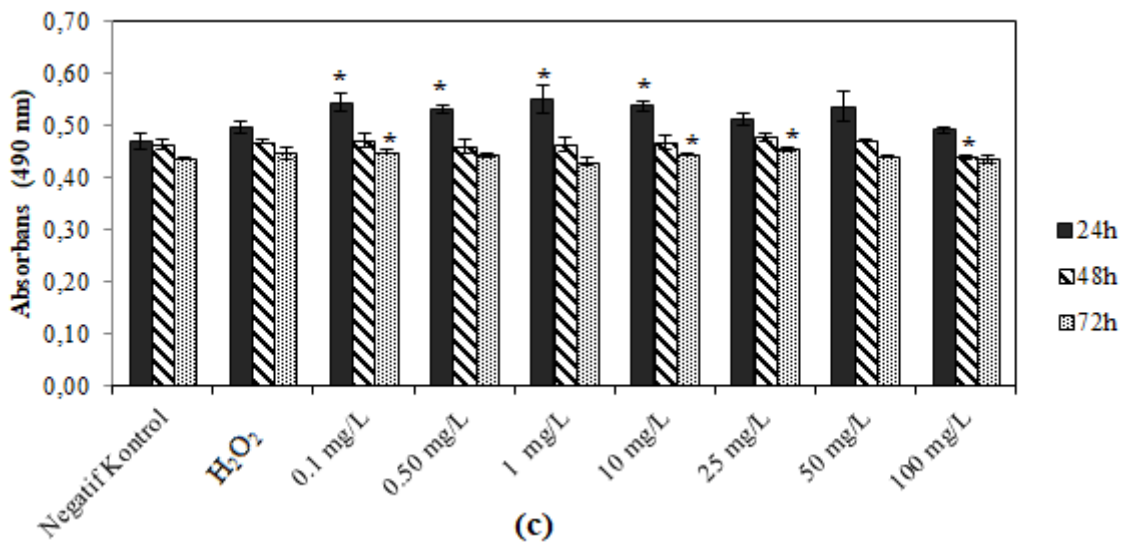
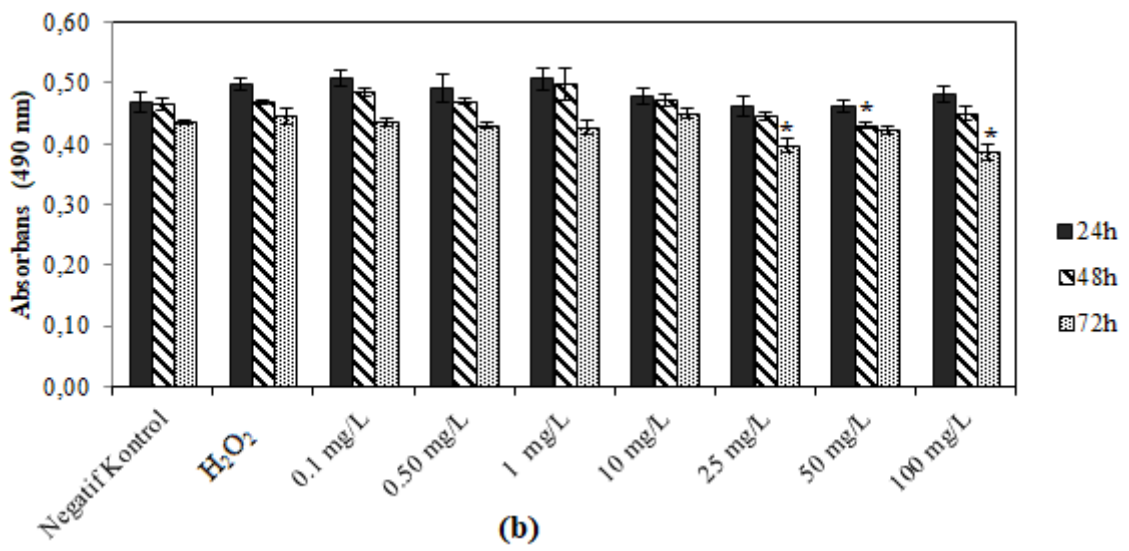
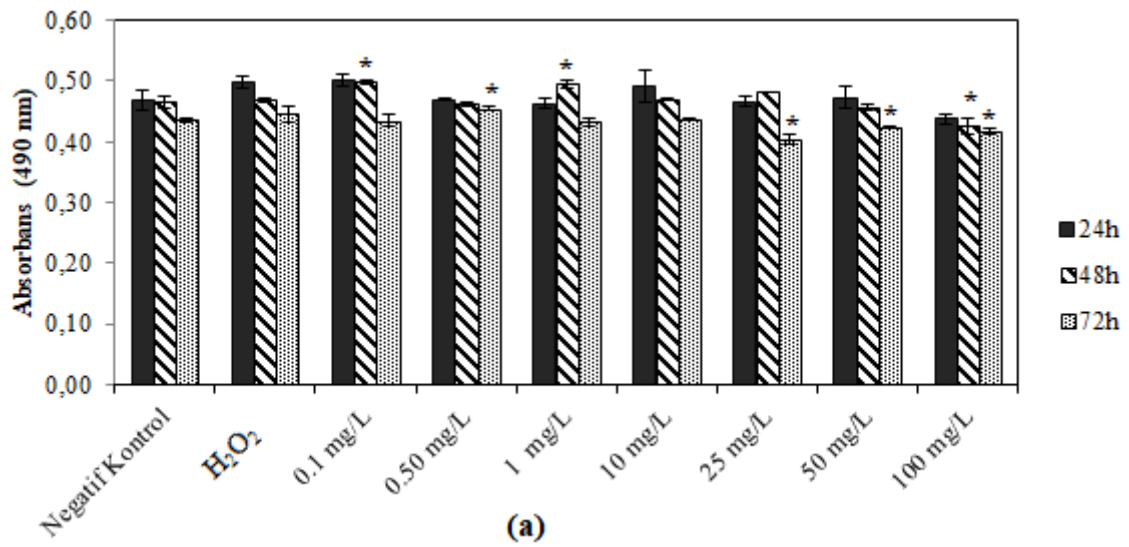


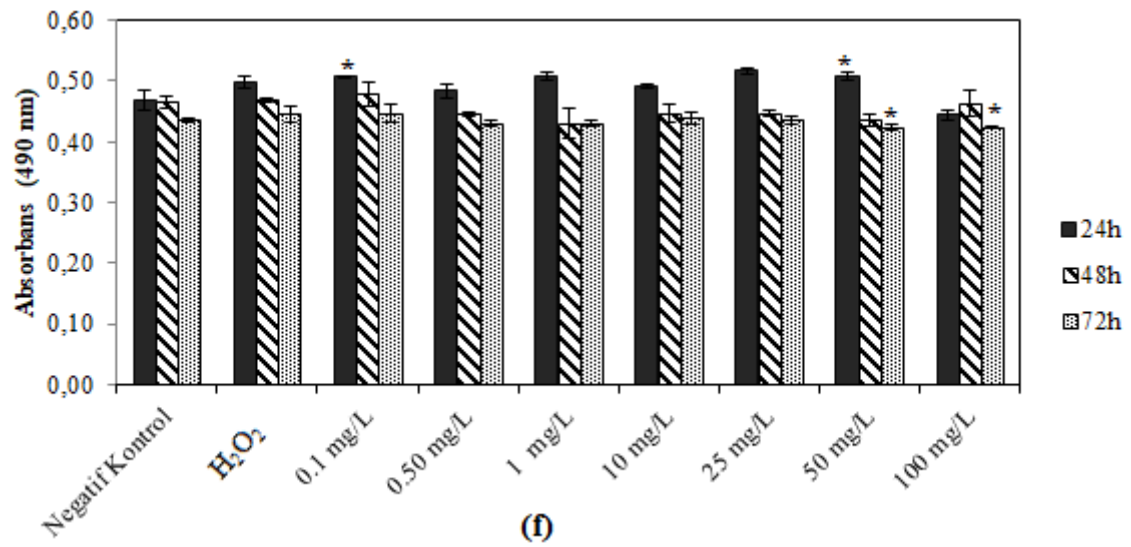
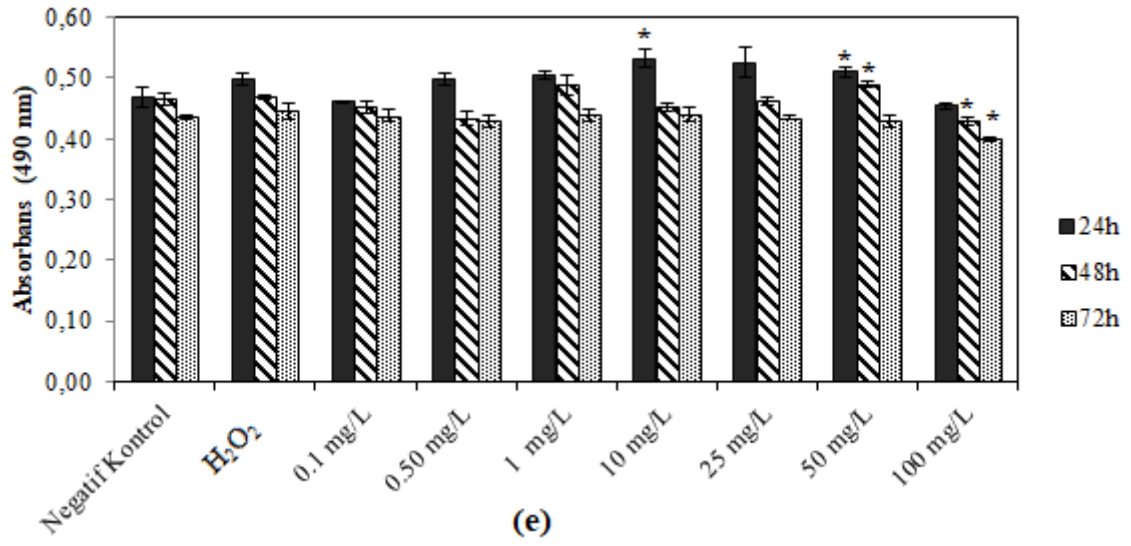
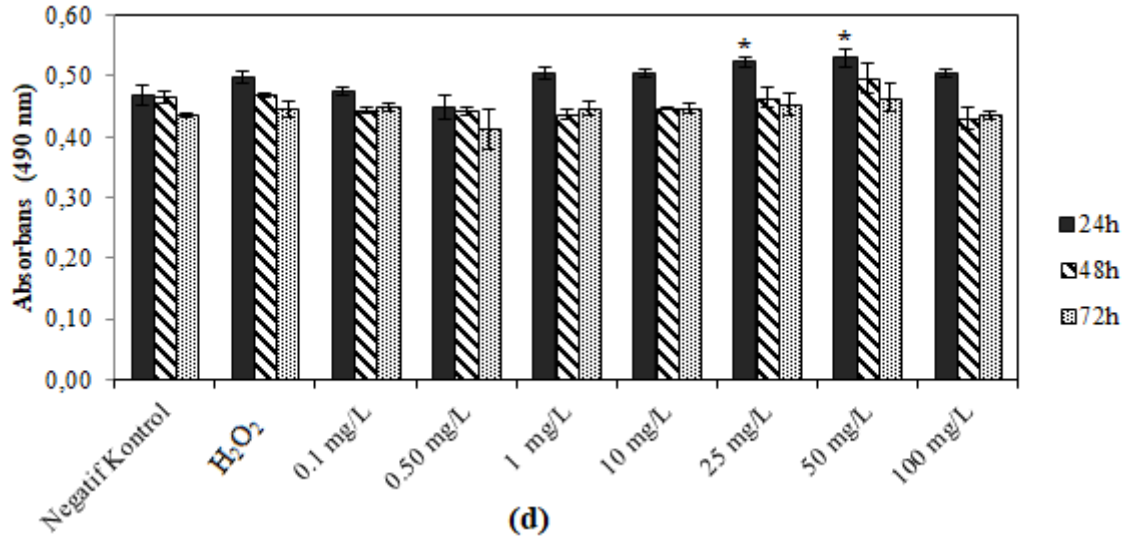


**Şekil 3.2:** *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin MTS sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c) çiçek kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin MTS test sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05).

### 3.3.1.3 *Cirsium steriolepis* Petrak Bitkisinin MTS Sonuçları

*Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının MTS sonuçları Şekil 3.3'de verilmiştir.





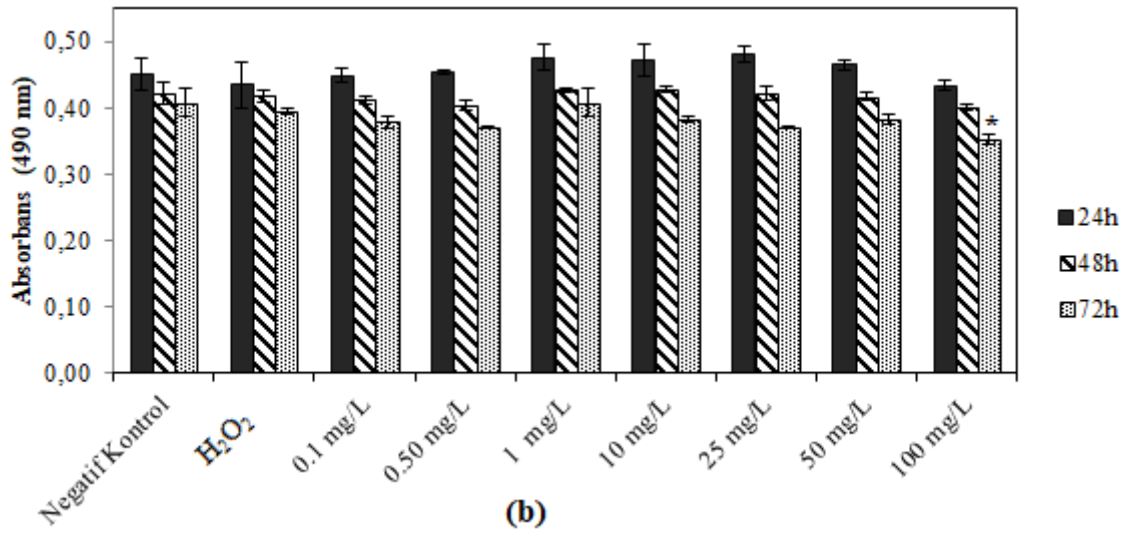
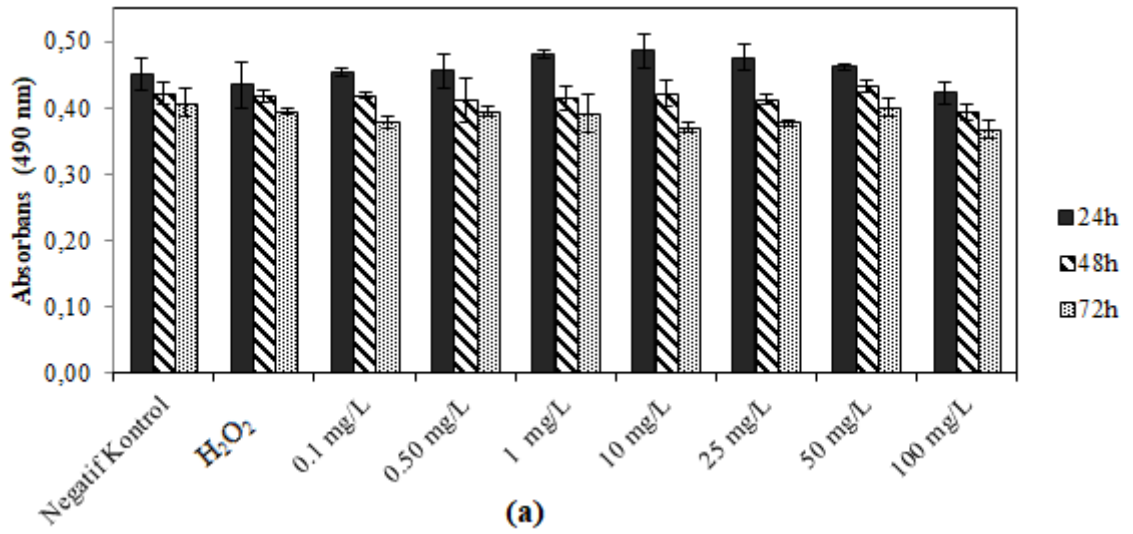
Şekil 3.3: *Cirsium steroilepis* Petrak bitkisinin MTS sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c) çiçek kısmının

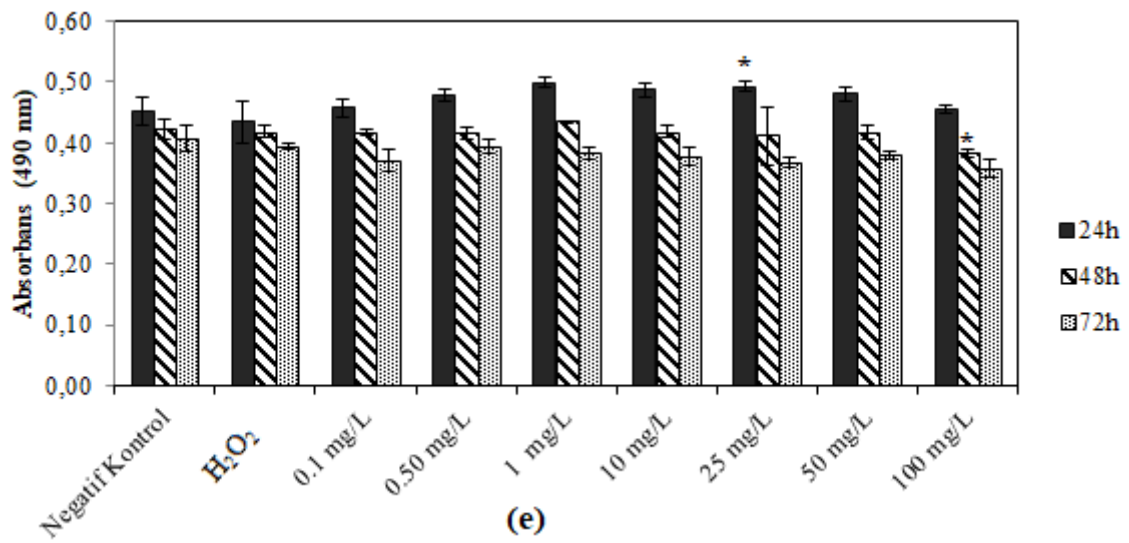
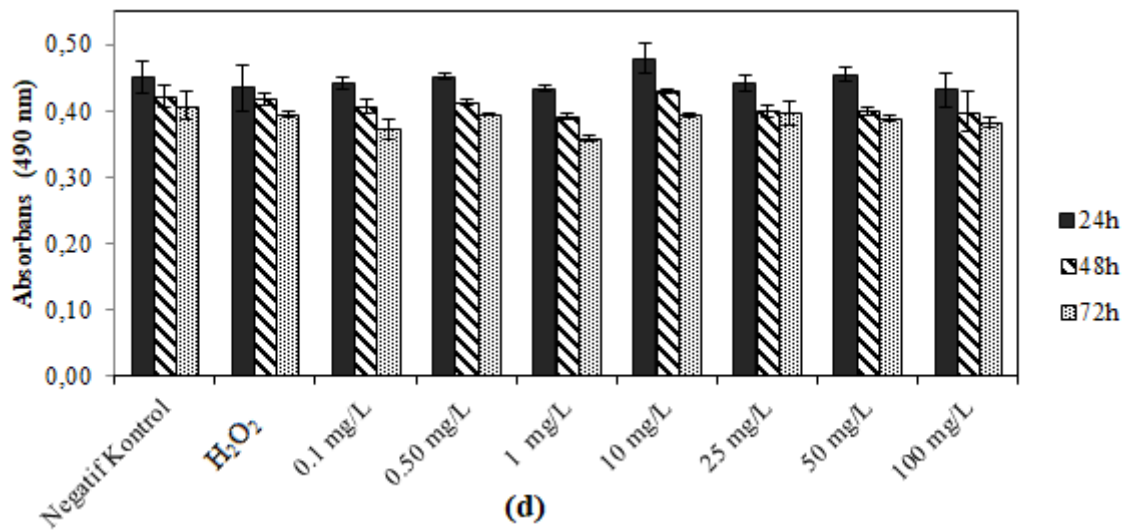
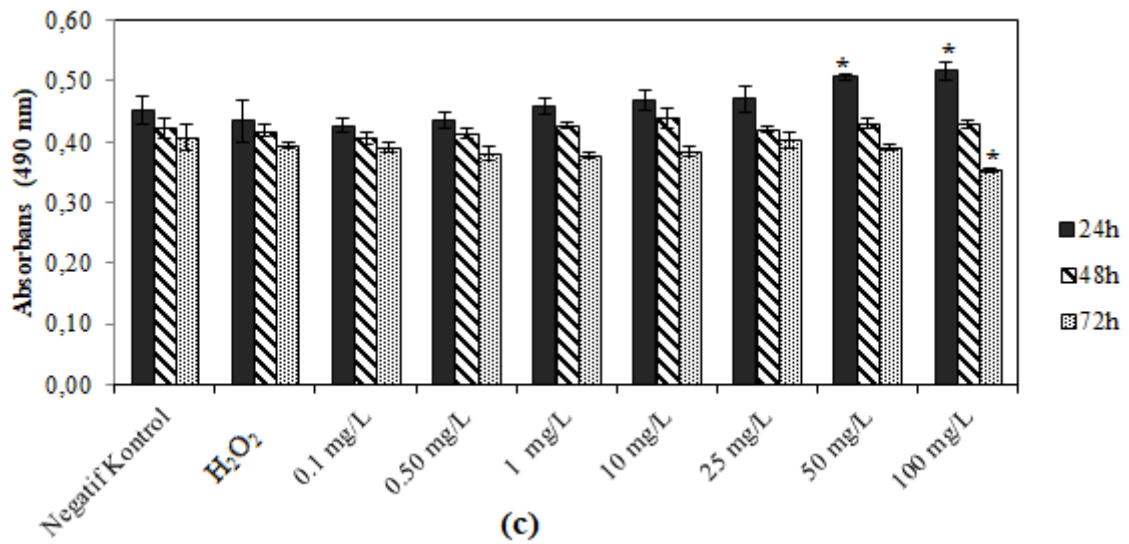


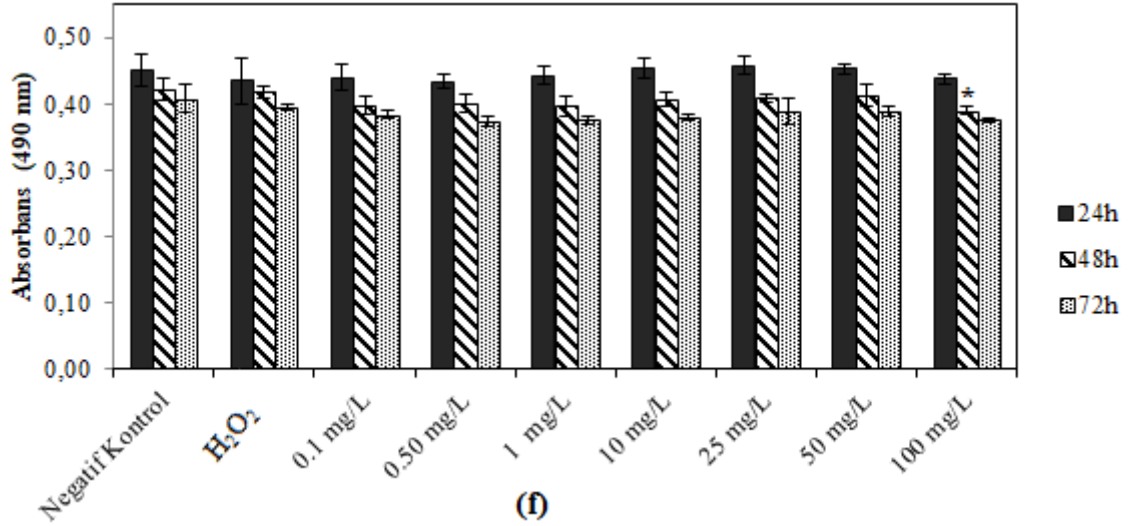
etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin MTS test sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05).

### 3.3.1.4 *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci Bitkisinin MTS Sonuçları

*Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının MTS sonuçları Şekil 3.4'de verilmiştir.







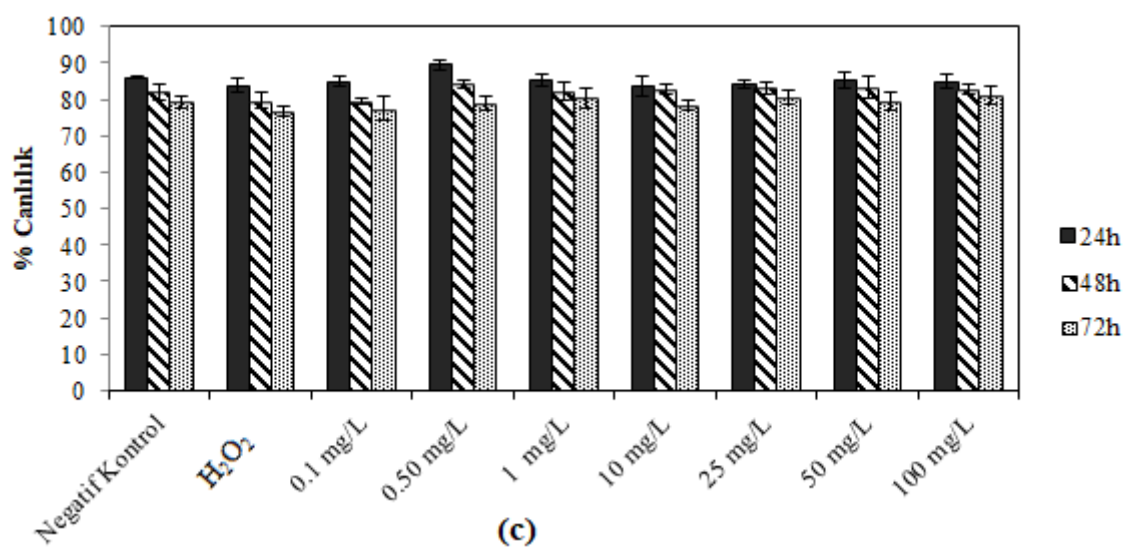
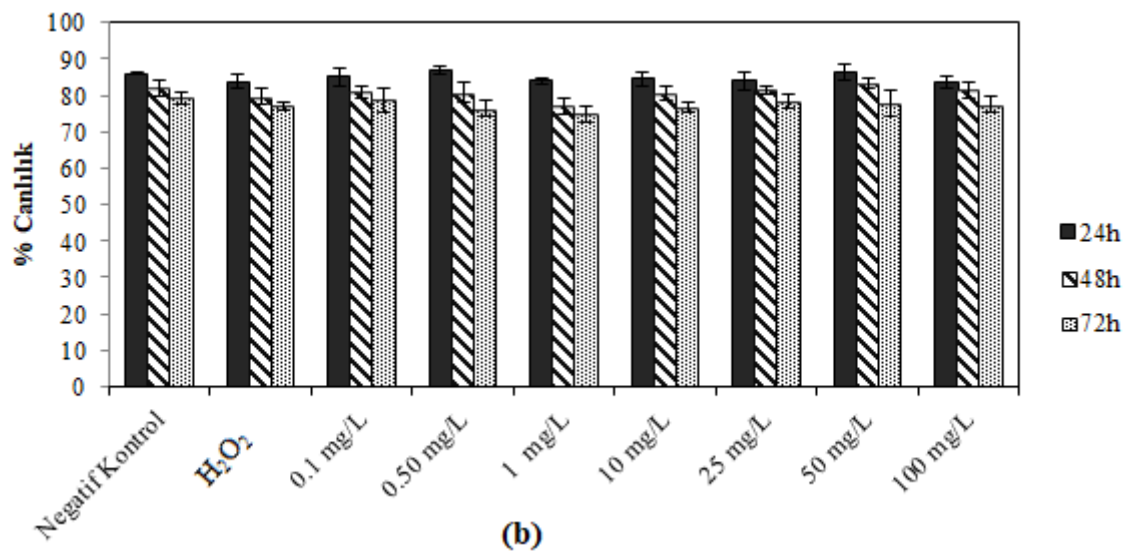
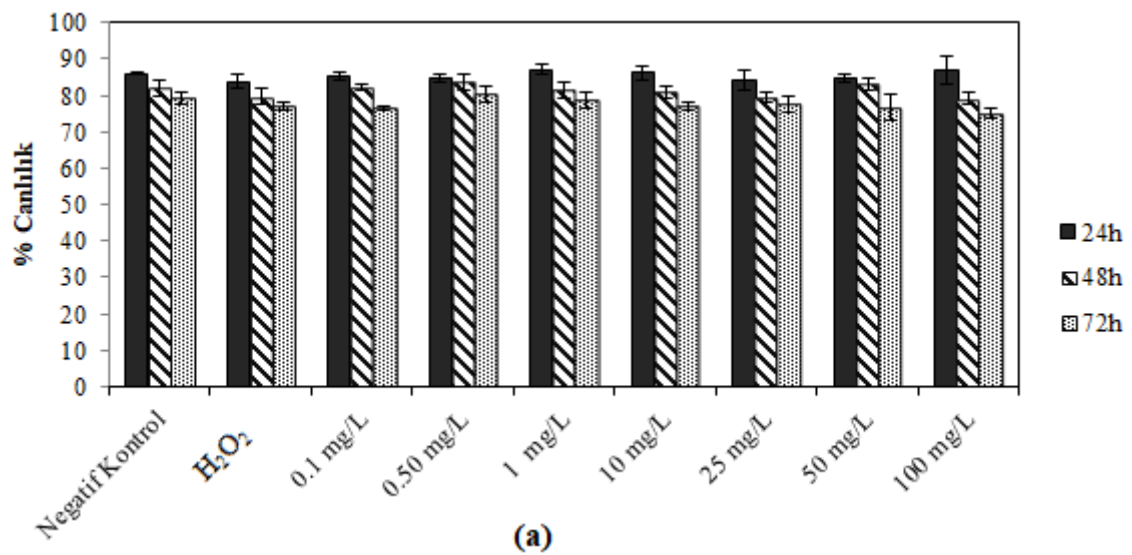
**Şekil 3.4:** *Cirsium balikesirens* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin MTS sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c) çiçek kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin MTS test sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ).

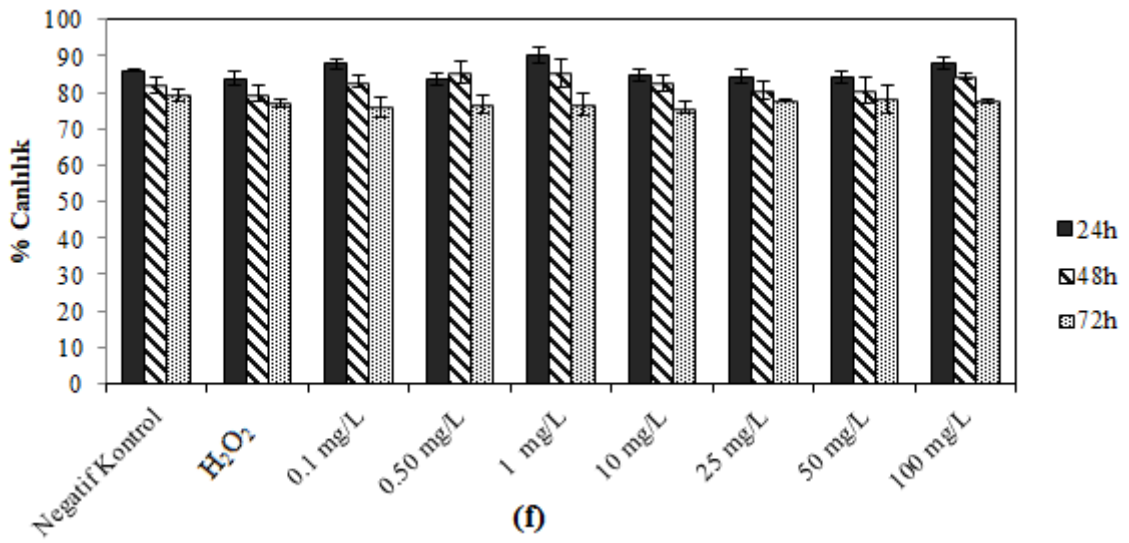
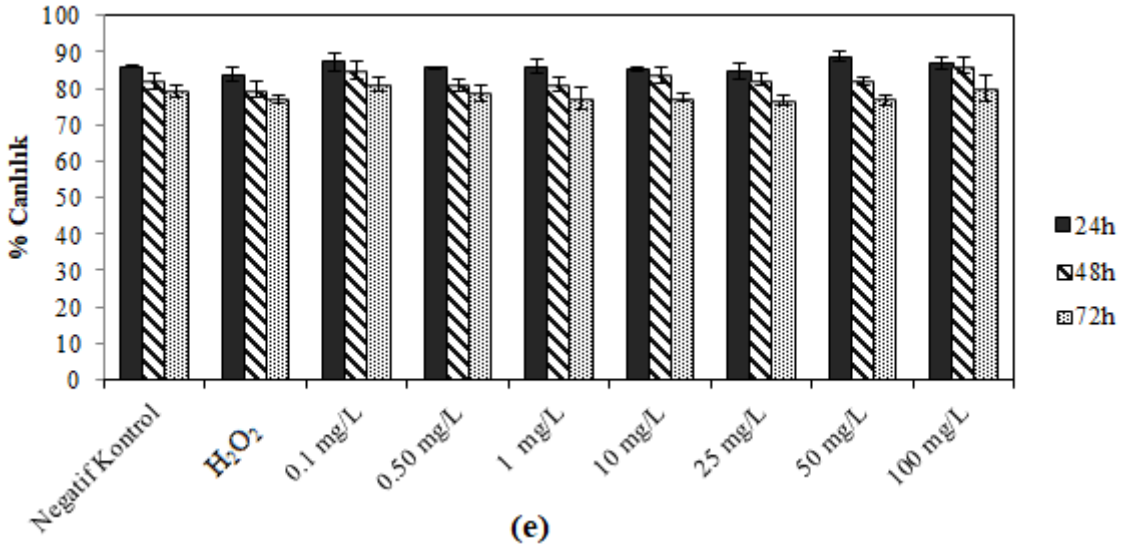
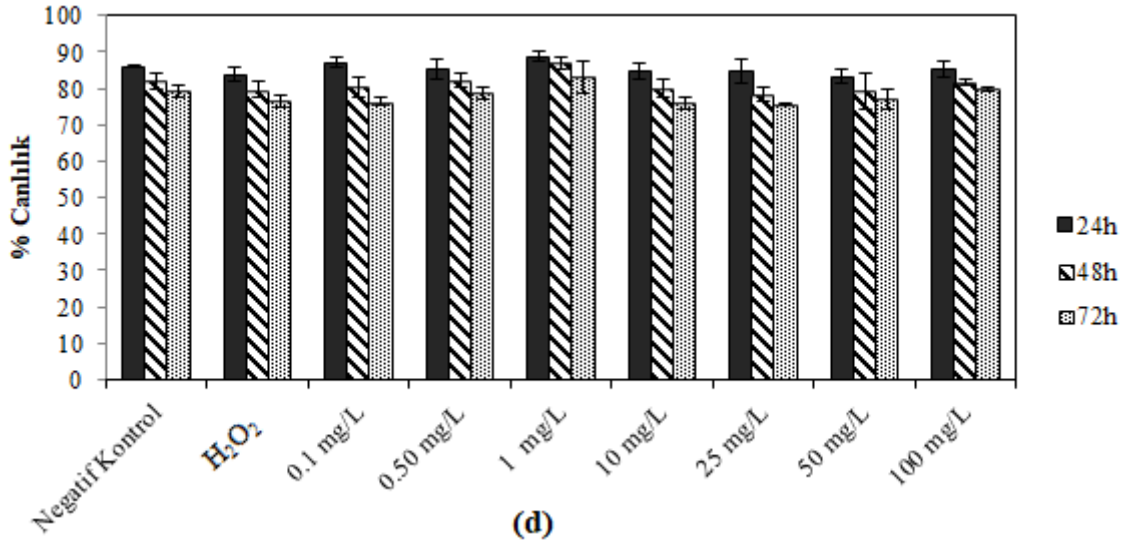
### 3.3.2 JuLI-Hücre Yaşamlılığı Testi Sonuçları

*Cirsium* örneklerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının 24, 48 ve 72 saatlik lenfosit kültürleri ile inkübasyonu sağlanmıştır ve hücre yaşamlılığının kontrolünde kullanılan geleneksel bir yöntem olan tripan mavisi yöntemine dayanan JuLI cihazı ile örneklerin lenfosit hücreleri üzerindeki hücre yaşamlılığı incelenmiştir.

#### 3.3.2.1 *Cirsium byzantinum* Steud Bitkisinin JuLI Sonuçları

*Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının JuLI-Hücre yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.5'de verilmiştir.



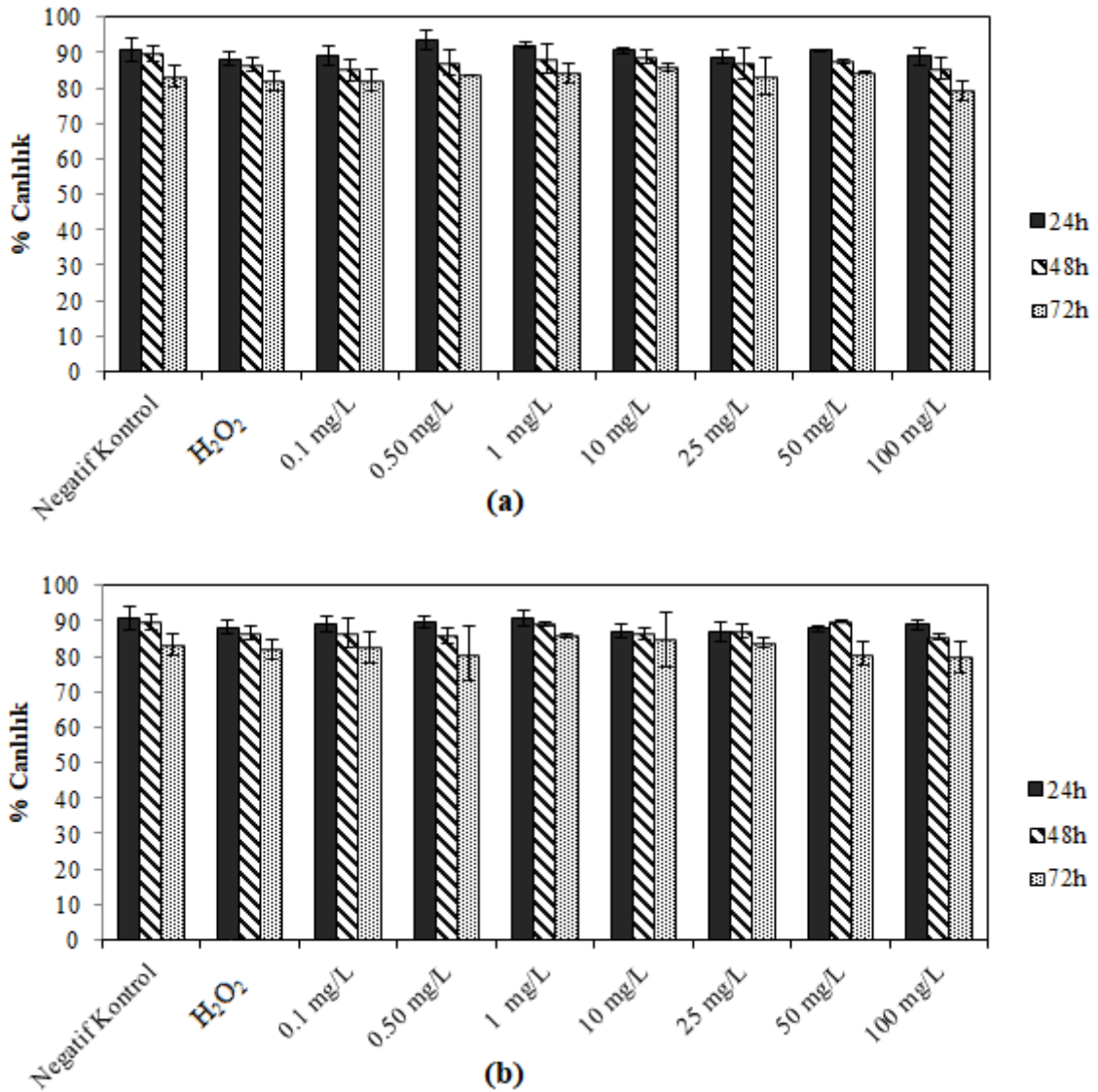


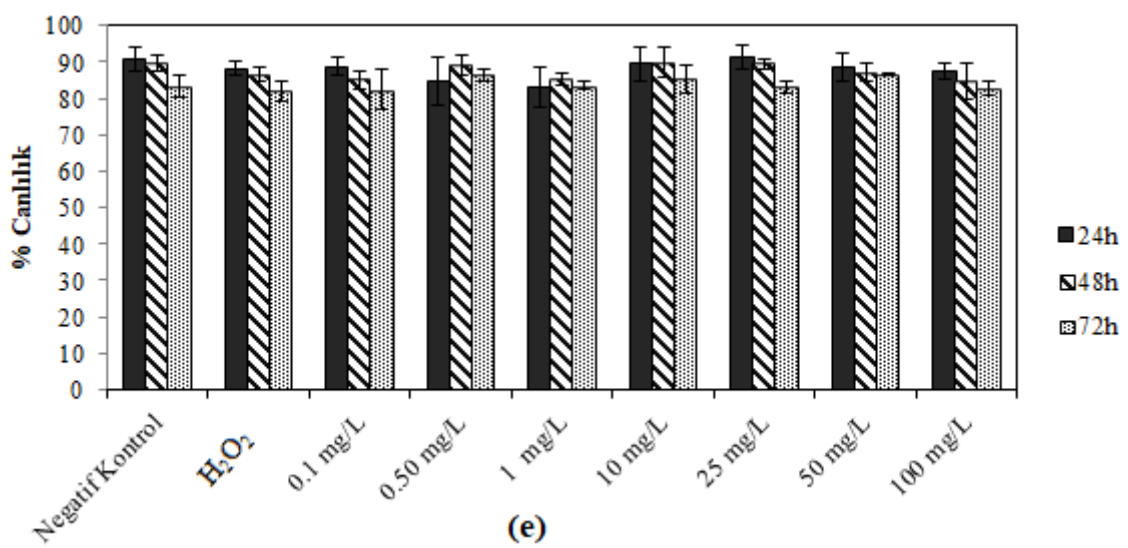
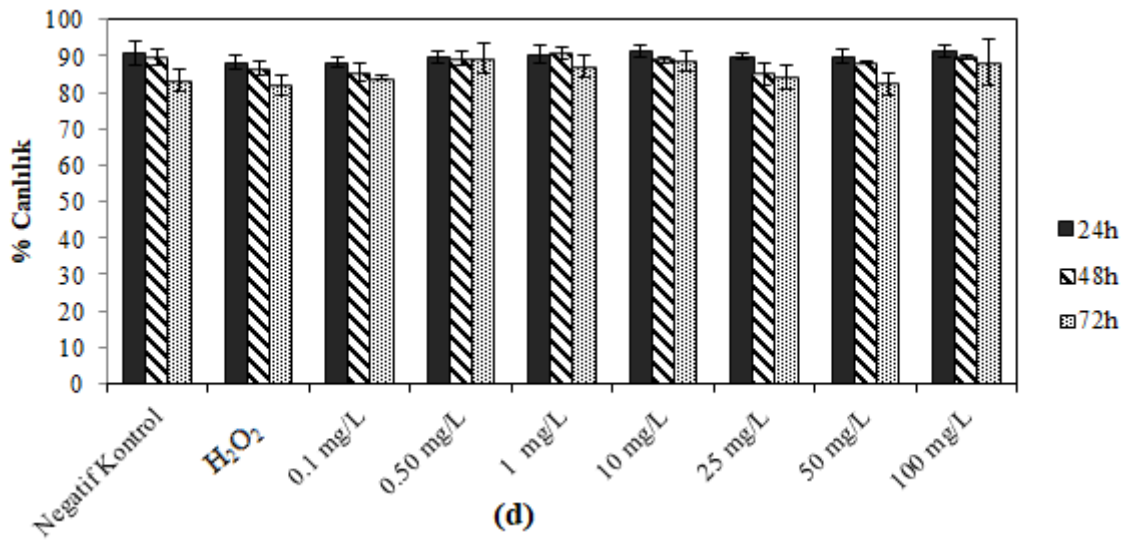
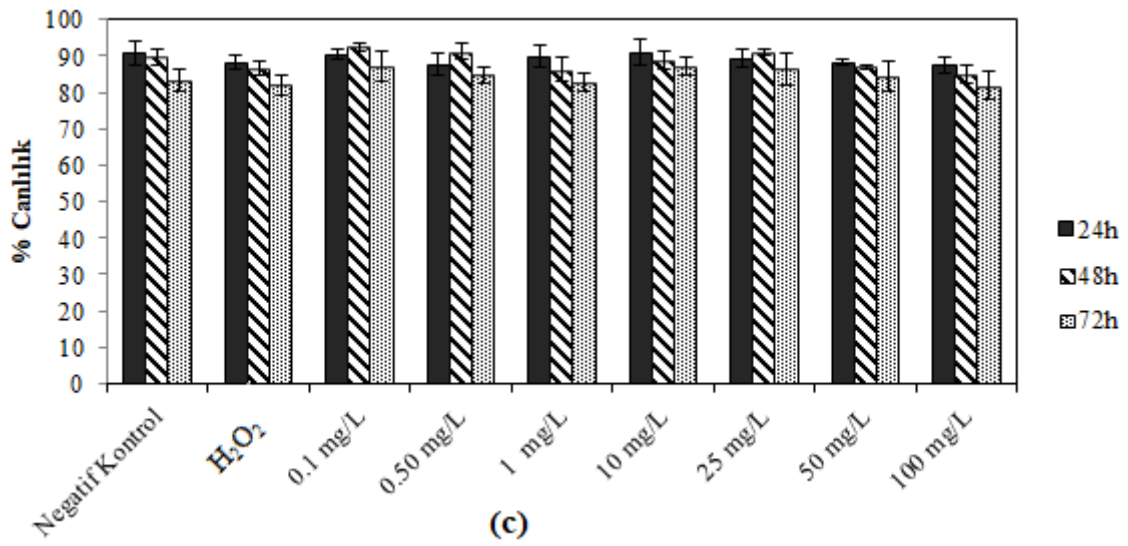
Şekil 3.5: *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c)

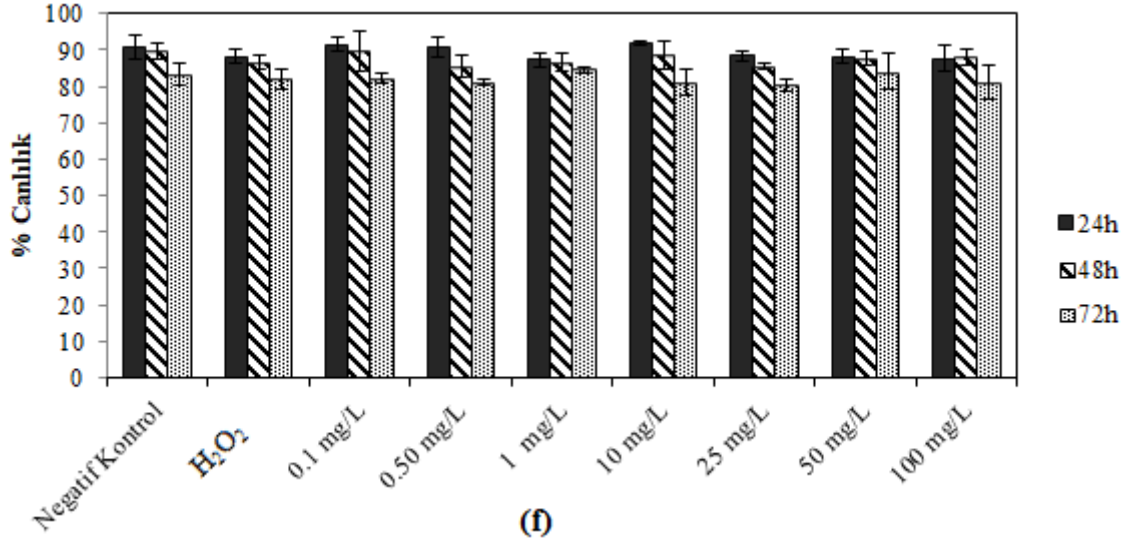
çiçek kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin JULI yaşamlılık testi sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ).

### 3.3.2.2 *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris Bitkisinin JuLI Sonuçları

*Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının JuLI-Hücre yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.6'da verilmiştir.



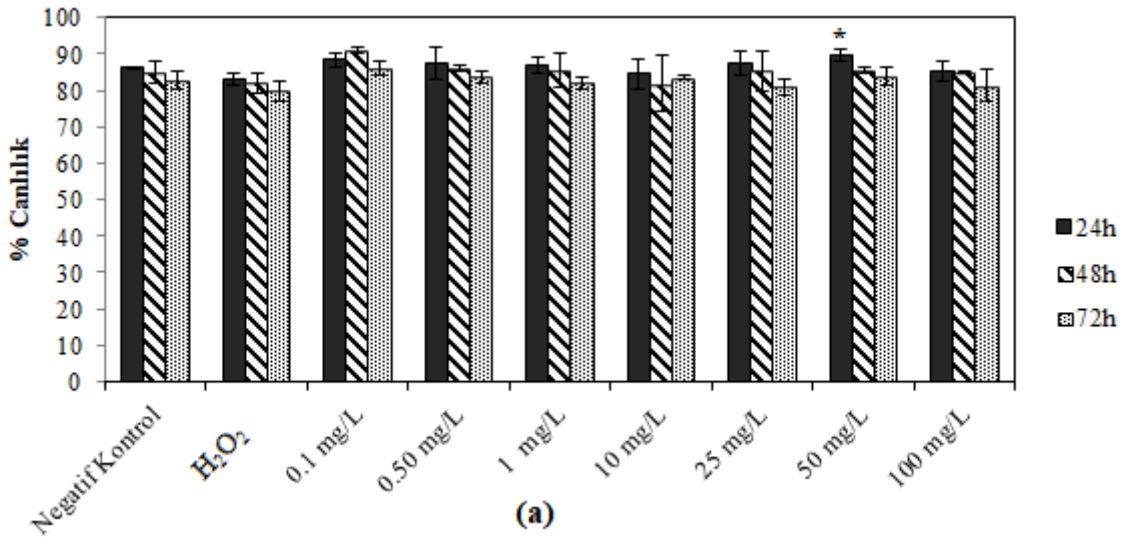




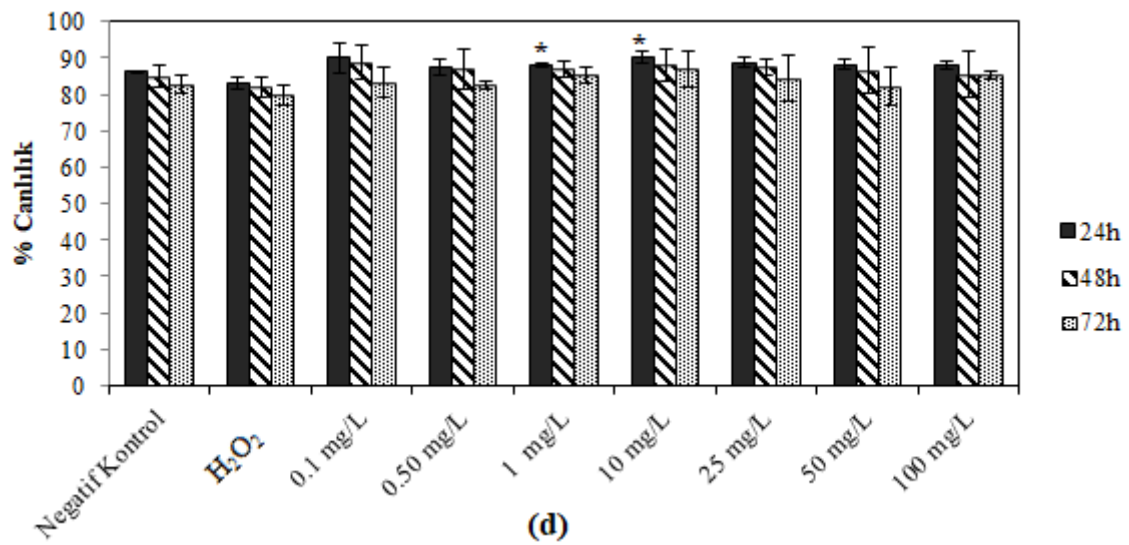
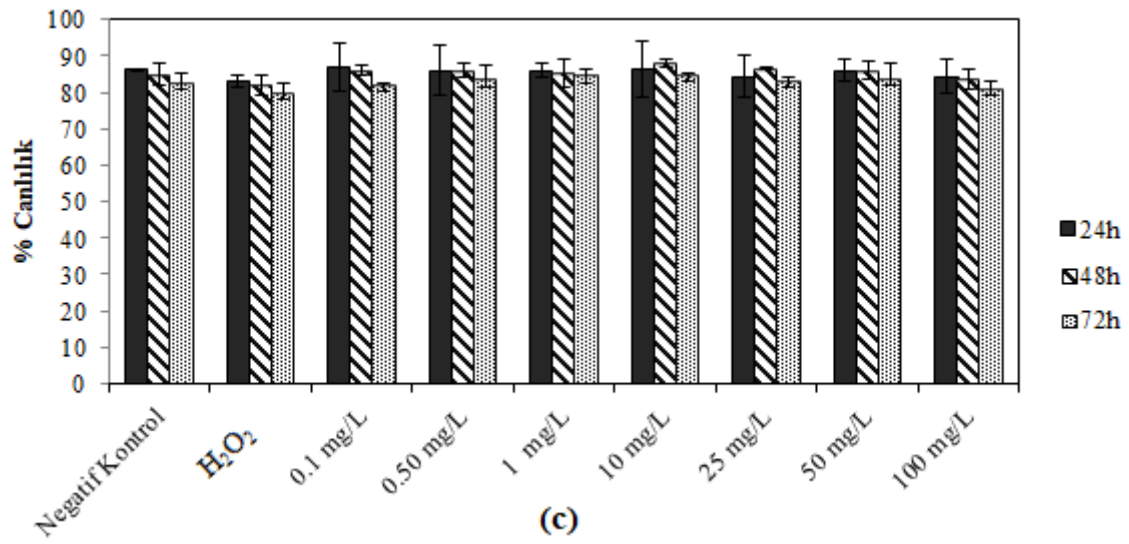
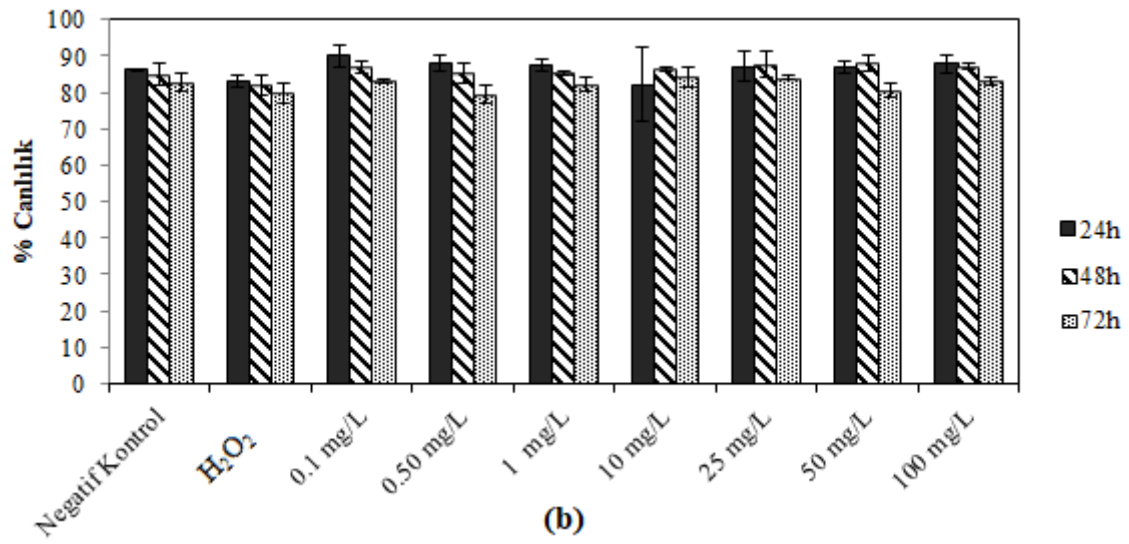
**Şekil 3.6:** *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c) çiçek kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin JULI yaşamlılık testi sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05).

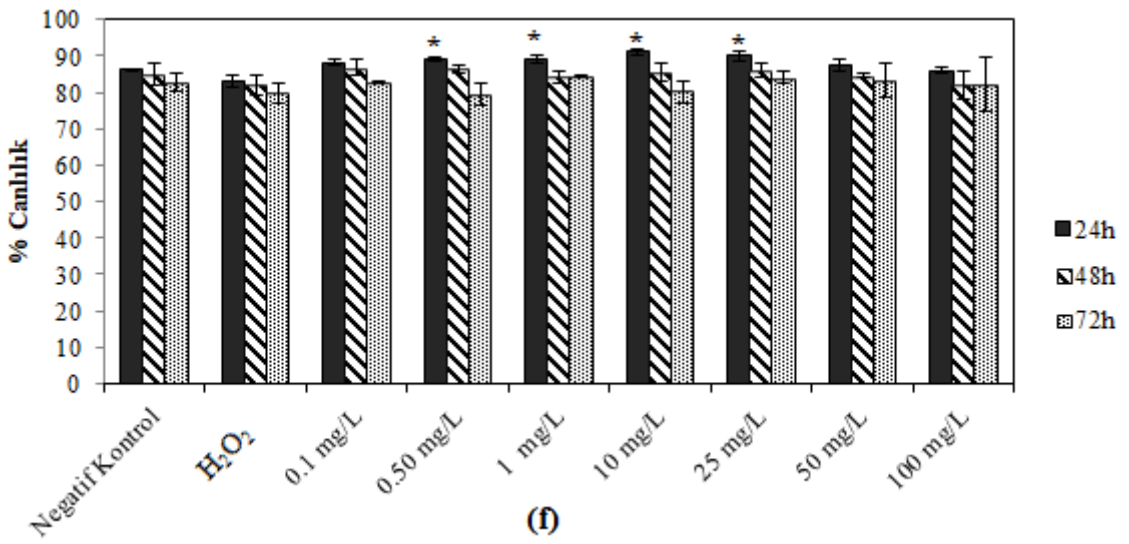
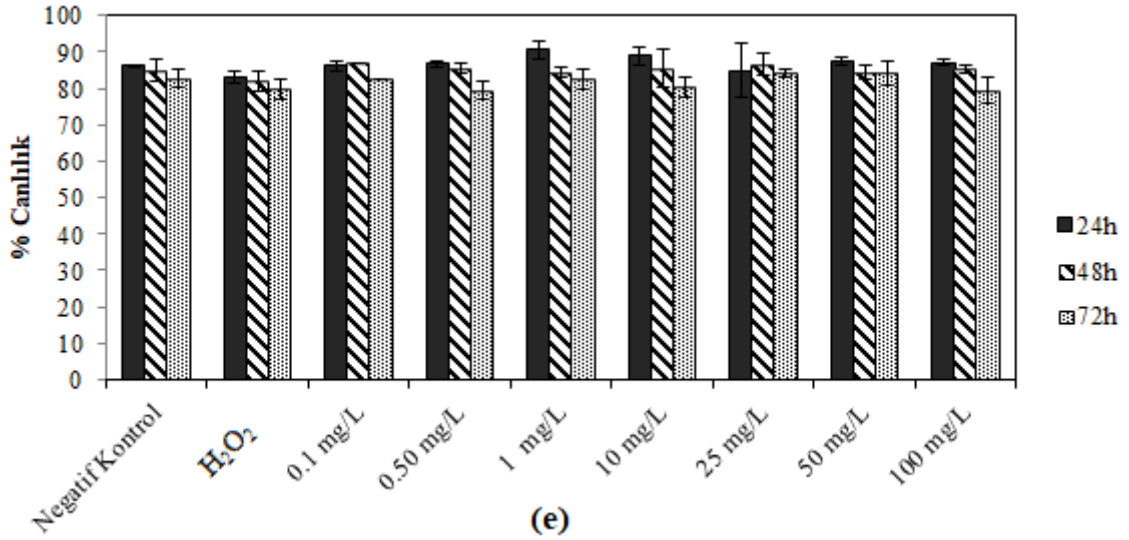
### 3.3.2.3 *Cirsium steroilepis* Petrak Bitkisinin JuLI Sonuçları

*Cirsium steroilepis* Petrak bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının JuLI-Hücre yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.7'de verilmiştir.





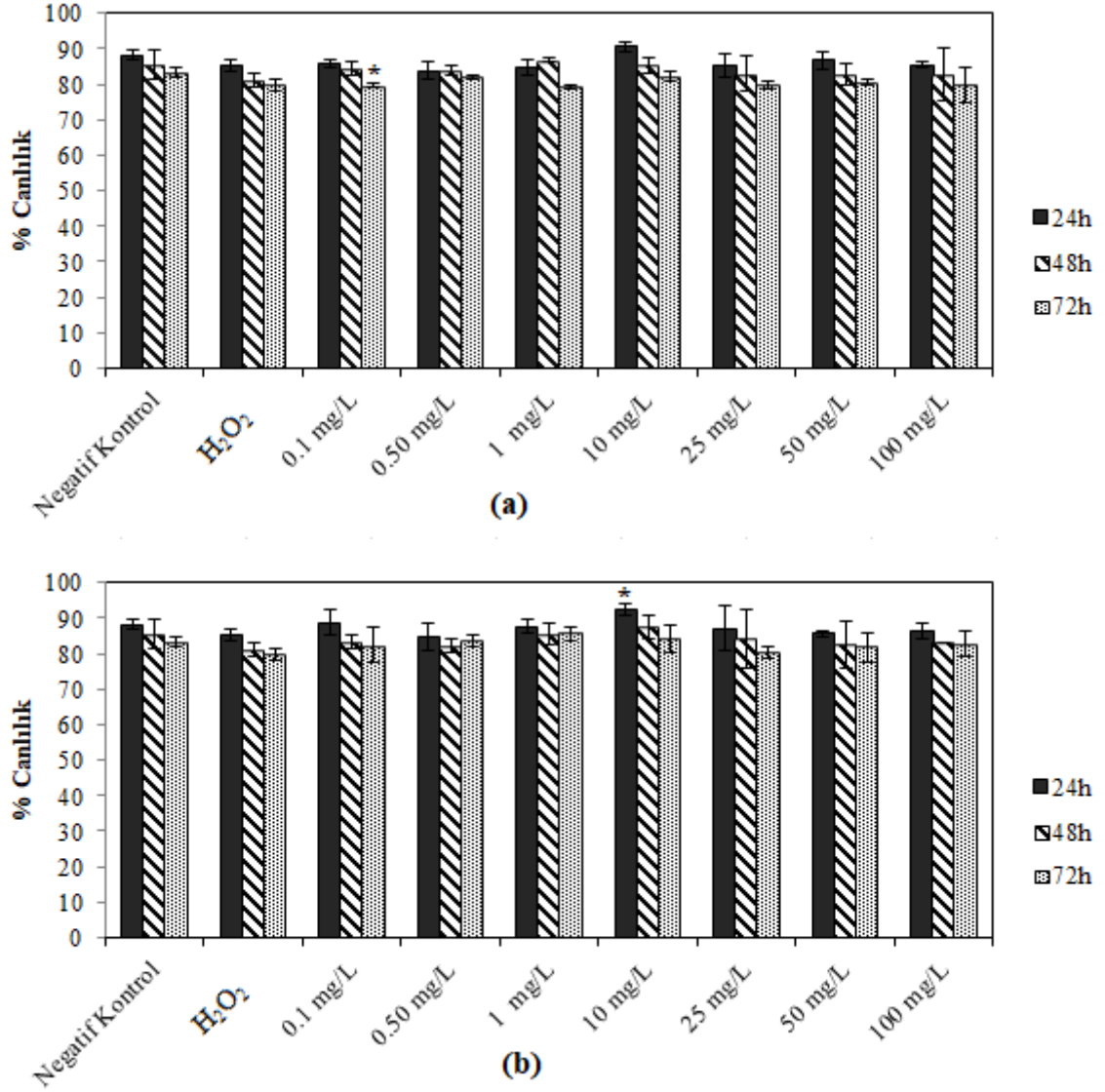


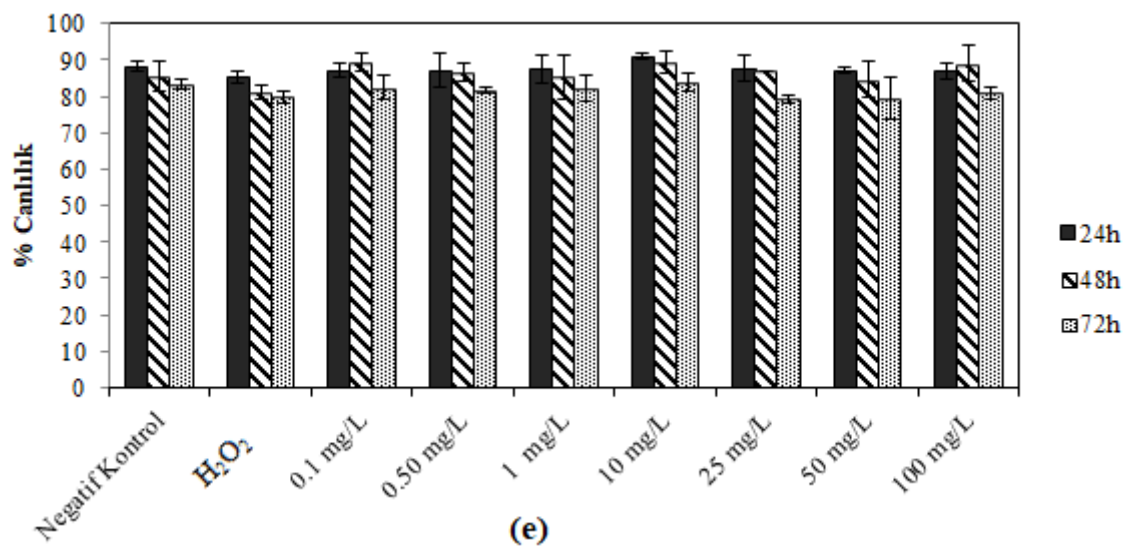
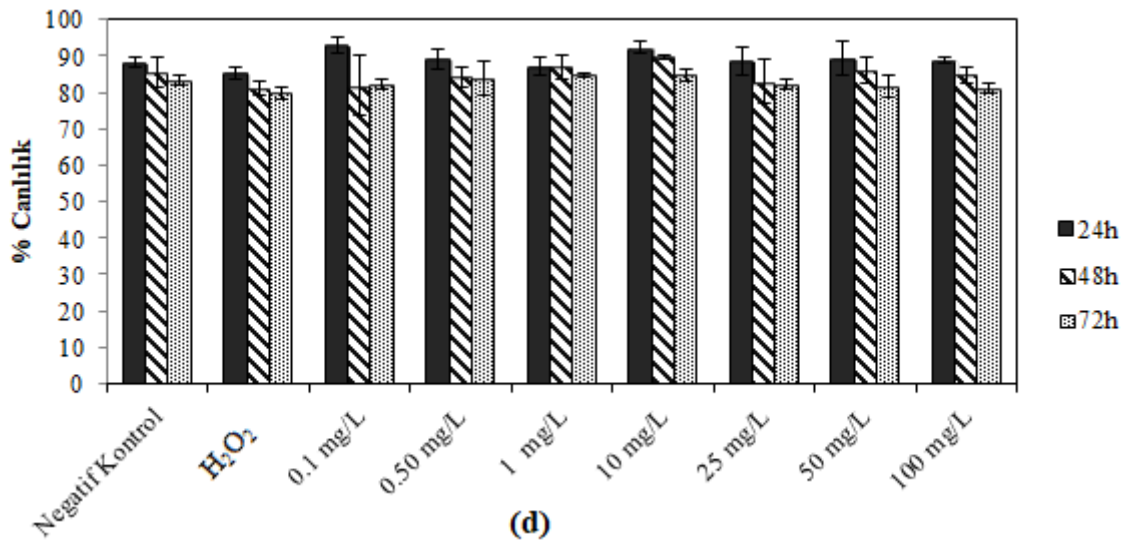
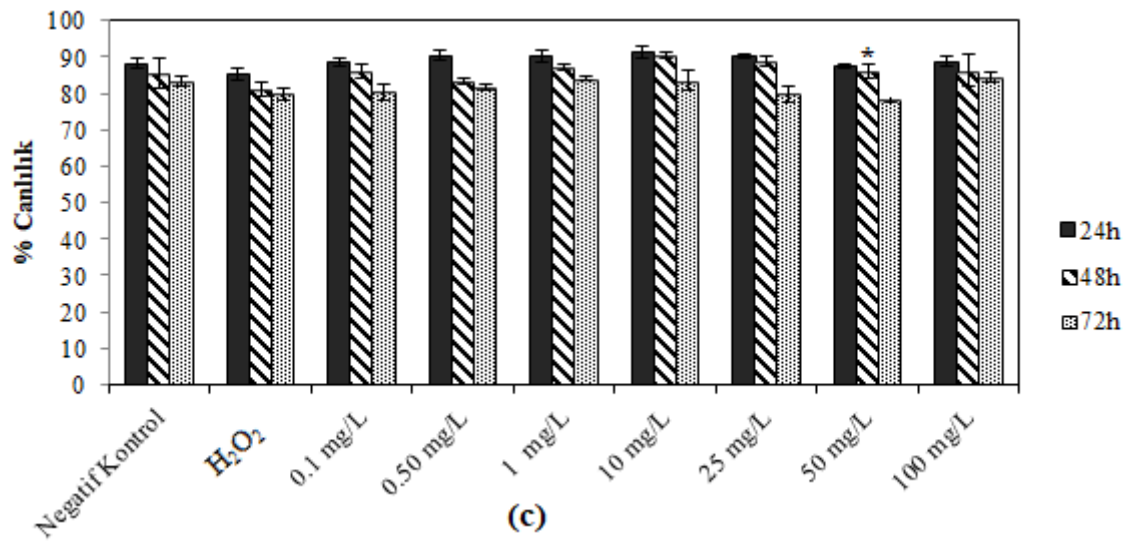


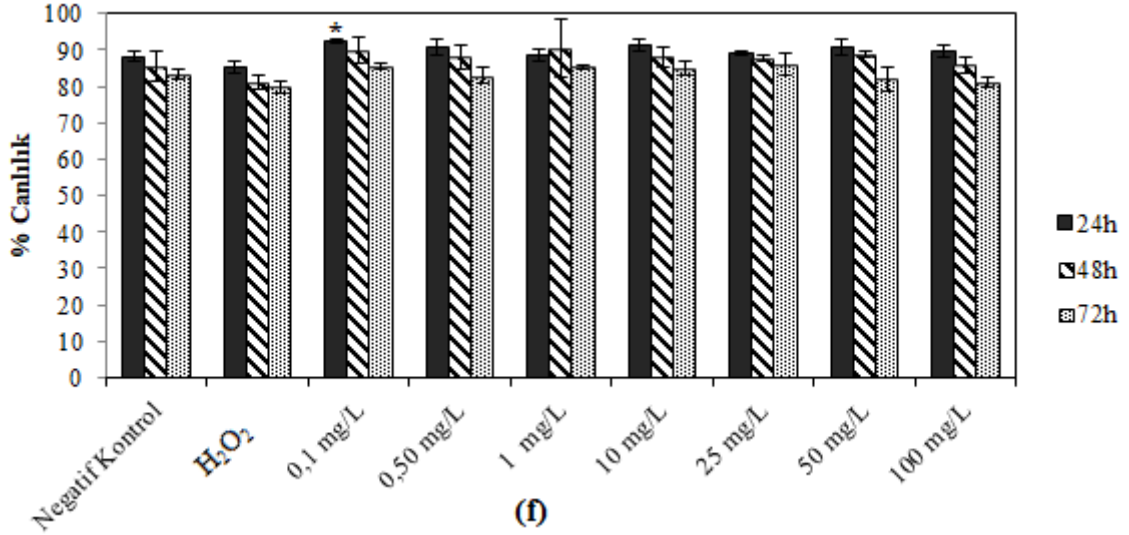
**Şekil 3.7:** *Cirsium steroilepis* Petrak bitkisinin Julı-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c) çiçek kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin JULI yaşamlılık testi sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05).

### 3.3.2.4 *Cirsium balikesirensense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci Bitkisinin JuLI Sonuçları

*Cirsium balikesirensense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının JuLI-Hücre yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.8’de verilmiştir.







**Şekil 3.8:** *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı sonuçları. (a) çiçek kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (b) yaprak kısmının su ile hazırlanmış ekstraktı, (c) çiçek kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (d) yaprak kısmının etanol ile hazırlanmış ekstraktı, (e) çiçek kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ve (f) yaprak kısmının metanol ile hazırlanmış ekstraktı ile muamele edilen sağlıklı insan lenfosit hücrelerinin JULI yaşamlılık testi sonuçları.\* istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05).

### 3.4 Genotoksisite Sonuçları

#### 3.4.1 Mikronükleus Testi Sonuçları

*Cirsium* örneklerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının Tablo 3.3’de *Cirsium byzantinum* Steud, Tablo 3.4’de *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, Tablo 3.5’de *Cirsium steriolepis* Petrak ve Tablo 3.6 ‘da *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin sonuçları ve Şekil 3.9’da görüntülenen hücreler verilmiştir.

**Tablo 3.3:** *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin mikronükleus sonuçları.

Örnekler	% MN $\pm$ SH	NDI $\pm$ SH	% İnhibisyon
Negatif Kontrol	8.74 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	1.36 $\pm$ 0.04	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (6.5 $\mu$ g/mL)	27.7 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.05	
<i>Cirsium byzantinum</i>			
Su-Ç (50 mg/L)	13.48 $\pm$ 2.01 <sup>b</sup>	1.33 $\pm$ 0.02	
Su-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	15.98 $\pm$ 0.19 <sup>a,b</sup>	1.31 $\pm$ 0.02	61.8
Su-Ç (100 mg/L)	13.38 $\pm$ 2.75 <sup>b</sup>	1.29 $\pm$ 0.05	
Su-Ç (100 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	16.35 $\pm$ 0.03 <sup>a,b</sup>	1.29 $\pm$ 0.02	59.8
Su-Y (50 mg/L)	8.32 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	1.35 $\pm$ 0.05	
Su-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	11.32 $\pm$ 1.64 <sup>b</sup>	1.53 $\pm$ 0.04	86.4
Su-Y (100 mg/L)	12.33 $\pm$ 3.55 <sup>b</sup>	1.51 $\pm$ 0.02	
Su-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.32 $\pm$ 1.00 <sup>a,b</sup>	1.30 $\pm$ 0.04	81.1
EtOH-Ç (50 mg/L)	10.74 $\pm$ 0.88 <sup>b</sup>	1.31 $\pm$ 0.05	
EtOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	21.95 $\pm$ 1.55 <sup>a,b</sup>	1.32 $\pm$ 0.01	30.3
EtOH-Ç (100 mg/L)	7.80 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup>	1.36 $\pm$ 0.01	
EtOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	18.55 $\pm$ 0.56 <sup>a,b</sup>	1.31 $\pm$ 0.06	48.2
EtOH-Y (50 mg/L)	7.33 $\pm$ 1.15 <sup>b</sup>	1.48 $\pm$ 0.007	
EtOH-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	13.09 $\pm$ 0.39 <sup>a,b</sup>	1.41 $\pm$ 0.07	77.0
EtOH-Y (100 mg/L)	4.28 $\pm$ 0.11 <sup>a,b</sup>	1.38 $\pm$ 0.03	
EtOH-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	11.86 $\pm$ 2.13 <sup>b</sup>	1.55 $\pm$ 0.05	83.5
MetOH-Ç (50 mg/L)	8.33 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>	1.31 $\pm$ 0.03	
MetOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	9.76 $\pm$ 0.68 <sup>b</sup>	1.32 $\pm$ 0.02	94.6
MetOH-Ç (100 mg/L)	10.97 $\pm$ 1.88 <sup>b</sup>	1.30 $\pm$ 0.06	
MetOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	11.68 $\pm$ 1.55 <sup>b</sup>	1.45 $\pm$ 0.03	84.5
MetOH-Y (50 mg/L)	4.19 $\pm$ 0.31 <sup>a,b</sup>	1.59 $\pm$ 0.07	
MetOH-Y(50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	8.00 $\pm$ 1.40 <sup>b</sup>	1.57 $\pm$ 0.05	100<
MetOH-Y (100 mg/L)	10.12 $\pm$ 0.80 <sup>b</sup>	1.62 $\pm$ 0.07	
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	10.19 $\pm$ 0.58 <sup>b</sup>	1.53 $\pm$ 0.03	92.3

a: Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

b: Pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

**Tablo 3.4:** *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin mikronükleus sonuçları.

Örnekler	% MN $\pm$ SH	NDI $\pm$ SH	% İnhibisyon
Negatif Kontrol	8.74 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	1.36 $\pm$ 0.04	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (6.5 $\mu$ g/mL)	27.7 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.05	
<i>Cirsium baytopae</i>			
Su-Ç (50 mg/L)	10.13 $\pm$ 2.37 <sup>b</sup>	1.48 $\pm$ 0.01	
Su-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	14.16 $\pm$ 0.12 <sup>a,b</sup>	1.50 $\pm$ 0.07	71.4
Su-Ç (100 mg/L)	11.25 $\pm$ 1.25 <sup>b</sup>	1.60 $\pm$ 0.07	
Su-Ç (100 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	15.81 $\pm$ 1.29 <sup>a,b</sup>	1.39 $\pm$ 0.001	62.7
Su-Y (50 mg/L)	10.25 $\pm$ 2.48 <sup>b</sup>	1.38 $\pm$ 0.07	
Su-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	14.27 $\pm$ 0.73 <sup>a,b</sup>	1.46 $\pm$ 0.04	70.8
Su-Y (100 mg/L)	11.31 $\pm$ 1.98 <sup>b</sup>	1.56 $\pm$ 0.17	
Su-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.08 $\pm$ 1.10 <sup>b</sup>	1.46 $\pm$ 0.02	82.3
EtOH-Ç (50 mg/L)	9.76 $\pm$ 1.87 <sup>b</sup>	1.41 $\pm$ 0.03	
EtOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	13.27 $\pm$ 0.91 <sup>a,b</sup>	1.49 $\pm$ 0.04	76.1
EtOH-Ç (100 mg/L)	11.47 $\pm$ 1.47 <sup>b</sup>	1.53 $\pm$ 0.06	
EtOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	15.55 $\pm$ 0.69 <sup>a,b</sup>	1.42 $\pm$ 0.003	64.0
EtOH-Y (50 mg/L)	8.22 $\pm$ 0.53 <sup>b</sup>	1.47 $\pm$ 0.02	
EtOH-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	10.91 $\pm$ 1.94 <sup>b</sup>	1.40 $\pm$ 0.03	88.5
EtOH-Y (100 mg/L)	10.18 $\pm$ 3.72 <sup>b</sup>	1.34 $\pm$ 0.06	
EtOH-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.99 $\pm$ 0.05 <sup>a,b</sup>	1.49 $\pm$ 0.01	77.5
MetOH-Ç (50 mg/L)	4.56 $\pm$ 0.02 <sup>a,b</sup>	1.51 $\pm$ 0.04	
MetOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	6.96 $\pm$ 0.58 <sup>b</sup>	1.54 $\pm$ 0.04	100<
MetOH-Ç (100 mg/L)	8.49 $\pm$ 0.92 <sup>b</sup>	1.43 $\pm$ 0.01	
MetOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	9.04 $\pm$ 1.73 <sup>b</sup>	1.39 $\pm$ 0.04	98.4
MetOH-Y (50 mg/L)	6.76 $\pm$ 0.44 <sup>a,b</sup>	1.60 $\pm$ 0.06	
MetOH-Y(50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	7.53 $\pm$ 1.36 <sup>b</sup>	1.49 $\pm$ 0.03	100<
MetOH-Y (100 mg/L)	3.89 $\pm$ 0.81 <sup>a,b</sup>	1.42 $\pm$ 0.06	
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	5.27 $\pm$ 0.51 <sup>a,b</sup>	1.47 $\pm$ 0.02	100<

a: Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

b: Pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

**Tablo 3.5:** *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin mikronükleus sonuçları.

Örnekler	% MN $\pm$ SH	NDI $\pm$ SH	%İnhibisyon
Negatif Kontrol	8.74 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	1.36 $\pm$ 0.04	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (6.5 $\mu$ g/mL)	27.7 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.05	
<i>Cirsium steriolepis</i>			
Su-Ç (50 mg/L)	13.56 $\pm$ 2.72 <sup>b</sup>	1.45 $\pm$ 0.03	
Su-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	15.18 $\pm$ 2.89 <sup>b</sup>	1.40 $\pm$ 0.06	66.0
Su-Ç (100 mg/L)	13.35 $\pm$ 1.59 <sup>b</sup>	1.40 $\pm$ 0.04	
Su-Ç (100 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	13.39 $\pm$ 1.90 <sup>b</sup>	1.41 $\pm$ 0.02	75.4
Su-Y (50 mg/L)	12.53 $\pm$ 2.28 <sup>b</sup>	1.43 $\pm$ 0.03	
Su-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	15.47 $\pm$ 1.19 <sup>a,b</sup>	1.37 $\pm$ 0.02	64.5
Su-Y (100 mg/L)	12.35 $\pm$ 1.94 <sup>b</sup>	1.25 $\pm$ 0.005	
Su-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.11 $\pm$ 1.30 <sup>b</sup>	1.44 $\pm$ 0.04	82.2
EtOH-Ç (50 mg/L)	10.19 $\pm$ 0.57 <sup>b</sup>	1.30 $\pm$ 0.02	
EtOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	9.54 $\pm$ 0.45 <sup>b</sup>	1.33 $\pm$ 0.006	95.7
EtOH-Ç (100 mg/L)	6.06 $\pm$ 0.38 <sup>a,b</sup>	1.44 $\pm$ 0.01	
EtOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	11.0 $\pm$ 4.01 <sup>b</sup>	1.5 $\pm$ 0.002	88.0
EtOH-Y (50 mg/L)	9.61 $\pm$ 1.05 <sup>b</sup>	1.38 $\pm$ 0.005	
EtOH-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	13.75 $\pm$ 0.76 <sup>a,b</sup>	1.35 $\pm$ 0.02	73.5
EtOH-Y (100 mg/L)	11.42 $\pm$ 1.57 <sup>b</sup>	1.43 $\pm$ 0.07	
EtOH-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.18 $\pm$ 1.74 <sup>b</sup>	1.40 $\pm$ 0.07	81.8
MetOH-Ç (50 mg/L)	9.59 $\pm$ 0.40 <sup>b</sup>	1.42 $\pm$ 0.09	
MetOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	10.14 $\pm$ 0.14 <sup>a,b</sup>	1.42 $\pm$ 0.01	92.6
MetOH-Ç (100 mg/L)	11.21 $\pm$ 2.89 <sup>b</sup>	1.39 $\pm$ 0.07	
MetOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	14.02 $\pm$ 1.09 <sup>a,b</sup>	1.51 $\pm$ 0.02	72.1
MetOH-Y (50 mg/L)	7.86 $\pm$ 0.96 <sup>b</sup>	1.49 $\pm$ 0.02	
MetOH-Y(50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	8.08 $\pm$ 0.81 <sup>b</sup>	1.26 $\pm$ 0.01	100<
MetOH-Y (100 mg/L)	11.81 $\pm$ 1.82 <sup>b</sup>	1.44 $\pm$ 0.05	
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	14.64 $\pm$ 3.11 <sup>b</sup>	1.33 $\pm$ 0.04	68.8

a: Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

b: Pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

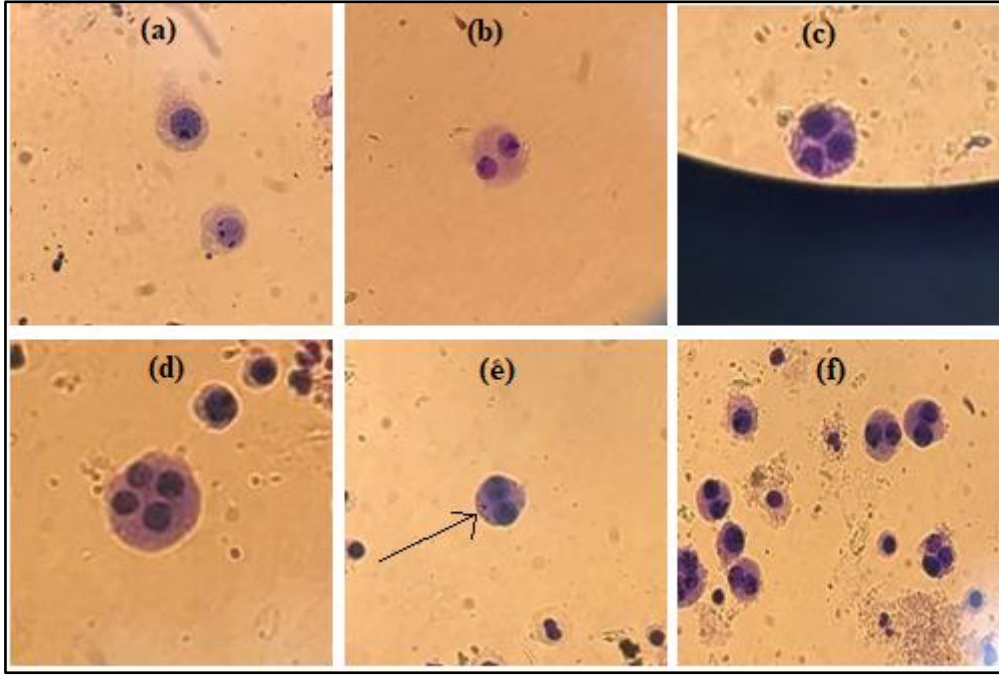


**Tablo 3.6:** *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin mikronükleus sonuçları.

Örnekler	% MN ± SH	NDI ± SH	% İnhibisyon
Negatif Kontrol	8.74±0.12 <sup>b</sup>	1.36±0.04	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (6.5 µg/mL)	27.7±1.42 <sup>a</sup>	1.42±0.05	
<i>Cirsium balıkesirense</i>			
Su-Ç (50 mg/L)	7.54±0.88 <sup>b</sup>	1.37±0.06	
Su-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	11.51±0.99 <sup>b</sup>	1.45±0.005	85.4
Su-Ç (100 mg/L)	6.10±0.14 <sup>a,b</sup>	1.44±0.002	
Su-Ç (100 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	10.35±3.69 <sup>b</sup>	1.29±0.01	91.5
Su-Y (50 mg/L)	10.90±0.76 <sup>b</sup>	1.32±0.009	
Su-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.07±1.36 <sup>b</sup>	1.31±0.03	82.4
Su-Y (100 mg/L)	7.99±0.74 <sup>b</sup>	1.45±0.10	
Su-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.10±1.33 <sup>b</sup>	1.35±0.005	82.2
EtOH-Ç (50 mg/L)	8.01±1.26 <sup>b</sup>	1.45±0.01	
EtOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	11.37±0.39 <sup>a,b</sup>	1.48±0.06	86.1
EtOH-Ç (100 mg/L)	11.07±2.12 <sup>b</sup>	1.40±0.04	
EtOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	9.89±0.55 <sup>b</sup>	1.36±0.01	94.0
EtOH-Y (50 mg/L)	9.46±0.54 <sup>b</sup>	1.32±0.01	
EtOH-Y (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	8.34±0.34 <sup>b</sup>	1.33±0.05	100<
EtOH-Y (100 mg/L)	8.47±0.14 <sup>b</sup>	1.32±0.007	
EtOH-Y (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	12.11±1.12 <sup>b</sup>	1.42±0.06	82.2
MetOH-Ç (50 mg/L)	7.21±0.18 <sup>a,b</sup>	1.39±0.07	
MetOH-Ç (50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	10.2±1.56 <sup>b</sup>	1.48±0.05	92.3
MetOH-Ç (100 mg/L)	8.66±0.66 <sup>b</sup>	1.45±0.06	
MetOH-Ç (100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	10.9±0.45 <sup>a,b</sup>	1.43±0.03	88.6
MetOH-Y (50 mg/L)	5.99±0.31 <sup>a,b</sup>	1.45±0.008	
MetOH-Y(50 mg/L + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	5.41±1.00 <sup>a,b</sup>	1.44±0.06	100<
MetOH-Y (100 mg/L)	8.60±0.91 <sup>b</sup>	1.33±0.02	
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	10.69±2.18 <sup>b</sup>	1.48±0.006	89.7

a: Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

b: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).



**Şekil 3.9:** Mikronükleus testi sonucu görülen hücreler. a-mononükleuslu hücreler, b-binükleuslu hücre, c-trinükleuslu hücre, d-tetranükleuslu hücre, e-mikronükleuslu hücre, f-400X’de gözlenen ve aynı kareye düşen mono, bi, trinükleuslu hücreleri göstermektedir.

### 3.4.2 Kromozom Aberasyon Testi Sonuçları

*Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirensense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının kromozom aberasyon sonuçları Tablo 3.7’de verilmiştir.

**Tablo 3.7:** *Cirsium* örneklerinin kromozom aberasyon testinin total aberasyon oranları (gap ve pulverizasyon dahil edilerek ve edilmeden) ve %MI değerleri.

Örnekler	TA(G+P)	TA(G-P)	%MI
Negatif Kontrol	0.071±0.02 <sup>b</sup>	0.03±0.01 <sup>b</sup>	12.5±0.5 <sup>b</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (6.5 µg/mL)	0.27±0.02 <sup>a</sup>	0.11±0.03 <sup>a</sup>	10±0.40 <sup>a</sup>
<i>Cirsium byzantinum</i>			
MetOH-Y (50 mg/L)	0.09±0.002 <sup>b</sup>	0.04±0.001 <sup>b</sup>	12.1±0.6 <sup>b</sup>
MetOH-Y(50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.10±0.002 <sup>b</sup>	0.06±0.003 <sup>a,b</sup>	12±0.60 <sup>b</sup>
MetOH-Y(100 mg/L)	0.10±0.01 <sup>a,b</sup>	0.05±0.01 <sup>b</sup>	11.9±3.7
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.11±0.04 <sup>b</sup>	0.03±0.02 <sup>b</sup>	11.35±2.2
<i>Cirsium baytopae</i>			
MetOH-Y (50 mg/L)	0.09±0.01 <sup>b</sup>	0.03±0.004 <sup>b</sup>	11.4±1.3
MetOH-Y(50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.12±0.02 <sup>a,b</sup>	0.04±0.01 <sup>b</sup>	12.4±2.9
MetOH-Y(100 mg/L)	0.082±0.02 <sup>b</sup>	0.036±0.02 <sup>b</sup>	10.9±2.0
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.084±0.01 <sup>b</sup>	0.034±0.001 <sup>b</sup>	10.4±2.0
<i>Cirsium steriolepis</i>			
MetOH-Y (50 mg/L)	0.11±0.02 <sup>a,b</sup>	0.05±0.02 <sup>b</sup>	10.7±2.02
MetOH-Y(50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.12±0.06 <sup>b</sup>	0.06±0.02	12.2±3.97
MetOH-Y(100 mg/L)	0.087±0.001 <sup>a,b</sup>	0.03±0.01 <sup>b</sup>	11.41±3.58
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.10±0.03 <sup>b</sup>	0.05±0.01 <sup>a,b</sup>	12.1±0.7 <sup>b</sup>
<i>Cirsium balikesirens</i>			
MetOH-Y (50 mg/L)	0.082±0.02 <sup>b</sup>	0.05±0.01 <sup>b</sup>	12.05±1.65
MetOH-Y(50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.086±0.008 <sup>b</sup>	0.04±0.004 <sup>b</sup>	11.4±1.2
MetOH-Y(100 mg/L)	0.076±0.01 <sup>b</sup>	0.02±0.01 <sup>b</sup>	13.4±2.0 <sup>b</sup>
MetOH-Y(100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0.079±0.03 <sup>b</sup>	0.032±0.02 <sup>b</sup>	12.05±0.34 <sup>b</sup>

a: Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

b: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

TA(G+P): Gap ve pulverizasyon dahil edilmiş total aberasyon.

TA(G-P): Gap ve pulverizasyon dahil edilmemiş total aberasyon.

%MI: Yüzde mitotik indeks.

### 3.4.3 Kardeş Kromatit Değişimi Testi Sonuçları

Çalışmada kullanılan *Cirsium* örneklerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının kardeş kromatit değişim testi sonuçları Tablo 3.8'de, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'nin neden olduğu genotoksik hasarı inhibe etme yüzdesi Tablo 3.9'da verilmiştir.

**Tablo 3.8:** *Cirsium* örneklerinin kardeş kromatit değişim testi sonucu ve proliferatif indeks değerleri.

Örnekler	Dozlar	SCE/Hücre	Proliferatif İndeks (PRI)
Negatif Kontrol	-----	5.84±0.36 <sup>b</sup>	1.86±0.02
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	6.5 µg/mL	15.95±0.75 <sup>a</sup>	1.93±0.11
<i>Cirsium byzantinum</i>	50 mg/L	6.710±0.75 <sup>b</sup>	1.97±0.18
	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8.58±0.31 <sup>a,b</sup>	1.77±0.07
	100 mg/L	7.76±0.35 <sup>a,b</sup>	1.84±0.18
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8.69±0.52 <sup>a,b</sup>	1.81±0.04
<i>Cirsium baytopae</i>	50 mg/L	6.32±0.14 <sup>b</sup>	1.89±0.05
	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	6.47±0.81 <sup>b</sup>	1.76±0.10
	100 mg/L	5.94±0.68 <sup>b</sup>	1.82±0.05
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	6.21±0.43 <sup>b</sup>	1.72±0.13
<i>Cirsium steriolepis</i>	50 mg/L	7.43±0.03 <sup>a,b</sup>	1.85±0.01
	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8.23±0.52 <sup>a,b</sup>	1.81±0.13
	100 mg/L	7.750±1.31 <sup>a,b</sup>	1.77±0.06
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8.44±0.55 <sup>a,b</sup>	1.84±0.01
<i>Cirsium baltkesirensense</i>	50 mg/L	5.94±0.49 <sup>b</sup>	1.81±0.04
	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5.69±0.12 <sup>b</sup>	1.80±0.05
	100 mg/L	6.08±0.04 <sup>b</sup>	1.83±0.03
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5.88±0.02 <sup>b</sup>	1.78±0.08

a: Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

b: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı olanlar (p<0.05).

**Tablo 3.9:** *Cirsium* örneklerinin kardeş kromatit değişimi deneyinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'nin neden olduğu genotoksik hasarı inhibe etme yüzdesi.

Örnekler	Dozlar	% İnhibisyon
<i>Cirsium byzantinum</i>	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	72.9
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	71.8
<i>Cirsium baytopae</i>	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	93.7
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	96.3
<i>Cirsium steriolepis</i>	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	76.3
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	74.2
<i>Cirsium balikesirensense</i>	50mg/L+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	100<
	100mg/L+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	99.6

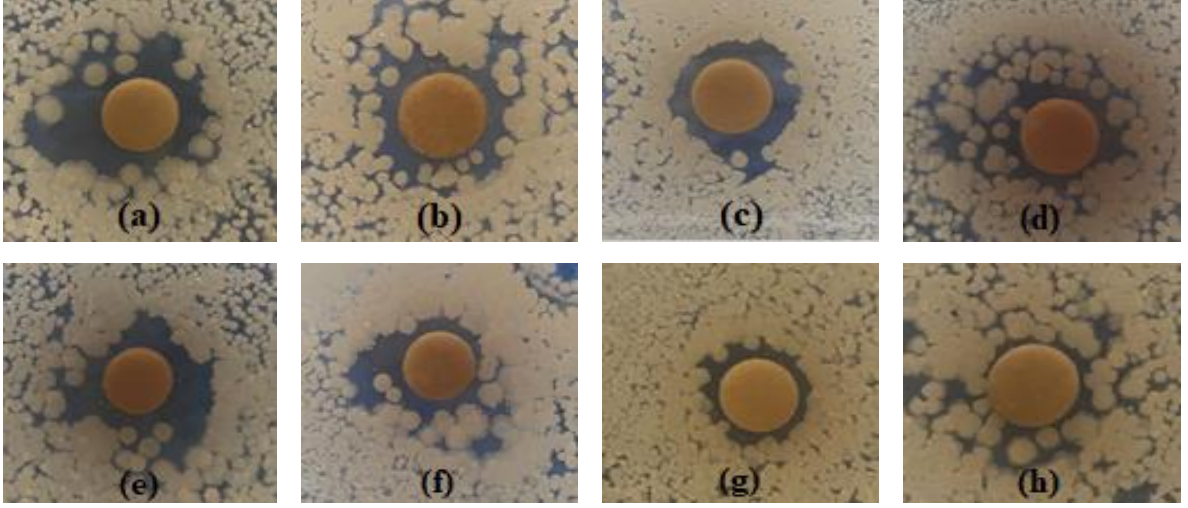
### 3.5 Antibakteriyel Testi Sonuçları

Bitkilerin yaprak ve çiçek kısımlarının antibakteriyel aktivitesi ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bitkilerin bakterilere karşı oluşturdukları zon çapları (mm) Tablo 3.9'da, oluşan zon çaplarına ait görüntüler ise Şekil 3.10 ve Şekil 3.11 'de verilmiştir.

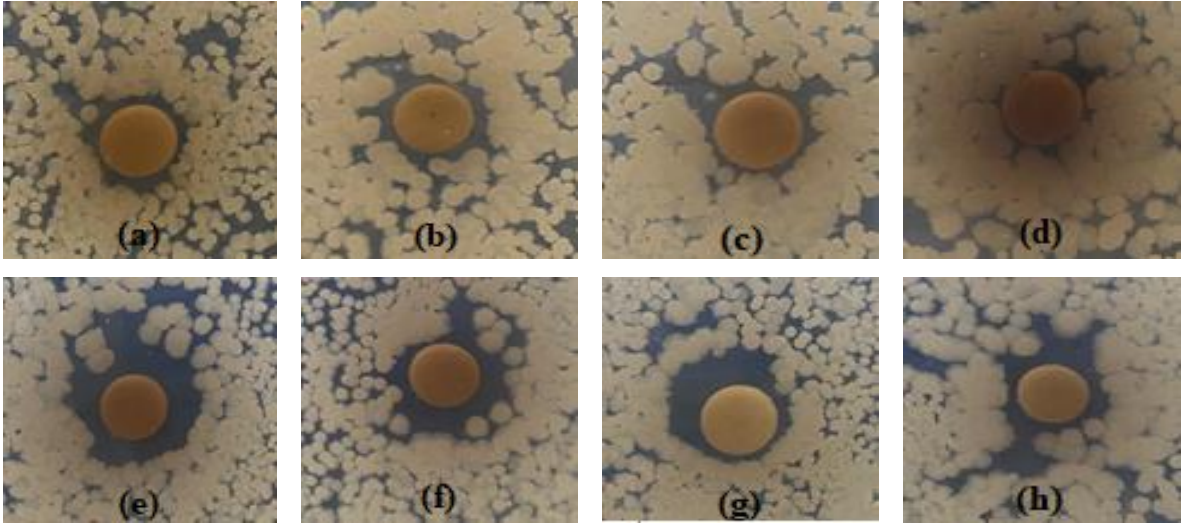
**Tablo 3.10:** *Cirsium* türlerinin çiçek ve yaprak kısımlarının *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* karşı oluşturduğu zon çapları.

Bitki Örnekleri	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>
	İnhibisyon Zonu (mm)	İnhibisyon Zonu (mm)
<i>Cirsium byzantinum</i> -Ç	11.65±3.98	8.12±0.86
<i>Cirsium byzantinum</i> -Y	8.59±0.12	8.72±0.62
<i>Cirsium baytopae</i> -Ç	11.52±2.05	7.84±0.61
<i>Cirsium baytopae</i> -Y	9.33±0.06	7.01±0.02
<i>Cirsium steriolepis</i> -Ç	11.38±1.32	10.61±1.25
<i>Cirsium steriolepis</i> -Y	9.53±0.75	10.26±0.19
<i>Cirsium balikesirensense</i> -Ç	7.95±0.16	10.03±0.007
<i>Cirsium balikesirensense</i> -Y	-----	9.47±0.04

Ç: Bitkilerin çiçek kısmı  
Y: Bitkilerin yaprak kısmı



**Şekil 3.10:** *Escherichia coli* bakterisine karşı *Cirsium* örneklerinin oluşturduğu zon görüntüleri. *Cirsium byzantinum* bitkisinin (a) çiçek kısmı ve (b) yaprak kısmı, *Cirsium baytoae* bitkisinin (c) çiçek kısmı ve (d) yaprak kısmı, *Cirsium steriolepis* bitkisinin (e) çiçek kısmı ve (f) yaprak kısmı, *Cirsium balikesireense* bitkisinin (g) çiçek kısmı ve (h) yaprak kısmının oluşturdukları zon çapları.



**Şekil 3.11:** *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı *Cirsium* örneklerinin oluşturduğu zon görüntüleri. *Cirsium byzantinum* bitkisinin (a) çiçek kısmı ve (b) yaprak kısmı, *Cirsium baytoae* bitkisinin (c) çiçek kısmı ve (d) yaprak kısmı, *Cirsium steriolepis* bitkisinin (e) çiçek kısmı ve (f) yaprak kısmı, *Cirsium balikesireense* bitkisinin (g) çiçek kısmı ve (h) yaprak kısmının oluşturdukları zon çapları.

## 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 4.1 HPLC Sonuçları

Son yıllarda fenolik bileşiklerin yararlı etkilerinden dolayı epidemiyolojik çalışmalar, bilim ve gıda sektöründe fenolik içeriği yüksek gıda alınımının diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer, Parkinson hastalığı ve iltihaplanma gibi kronik hastalıkların etkisini azalttığını ve bu bileşiklerin yüksek antioksidan, antimikrobiyal ve antiviral aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır [99]-[100]. Bu amaçla tıbbi bitkilere olan ilgi artmıştır ve bu çalışma kapsamında kullanılan *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P. H. Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balıkesireense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci türleri ile ilgili literatürde HPLC çalışmasına rastlanmamıştır. Bu çalışmada yapılan HPLC testinde bitkilerde 7 fenolik bileşiğin (gallik asit, vanilik asit, kafeik asit, rutin hidrat, *p*-kumarik asit, ferulik asit ve quersetin) miktarları araştırılmıştır. *Cirsium* örneklerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının HPLC analizlerinin sonucu Tablo 3.1'de verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinde en fazla bulunan fenolik bileşikler sırasıyla; kuersetin ( $17.44 \pm 5.74$  µg/g), rutin hidrat ( $16.37 \pm 0.46$  µg/g), ferulik asit ( $2.96 \pm 0.39$  µg/g), vanilik asit ( $2.87 \pm 0.24$  µg/g), *p*-kumarik asit ( $1.19 \pm 0.09$  µg/g) ve kafeik asit ( $0.39 \pm 0.18$  µg/g) olarak tanımlanmış fakat gallik asit saptanamamıştır. *Cirsium baytopae* P. H. Davis & Parris bitkisinin HPLC analizi sonucunda en fazla bulunan fenolik bileşikler; kuersetin ( $96.91 \pm 1.71$  µg/g), rutin hidrat ( $60.1 \pm 3.9$  µg/g), ferulik asit ( $4.07 \pm 1.17$  µg/g), *p*-kumarik asit ( $2 \pm 2.54$  µg/g) ve vanilik asit ( $0.74 \pm 0.19$  µg/g) olduğu bulunmuştur. *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin HPLC analizi sonucunda en fazla bulunan fenolik bileşikler sırasıyla; vanilik asit ( $22.4 \pm 0.56$  µg/g), rutin hidrat ( $15.74 \pm 1.44$  µg/g), kuersetin ( $15.27 \pm 0.38$  µg/g), ferulik asit ( $1.2 \pm 0.22$  µg/g) ve *p*-kumarik asit ( $0.97 \pm 0.15$  µg/g) tespit edilmiştir. *Cirsium balıkesireense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin HPLC analizi sonucunda en fazla bulunan fenolik bileşikler sırasıyla; kuersetin ( $116.91 \pm 7.9$  µg/g), rutin hidrat ( $30.68 \pm 2.14$  µg/g), ferulik asit ( $7.49 \pm 0.09$  µg/g), *p*-kumarik Asit ( $1.53 \pm 1.004$  µg/g) ve vanilik asit ( $1.51 \pm 0.01$  µg/g) olduğu görülmüştür. *C. baytope* P.H.Davis & Parris, *C. steriolepis* Petrak ve *C. balıkesireense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinde gallik ve kafeik asit saptanamamıştır.

Literatüre bakıldığında *Cirsium yildizianum* bitkisinin farklı yöntemler kullanılarak hazırlanan metanol ve su ekstraktlarının HPLC analizi sonucunda özellikle luteolin ve apigenin glikozitler fazla miktarda bulunmuştur. Yine aynı çalışmada homojen destekli

ekstraksiyon yöntemiyle hazırlanan metanol özütlerinde en yüksek miktarda gallik asit (37.10 mg/g) ve rutin (46.78 mg/g) bileşikleri bulunmuştur [101]. *Cirsium vulgare* (Savi) Ten bitkisinden hazırlanan metanol, etanol, %70 metanol, %70 etanol ve su ekstraktları için ayrı ayrı UHPLC-PDA yapıldığında tüm ekstraktlarda apigenin 7-O-glukuronid (mg/g) bileşiği en yüksek miktarda bulunmuştur ve bu bileşiğin miktarı hazırlanan farklı ekstraktlarda çoktan aza doğru %70 metanol > metanol > %70 etanol > su > etanol sıralamasıyla bulunmuştur [102]. Abbet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Cirsium spinosissimum* bitkisinin etanol özütlerinin içeriğini, HPLC-PDA ile analiz etmişlerdir ve pektolarin (  $107 \pm 0.5$  mg/100 g), linarin ( $85.5 \pm 0.2$  mg/100 g), linoleik asit ( $12 \pm 1.0$  mg/100 g), palmitik asit ( $11.6 \pm 0.4$  mg/100 g) ve  $\alpha$ -linolenik asit ( $8.9 \pm 0.8$  mg/100 g) bileşikleri fazla miktarda bulunmuştur [103]. Griškevičienė ve arkadaşları *Cirsium vulgare* bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ve % 50 etanol ekstraktlarının fenolik içeriklerini HPLC-PDA ile araştırmışlardır ve iyi sonuç veren ekstrakt üzerinde farklı ekstraksiyon metotlarıyla (macerasyon (ME), ultrases destekli (UAE) ve ısı destekli (HRE)) fenolik içerik miktarlarındaki değişimi incelemişlerdir. Araştırmacılar etanol % 50 ekstraktlarının su ekstraktlarına oranla daha iyi sonuç verdiğini gözlemlemişlerdir. HPLC analizi sonucunda su ekstraktında izokuersetin, rutin ve hiperosit saptayamamışlardır. % 50 etanol ekstraktlarında ise en yüksek miktarda sırasıyla; klorojenik asit ( $9.038 \pm 0.45$  mg/g) ve apigenin-7-O-glukozit ( $6.958 \pm 0.35$  mg/g) olduğunu görmüşlerdir. % 50 etanol ekstraktlarının suya göre daha iyi sonuçlar vermesinden dolayı farklı ekstrakt hazırlama yöntemleriyle 5 fenolik bileşiğin içeriğine bakmışlar ve en iyi ekstraksiyon şartının, ısı destekli ekstraksiyonda 90 dakika bekletilen ekstraktların olduğunu görmüşlerdir [83]. Kasterova ve arkadaşları, *Cirsium esculentum*, *Ancathia igniaria*, *Centaurea scabiosa*, *Centaurea sibirica*, *Serratula algida*, *Serratula centauroides* ve *Serratula kirghisorum* bitkilerinin etanol ekstraktlarının fenolik içeriklerini belirlemek için HPLC-UV kullanmışlardır. Araştırmacılar *Cirsium esculentum* türünde en fazla miktarda sırasıyla; klorojenik asit (% 0.53), siringin (%0.12), rutin (%0.08), dihidromiresetin (%0.03) ve etilgallat (%0.01) bulmuşlardır. *Cirsium esculentum* bitkisinin klorojenik asit ve rutin miktarları diğer bitkilerle karşılaştırıldığında, bu fenolik bileşikler en fazla miktarda içeren ikinci bitki olduğu görülmüştür [104].

Bu çalışma kapsamında kullanılan *Cirsium* türlerinde belirlenen ve en yüksek miktarlarda bulunan bileşiklerden biri olan kuersetinin olası bir antikanser ajan olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kuersetinin farklı hücre hatlarında apoptozu



aktive ettiği gözlenmiştir ve fare nöroblastoma hücrelerine uygulanan farklı dozlardaki kuersetinin hücre döngüsünü düzenleyen p53 proteinin mRNA miktarlarını anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur [105]. Diğer bir bileşik olan rutin hidratın da kadmiyum klorür ile tedavi edilen sıçanların beyinlerinde mitekondrinin bütünlüğünü koruduğu ve endoplazmik retikulum stresini azaltarak hücreleri apoptozdan koruduğu gösterilmiştir [106]. Ferulik asit, radikal süpürme aktivitesinden dolayı *in vitro* ortamlarda kullanılan bir antioksidan moleküldür ve çok düşük bir toksisiteye sahiptir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda ferulik asitin nitrik oksit sentaz ve kaspazlar gibi sitotoksik enzimlerin ekspresyonlarını inhibe ettiği gözlenmiştir [107]-[108]. Vanilik asit ile ilgili yapılan bir çalışmada; vanilik asitin oksidatif stresi inhibe ederek hipoksi koşullar altında olan akut myokardial yaralanmaları iyileştirdiği, hücre canlılığını arttırdığı ve yüzde apoptoz oranını azalttığı bulunmuştur [109]. Yapılan bir diğer çalışmada ise vanilik asitin fare perinoteal makrofajlarında lipopolisakkarit ile indüklenen hücrelerin tümör nekroz faktörlerini ve interlökinleri inhibe ettiği ve nitrik oksit seviyelerini düşürdüğu rapor edilmiştir [110]. *p*-Kumarik asit ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, bu bileşiğin yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu, reaktif oksijen türleri ile ilgili bir çok hastalığa karşı etkili olduğu ve N-asetil-p-aminofenol ile indüklenen karaciğer hasarlarında *p*-Kumarik asitin koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur [111].

HPLC analiz sonuçları incelendiğinde bu çalışmada kullanılan dört *Cirsium* türünde en fazla bulunan fenolik bileşiklerin kuersetin, rutin hidrat, ferulik asit ve vanilik asit olduğu bulunmuştur. Bitkiler kendi içinde kıyaslandığında kuersetin en çok *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinde ( $116.91 \pm 7.9$   $\mu\text{g/g}$ ), rutin hidrat en çok *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinde ( $60.1 \pm 3.9$   $\mu\text{g/g}$ ), ferulik asit en çok *Cirsium balikesirense* bitkisinde ( $7.49 \pm 0.09$   $\mu\text{g/g}$ ), vanilik asit ise en çok *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinde ( $22.4 \pm 0.56$   $\mu\text{g/g}$ ) bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen veriler literatürdeki önceki verilerle uyumludur. Bu çalışma ile kuersetin ve rutin hidrat fazla miktarda bulunmasına rağmen diğer *Cirsium* çalışmalarda apigenin, apigenin izomerleri, linarin, linarin izomerleri ve bazı bitkilerde klorojenik asit fazla miktarda bulunmuştur. Bunun nedeninin ekstraksiyon hazırlama yöntemlerindeki farklılıkların olabileceği düşünülmektedir.

## 4.2 Antioksidan Kapasite Sonuçları

Bu çalışmada kullanılan *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının antioksidan kapasiteleri DPPH ve ABTS testleri ile araştırılmıştır. Her örneğin ayrı ayrı IC<sub>50</sub> (inhibisyon konsantrasyonu 50) değerleri Tablo 3.2’de verilmiştir ve örnekler pozitif kontrol olarak kullanılan gallik asit (0.1 mg/mL) ile karşılaştırılmıştır. Tablo 3.2’deki DPPH ve ABTS verilerine bakıldığında gallik asitin DPPH IC<sub>50</sub> sonucu 0.005±0.01 µg/µL, ABTS IC<sub>50</sub> sonucu 0.001±0.1 µg/µL çıkmıştır. *Cirsium byzantinum* bitkisinin DPPH verileri 0.14-0.52 µg/µL arasında çıkmıştır metanol ile hazırlanan ekstraktlar en iyi antioksidan sonuçları vermiştir. Çiçek kısmından hazırlanmış metanol ekstraktı 0.14±0.01 µg/µL, yaprak kısmından hazırlanmış metanol ekstraktı 0.23±0.06 µg/µL değerleri ile en yüksek antioksidan özelliği göstermişlerdir. *Cirsium byzantinum* bitkisinin ABTS testi sonuçları 0.38-1.20 µg/µL arasında çıkmıştır ve sırasıyla su ve metanol ile hazırlanan ekstraktlar en iyi antioksidan aktivite sonuçlarını vermiştir. Yaprak kısmıyla hazırlanan su ekstraktı 0.38±0.007 µg/µL değeri ile en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir. *Cirsium baytopae* bitkisinin DPPH verileri 0.10-0.36 µg/µL arasında çıkmıştır ve metanol ile hazırlanan ekstraktlar en iyi antioksidan aktivite sonuçlarını vermiştir. Yaprak kısmından hazırlanmış metanol ekstraktı 0.10±0.006 µg/µL değeri ile en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir. *Cirsium baytopae* bitkisinin ABTS verileri 0.34-1.05 µg/µL arasında çıkmıştır ve yaprak kısmından hazırlanmış metanol ekstraktı 0.34±0.02 µg/µL değeri ile en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir. *Cirsium steriolepis* bitkisinin DPPH verileri 0.22-0.40 µg/µL arasında çıkmıştır ve yaprak kısmından hazırlanmış metanol ekstraktları 0.22±0.007 µg/µL değeri ile en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. *Cirsium steriolepis* bitkisinin ABTS verileri 0.05-0.51 µg/µL arasında çıkmıştır ve yaprak kısmından hazırlanmış metanol ekstraktı 0.05±0.007 µg/µL değeri ile en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. *Cirsium balikesirense* bitkisinin DPPH verileri 0.16-0.48 µg/µL arasında çıkmıştır ve yaprak kısmından hazırlanmış metanol ekstraktı 0.16±0.02 µg/µL ile en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. *Cirsium balikesirense* bitkisinin ABTS verileri 0.14-0.53 µg/µL arasında çıkmıştır ve çiçek kısmından hazırlanmış metanol ekstraktı 0.14±0.007 µg/µL değeri ile en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

Literatüre bakıldığında Sabudak ve arkadaşları *Cirsium vulgare* bitkisinden metanol, etil asetat, dietil eter ve n-hekzan ekstraktları hazırlamış ve DPPH analizi yaparak IC<sub>50</sub> değerlerini belirlemiş ve en yüksek antioksidan aktiviteyi metanol ekstraktlarında (0.22 mg) bulmuşlardır [34]. Sabudak ve arkadaşları *Cirsium creticum* bitkisinden metanol, etil asetat, dietil eter ve n-hekzan ekstraktları hazırlamış ve DPPH analizi yaparak IC<sub>50</sub> değerlerini belirlemiş ve en yüksek antioksidan aktiviteyi metanol ekstraktlarında (0.24 mg) bulmuşlardır [112]. Jung ve arkadaşları *Cirsium rhinoceros* bitkisinin farklı konsantrasyonlarda ( 0, 1, 10 µg/mL) ekstraktını hazırlamış ve 520 nm’de ölçüm olarak DPPH testini gerçekleştirmişlerdir. Sırası ile % antioksidan kapasiteleri 0, 1.7±0.3, 53.3±1.2 µg/mL olarak bulmuşlardır [113]. Zhao ve arkadaşları *Cirsium japonicum* bitkisinin çiçek kısmından hazırlanmış metanol ekstraktlarını kullanarak DPPH ve ABTS testleri ile antioksidan kapasitelerinin IC<sub>50</sub> değerlerini belirlemişlerdir. DPPH testi ile 6.44±0.17 mg kateşin eşdeğeri/g, ABTS testi ile 54.85±0.66 mmol Trolox eşdeğeri/g değerini bulmuşlardır [114]. Yin ve arkadaşları *Cirsium japonicum* bitkisinin kök kısımlarından hazırlanan metanol ve su ekstraktları ile DPPH analizi yapmıştır ve IC<sub>50</sub> değerlerini belirlemişlerdir. Bu çalışma ile metanol ekstraktlarının (IC<sub>50</sub>: 345.32 µg/ml) su ekstraktlarından (IC<sub>50</sub>: 533.94 µg/ml) daha güçlü antioksidan aktivite sergilediği görülmüştür [115]. Llorent-Martinez ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise *Cirsium yildizianum* bitkisinin farklı yöntemler kullanılarak hazırlanan metanol ve su ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri DPPH ve ABTS testleri ile araştırılmıştır. Araştırmacılar, en iyi antioksidan aktiviteyi hem DPPH hem de ABTS testinde homojenizatör destekli hazırlanmış su ekstraktlarında görmüşlerdir. *Cirsium yildizianum* bitkisinin homojenizatör destekli hazırlanan su ve metanol ekstraktlarının DPPH aktiviteleri sırasıyla; 9.95±1.11 mg TE/g ve 40.76±1.13 mg TE/g olarak bulunmuştur. Homojenizatör destekli hazırlanan su ve metanol ekstraktlarının ABTS aktiviteleri sırasıyla; 51.84±0.54 mg TE/g ve 68.13±4.99 mg TE/g olarak bulunmuştur. Ultrasonikasyon ile hazırlanan metanol ekstraktlarının DPPH ve ABTS verileri homojenizatör destekli hazırlanan ekstraktlara oranla daha düşük bulunmuştur [101]. Jeong ve arkadaşları *Cirsium lineare* (bitkinin tümü), *Cirsium chanroenicum* (toprak alt ve üst kısmı), *Cirsium setidens* (bitkinin tümü), *Cirsium japonicum* var. *ussuriense*(toprak altı ve üst kısmı), *Cirsium nipponicum* (bitkinin tümü) ve *Cirsium pendulum* (bitkinin tümü) bitkilerinden hazırlanan metanol ekstraktlarının antioksidan aktivitesini DPPH ve peroksinitrit testleriyle araştırmışlardır. Araştırmacılar DPPH testiyle en iyi antioksidan aktiviteyi *Cirsium setidens* (4.63±1.77 µg/mL) bitkisinde, en düşük aktiviteyi ise *Cirsium lineare* (46.71±0.19 µg/mL) bitkisinde görmüşlerdir. Diğer

bitkilerin de 4.63-46.71 µg/mL arasında antioksidan aktivite gösterdiğini bulmuşlardır [116].

Bu çalışmadaki antioksidan aktivite sonuçları karşılaştırıldığında, DPPH testinde su, etanol ve metanol ekstraktları arasında en iyi antioksidan aktiviteyi metanol ekstraktlarının, ABTS testinde ise su ve metanol ekstraktlarının verdiği gözlenmiştir. DPPH analizi sonucunda en yüksek antioksidan kapasiteye sahip örneğin *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısmından hazırlanmış metanol ektraktı ( $0.10 \pm 0.006$  µg/µL) olduğu bulunmuştur. ABTS analizi sonucunda en yüksek antioksidan kapasiteye sahip örneğin *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısmından hazırlanmış metanol ektraktı ( $0.05 \pm 0.007$  µg/µL) olduğu bulunmuştur. Sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir ve *Cirsium* örneklerinin göstermiş olduğu antioksidan aktivitenin yapısında bulundurduğu aktif metabolitlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir [86]-[117].

### 4.3 Sitotoksosite Testi Sonuçları

Bitki ekstraktları gıda, eczacılık, kozmetik, boya, ziraat, tıp gibi birçok alanda kullanıldığından dolayı sitotoksik etkilerinin belirlenmesi önemli hale gelmiştir [118]-[119]. Bu amaçla bu çalışma kapsamında kullanılan bazı endemik türlerden olan *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol, metanol ekstraktlarının lenfosit hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi MTS ve JuLI-Hücre Yaşamlılığı Testi ile araştırılmıştır.

MTS (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4) ve JuLI-Hücre Yaşamlılığı testlerinin sonuçlarına (Şekil 3.5, Şekil 3.6, Şekil 3.7 ve Şekil 3.8) göre, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL) ile muamele edilmiş hücrelerin absorbanslarında ve hücre yaşamlılığında düşüşler gözlenmiştir ama hiçbir inkübasyon periyodunda negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş meydana gelmemiştir ( $p > 0.05$ ). Bu çalışma kapsamında kullanılan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL) yaklaşık olarak 0.2 mM'dır ve bu çalışmada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in sitotoksik aktivite göstermemesi literatür ile benzerlik göstermektedir. Yen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, lenfositler için genotoksik bulunduğu halde sitotoksik bulunmamıştır [120]. Gardner ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise farklı konsantrasyonlardaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.1-10 mM)'nin sitotoksik etkisi, L929 fibroblast hücre hattı ve insan CAL-27 tümör hücre hattı üzerinde metilen mavisi sitotoksosite testi ile araştırılmıştır. Araştırma

sonuçlarına göre, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonunun 10 mM'dan fazla olması durumunda L929 hücrelerinin 60 ila 120 dakika arasında hızlı bir şekilde öldüğü, 5-10 mM arasındaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonlarında 8 saat sonunda, 1-5 Mm H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonlarında ise 24 saat sonunda öldüğü gözlemlenmiştir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonu daha da düşürüldüğünde (0.1 ile 0.5 mM arası) 48 saatlik inkübasyona kadar hücre hattının yaşadığı gözlemlenmiş ve bu durum gecikmiş sitotoksosite olarak adlandırılmıştır ve bu sonuçlar CAL-27 hücre hattı üzerinde yapılan sitotoksosite çalışmalarıyla benzerlik göstermiştir [121].

#### 4.3.1 MTS Testi Sonuçları

*Cirsium byzantinum* Steud bitkisiyle yapılan MTS testi sonuçları Şekil 3.1'de verilmiştir. Elde edilen MTS verilerine göre Şekil 3.1 (a)' da *C. byzantinum* Steud bitkisinin çiçek kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktların 25 mg/L dozu 24 saat inkübasyon sonrasında negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans artışına sebep olmuştur ( $p < 0.05$ ). 48 ve 72 saat inkübasyonda negatif kontrole kıyasla anlamlı bir absorbans artışı gözlenmemesine rağmen negatif kontrol ile yaklaşık aynı absorbans değerleri elde edilmiştir. Şekil 3.1 (b)' deki sonuçlara göre *C. byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktlarının 0.1 mg/L dozu 24 saat inkübasyon sonrasında, 0.50, 1 ve 25 mg/L dozları da 48 saat inkübasyon sonrasında negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans artışına sebep olmuştur ( $p < 0.05$ ). 72 saat inkübasyon sonunda negatif kontrole göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Şekil 3.1 (c)' deki sonuçlar incelendiğinde, *C. byzantinum* Steud bitkisinin çiçek kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 ve 72 saatlik inkübasyonlarında negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans artışı olmamasına rağmen 25 mg/L dozunun 48 saatlik inkübasyon sonucunda negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans düşüklüğüne sebep olduğu gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). *C. byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının (Şekil 3.1 (d)) 24 ve 72 saatlik inkübasyonlarında negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans artışı gözlenmemiştir ama 0.1 mg/L dozu 48 saatlik inkübasyon sonucunda negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans düşüklüğüne sebep olmuştur ( $p < 0.05$ ). Şekil 3.1 (e)'deki sonuçlar incelendiğinde, *C. byzantinum* Steud bitkisinin çiçek kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının 10, 25, 50 ve 100 mg/L dozlarının 24 saatlik inkübasyonlarındaki artış, 0.50 mg/L dozunun 48 saatlik inkübasyonundaki düşüş ve 50 mg/L dozunun 72 saatlik inkübasyonundaki absorbans artışı negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Şekil 3.1 (f) incelendiğinde, *C.*

*byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının 0.50, 1, 10, 25, 50 ve 100 mg/L dozlarının 24 saatlik inkübasyonundaki absorbans artışları, 1 mg/L dozunun 48 saatlik inkübasyonundaki düşüş ve 0.1, 10 ve 100 mg/L dozlarının 72 saatlik inkübasyonunda absorbans düşüklüğü negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

*Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisiyle yapılan MTS testi sonuçları Şekil 3.2’de verilmiştir. Elde edilen MTS verilerine göre (Şekil 3.2 (a)) *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyon sonrasında absorbans artışına sebep olmuştur ama bu artışlar negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 100 mg/L dozunun ise 48 ve 72 saat inkübasyonda negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans düşüklüğüne sebep olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). *C. baytopae* P.H. Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyon sonrasında negatif kontrole kıyasla absorbans artışına sebep olmuştur (Şekil 3.2 (b)) ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 100 mg/L dozunun da 48 ve 72 saat inkübasyonda negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans düşüklüğüne sebep olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Şekil 3.2 (c) incelendiğinde, *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 saat inkübasyon sonrasında negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan absorbans artışına sebep olduğu gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). 100 mg/L dozunun 48 saat inkübasyonundaki absorbans düşüklüğü, 10 mg/L dozunun 72 saat inkübasyonundaki artış negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının 100 mg/L dozu hariç 24 saat inkübasyonları negatif kontrolle yaklaşık aynı absorbans değerlerini vermiştir fakat bu benzerlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmayıp 100 mg/L dozundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.2 (d),  $p<0.05$ ). 48 saat inkübasyonunda istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmese de negatif kontrol ile yaklaşık aynı absorbans değerlerini verdiği gözlemiştir. 72 saat inkübasyonlarında negatif kontrole kıyasla tüm dozlarda düşüklük gözlenmiştir fakat sadece 10 mg/L dozundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının negatif kontrole kıyasla 24 ve 48 saatlik inkübasyonlarında absorbans artışlarına sebep olduğu bulunmuştur fakat bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.2 (e),  $p>0.05$ ). 72 saat inkübasyonunda

10, 25, 50 ve 100 mg/L dozlarında negatif kontrole kıyasla absorbans düşüklüğü gözlenirse de sadece 100 mg/L dozunda istatistiksel olarak bu düşüklük anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Şekil 3.2 (f)'de *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının tüm dozlarında absorbans artışı gözlenirken sadece 25 ve 50 mg/L dozlarının 24 saatlik inkübasyonundaki absorbans artışları negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 48 ve 72 saatlik inkübasyonlarda 100 mg/L dozu hariç tüm dozlarda absorbans artışı gözlenmektedir fakat bu artış ve azalışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

*Cirsium steriolepis* Petrak bitkisiyle yapılan MTS testi sonuçları Şekil 3.3'de verilmiştir. Elde edilen MTS verilerine göre (Şekil 3.3 (a)), *C. steriolepis* Petrak bitkisinin çiçek kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktların 24 saat inkübasyonlarında 100 mg/L dozu hariç diğer dozlar, negatif kontrol ile yaklaşık aynı absorbans değerlerini verirken 100 mg/L dozunda absorbansın azaldığı gözlenmiştir. Fakat bu artış ve azalışlar negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 48 saat inkübasyon sonunda 0.1 ve 1 mg/L dozları istatistiksel olarak anlamlı absorbans artışına, 100 mg/L dozu ise negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı azalmaya sebep olmuştur ( $p<0.05$ ). 72 saat inkübasyon sonunda 0.50 mg/L dozunun sebep olduğu absorbans artışı ve 25, 50 ve 100 mg/L dozlarındaki absorbans düşüklüğü negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). *C. steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarından su ile hazırlanan ekstraktların 24 saat inkübasyonu sonunda tüm dozlarda negatif kontrol ile benzer absorbans değerleri verdiği gözlenmiştir (Şekil 3.3 (b)). 48 saat inkübasyonunda 50 mg/L dozundaki ve 72 saat inkübasyonunda 25 ve 100 mg/L dozundaki absorbans düşüklüğü negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). *C. steriolepis* Petrak bitkisinin çiçek kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 saat inkübasyonunda 0.1, 0.50, 1 ve 10 mg/L dozlarındaki absorbans artışları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.3 (c),  $p<0.05$ ). 48 saat inkübasyonda 100 mg/L dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans düşüklüğüne, 72 saat inkübasyonda 0.1, 10 ve 25 mg/L dozları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir absorbans artışına neden olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). *C. steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 saat inkübasyonunda 0.50 mg/L dozu hariç tüm dozlar negatif kontrole kıyasla absorbans artışı gözlenmiştir fakat sadece 25 ve 50 mg/L dozlarındaki absorbans artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.3 (d),

$p < 0.05$ ). 48 saat inkübasyonunda 50 mg/L dozu hariç diğer dozlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında absorbanlarda düşüşe neden olmuştur fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 72 saat inkübasyonunda 0.50 mg/L dozu hariç diğer dozlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında benzer absorban değerleri vermiştir ve hiçbir doz aralığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). *C. steriolepis* Petrak bitkisinin çiçek kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 saat inkübasyonunda artan doz miktarıyla absorbanlarda artış olduğu gözlenmesine rağmen sadece 10 ve 50 mg/L dozlarındaki absorban artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.3 (e),  $p < 0.05$ ). 48 saat inkübasyonda 50 mg/L dozunda absorban artışı gözlenirken, 100 mg/L dozunda negatif kontrol ile karşılaştırıldığında absorban düşüklüğü gözlenmiştir. Bu absorbanlardaki artış ve azalışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 72 saat inkübasyonda 100 mg/L dozu hariç diğer dozlar negatif kontrol ile aynı absorban değerlerini verirken 100 mg/L dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir absorban düşüklüğü gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). *C. steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 saat inkübasyonunda 100 mg/L dozu hariç diğer dozların absorban artışına neden olduğu bulunmuştur ve 0.1 ve 50 mg/L dozlarının sebep olduğu artışların negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuştur (Şekil 3.3 (f),  $p < 0.05$ ). 48 saat inkübasyon sonunda ise negatif kontrole göre anlamlı hiçbir değişiklik gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). 72 saat inkübasyonunda 50 ve 100 mg/L dozları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında az da olsa absorban düşüklüğüne neden olmuştur ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

*Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisiyle yapılan MTS testi sonuçları Şekil 3.4'de verilmiştir. Elde edilen MTS verilerine göre (Şekil 3.4 (a)) *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek kısımlarından su ile hazırlanan ekstraktların 24 ve 48 saat inkübasyonunda 100 mg/L dozu hariç diğer dozların negatif kontrole göre absorbanlarında artış gözlenmiştir. Absorbanlardaki bu artışlar ve azalışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 72 saat inkübasyonunda 10, 25 ve 100 mg/L dozları hariç diğer dozlar negatif kontrol ile benzer absorbanlar vermiştir. Bu dozların absorbanlarında düşüş gözlenmiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktların 24 ve 48 saat inkübasyonları negatif kontrol ile benzer absorban



değerleri vermiştir ve özellikle 24 saat inkübasyon sonunda 0.50, 1, 10, 25 ve 50 mg/L dozları negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan absorbans artışlarına neden olmuştur (Şekil 3.4 (b),  $p>0.05$ ). 72 saat inkübasyon sonrasında 100 mg/L dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 saat inkübasyonlarında artan doz miktarıyla hücre canlılığının arttığı gözlenmiştir (Şekil 3.4 (c)). 50 ve 100 mg/L dozları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında absorbanslarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 48 saat inkübasyon sonucunda tüm dozlar negatif kontrol ile benzer absorbans değerleri vermiştir ( $p>0.05$ ). 72 saat inkübasyonda ise 100 mg/L dozundaki absorbans düşüklüğü negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktlarının tüm dozları 24, 48 ve 72 saat inkübasyonları sonunda negatif kontrol ile benzer absorbanslar vermiştir (Şekil 3.4 (d),  $p>0.05$ ). Şekil 3.4 (e)'deki sonuçlara göre, *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının 24 saat inkübasyonunda doz miktarının artış göstermesiyle absorbanslarda artış gözlenmiştir, sadece 100 mg/L dozunun negatif kontrol ile benzer absorbans değeri verdiği gözlenmiştir ve bu artışlar arasında sadece 25 mg/L dozunun sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 48 saat inkübasyon sonunda 100 mg/L dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında absorbansındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 72 saat inkübasyon sonunda da doz miktarı arttıkça absorbanslarda düşüşler gözlenmiştir ama bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktlarının tüm dozları 24 ve 72 saat inkübasyonlarda negatif kontrol ile benzer absorbans değerleri vermiştir ve hücre canlılığını korumuştur (Şekil 3.4 (f)). 48 saat inkübasyon sonunda da 100 mg/L dozu hariç negatif kontrol ile benzer absorbans değerleri elde edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Literatüre bakıldığında Abbet ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Cirsium spinosissimum*'un etanol ekstraktlarının insan kolorektal adenokarsinom hücreleri (CaCo-2) üzerindeki sitotoksitesini MTT testi ile araştırmışlardır ve etanol ekstraktlarının 500 mg/mL dozuna kadar herhangi bir sitotoksik etki göstermediğini rapor etmişlerdir [103]. Ma ve arkadaşları *Cirsium japonicum* DC bitkisinden flavonoidler, saponinler, polisakkaritler, uçucu yağ, kumarin ve alkaloidleri ekstrakte etmişlerdir ve bunların normal

hücrelerdeki sitotoksitesini ve insan akciğer adenokarsinom hücresi A549'a karşı antiproliferatif etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, *C. japonicum* DC bitkisinden izole edilen kumarinlerin insan normal karaciğer hücresi L02'ye karşı en güçlü hücre toksisitesi sergilediğini (IC<sub>50</sub>: 162.7 µg/ml), alkaloidlerin yüksek konsantrasyonda insan normal karaciğer hücresi L02'ye karşı hafif sitotoksitate gösterdiğini ve saponinin A549 kanser hücrelerinde proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe edebildiğini (200 µg/ml konsantrasyonda % 47.0 inhibisyon) göstermişlerdir [122]. Bir başka çalışmada ise *Cirsium japonicum* var. *maackii*'nin (%30 etanol ekstraktının) streptozotosin (pankreas beta hücrelerine karşı toksik bir ajan) tarafından indüklenen hücre hasarı üzerindeki etkisini belirlemek için, streptozotosin ile muamele edilmiş hücreleri çeşitli konsantrasyonlarda *Cirsium japonicum* var. *maackii* ekstraktı ile inkübe etmişlerdir. Araştırmacılar, streptozotosin tarafından %60'a düşürülen sıçan insülinoma hücre (INS-1) canlılığının, *Cirsium japonicum* var. *maackii* ekstraktı ile birlikte muamele edilmesi sonucu önemli ölçüde koruduğunu göstermişlerdir [123]. Kim ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise *Cirsium japonicum* bitkisinden silibin izole edilmiş ve insan mast hücreleri (HMC-1) üzerine uygulanarak MTS testi gerçekleştirilmiştir. Silibinin, HMC-1 hücrelerinin büyümesini bastırdığı, TNF-a, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve mRNA ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir [124]. Csupor-Löffler ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Cirsium arvense* (L.) Scop. bitki ekstraktının HeLa (serviks epitelyal adenokarsinom), MCF7 (meme epitelyal adenokarsinomu) ve A431 (cilt epidermoid karsinomu) hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sebep olmadığını, *Cirsium vulgare* (Savi) Ten. bitkisinin ise çiçek/meyve kısımları ile hazırlanan ekstraktlarının yalnızca HeLa hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiğini bulmuşlardır [125]. Grigore ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteraceae familyasından olan *Eupatorium cannabinum* ve *Inula helenium* bitkilerinin %70 'lik etanol ekstraktlarının insan monosit hücreleri üzerindeki etkisi MTS testi ile araştırılmıştır ve monosit hücre canlılığının tüm konsantrasyonlarda (7.8 ila 250 g/mL) %100'ün üzerinde stabil kaldığı ve hücre proliferasyonu üzerinde uyarıcı etkinin olduğu belirtilmiştir [126].

Bu çalışmada gerçekleştirilen MTS testi sonuçları *C. byzantinum* Steud, *C. baytopae* P.H.Davis & Parris, *C. steriolepis* Petrak ve *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarının su, etanol ve metanol ile hazırlanan ekstraktlarının sağlıklı insan lenfosit hücre canlılığını desteklediği ve belirtilen doz aralıklarında herhangi bir sitotoksik etki göstermediği bulunmuştur. Bunun yanında, artan inkübasyon süresinin

ekstraktın hücre yaşamlılığı üzerine olan etkisini azalttığı belirlenmiştir. Artan doz miktarı ve doza maruziyet süresine göre hücre yaşamlılığının azaldığı belirlenmiştir ve elde edilen MTS verileri literatür ile benzerlik göstermektedir.

#### 4.3.2 JuLI-Hücre Yaşamlılığı Testi Sonuçları

Bazı endemik türlerden olan *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.5’de verilmiştir. *Cirsium byzantinum* Steud çiçek kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyonları negatif kontrol ile benzer % canlılık değerleri verdiği gözlenmiştir ve gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.5 (a),  $p>0.05$ ). *Cirsium byzantinum* Steud yaprak kısımlarının su ekstraktları 24 saat inkübasyonunda tüm dozlar negatif kontrol ile benzer % canlılık değerleri vermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 48 ve 72 saat inkübasyonlarında 1 mg/L dozu hariç diğer dozlarda negatif kontrol ile karşılaştırıldığından benzer % canlılık göstermesine rağmen 1 mg/L dozu negatif kontrole kıyasla % canlılık değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 3.5 (b),  $p>0.05$ ). *Cirsium byzantinum* Steud çiçek kısımlarının etanol ekstraktları tüm inkübasyon periyotlarında negatif kontrol ile benzer % canlılık gösterdiği bulunmuştur. 24 ve 48 saat inkübasyonda 0.50 mg/L dozunun % canlılık değerinde artış gözlenmiştir ama bu artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.5 (c),  $p>0.05$ ). *Cirsium byzantinum* Steud yaprak kısımlarından etanol ile hazırlanan ekstraktları, tüm inkübasyon periyotlarında negatif kontrol ile yakın % canlılık değeri verdiği gözlenmiştir ve gözlenen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 1 mg/L dozu tüm inkübasyon periyotlarında yüksek % canlılık göstermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.5 (d)  $p>0.05$ ). *Cirsium byzantinum* Steud çiçek kısımlarından metanol ile hazırlanan ekstraktlar, 24 saat inkübasyon periyotlarında 0.1, 50 ve 100 mg/L dozları, 48 saat inkübasyon periyodunda 0.1 ve 100 mg/L dozları % canlılık oranları artmıştır ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 72 saat inkübasyon periyodunda % canlılık oranları negatif kontrole benzer çıkmıştır ama bu benzerlikler istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (Şekil 3.5 (e),  $p>0.05$ ). *Cirsium byzantinum* Steud yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktları 24 saat inkübasyonda 0.1, 1 ve 100 mg/L dozları, 48 saat inkübasyonda 0.1 ve 1 mg/L dozlarında % canlılık değerlerinde artışlar gözlenmiştir ama bu artışlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 72 saat inkübasyonda tüm

dozlar negatif kontrol ile benzer % canlılık değerleri vermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.5 (f),  $p>0.05$ ).

Diğer endemik tür olan *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.6'de verilmiştir. *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan su ekstraktları, 24 saat inkübasyonda 0.50 mg/L dozu hariç diğer dozlar negatif kontrol ile yakın % canlılık göstermiştir. 0.50 mg/L dozu negatif kontrole kıyasla % canlılığı arttırmış ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 48 ve 72 saat inkübasyon periyotlarında çoğu doz negatif kontrol ile yaklaşık aynı % canlılık değerlerini vermiştir. 72 saat inkübasyonda 100 mg/L dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % canlılık değerini azalış gözlenmiş ama bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.6 (a),  $p>0.05$ ). *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktları, 24 ve 48 saat inkübasyonlarında tüm dozlar negatif kontrole yakın % canlılık değerleri verdiği gözlenmiştir ve bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 72 saat inkübasyonda 0.50, 50 ve 100 mg/L dozlarında negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % canlılık değerlerinde düşüşler gözlenmiştir ama düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.6 (b),  $p>0.05$ ). *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktları tüm inkübasyon periyotlarında negatif kontrol ile yakın % canlılık göstermiştir ama bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.6 (c),  $p>0.05$ ). *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris yaprak kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktları, 24 ve 48 saat inkübasyonlarda negatif kontrol ile karşılaştırıldığında yakın % canlılık değerleri vermiştir, 72 saat inkübasyonda 0.50, 1, 10 ve 100 mg/L dozları % canlılık oranlarını artırmıştır ve bu artışlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.6 (d),  $p>0.05$ ). *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris çiçek kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyonda 0.50 ve 1 mg/L dozları % canlılık değerindeki düşüklük ve 72 saat inkübasyonda 0.50 ve 50 mg/L dozlarındaki % canlılık oranındaki artışlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 3.6 (e),  $p>0.05$ ). 48 saat inkübasyonda tüm dozlar negatif kontrol ile benzer % canlılık göstermiştir. *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris yaprak kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktları tüm inkübasyon periyotlarında negatif kontrol ile yakın % canlılık göstermiştir ve gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.6 (f),  $p>0.05$ ).

*Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.7’de verilmiştir. *Cirsium steriolepis* Petrak çiçek kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyonda 50 mg/L dozunda % canlılık değeri negatif kontrole göre artış göstermiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 24 saat inkübasyondaki diğer dozlar negatif kontrol ile yakın % canlılık oranları verdiği gözlenmiştir ve gözlenen bu değişimler istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır ( $p>0.05$ ). 48 saat inkübasyonda 0.1 mg/L dozundaki % canlılık artışı ve 10 mg/L dozundaki % canlılık düşüşü negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. 48 saat inkübasyonun diğer dozları ve 72 saat inkübasyonun tüm dozları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında yakın % canlılık değerleri verdiği gözlenmiştir ve değerlerdeki bu yakınlık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 3.7 (a),  $p>0.05$ ). *Cirsium steriolepis* Petrak yaprak kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyonunda 10 mg/L dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % canlılığı düşürmüştür ama bu düşüş istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). 24 saat inkübasyonun diğer dozları negatif kontrole yakın % canlılık gösterdiği gözlenmiştir. 48 saat inkübasyonunda doz miktarıyla % canlılık artış göstermiş fakat bu artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.7 (b),  $p>0.05$ ). 72 saat inkübasyonda tüm dozlar negatif kontrol ile yakın % canlılık değerleri vermiştir. *Cirsium steriolepis* Petrak çiçek kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktları tüm inkübasyon periyotlarında negatif kontrole yakın % canlılık değerleri göstermiştir ve gösterdiği bu değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 3.7 (c),  $p>0.05$ ). *Cirsium steriolepis* Petrak yaprak kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyonda tüm dozlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % canlılığı artırmıştır ve 1 ve 10 mg/L dozları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 48 ve 72 saat inkübasyonlarda dozlar negatif kontrole yakın % canlılık değeri vermesine rağmen istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır (Şekil 3.7 (d),  $p>0.05$ ). *Cirsium steriolepis* Petrak çiçek kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktları tüm inkübasyon periyotları sonunda negatif kontrole yakın % canlılık değerleri göstermiştir ve gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.7 (e),  $p>0.05$ ). *Cirsium steriolepis* Petrak yaprak kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyonda tüm dozlar negatif kontrole göre % canlılık değerlerini artırmıştır ve 0.50, 1, 10 ve 25 mg/L dozu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 48 ve 72 inkübasyon periyotları negatif kontrolle yakın % canlılık değerleri göstermiştir ve bu gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.7 (f),  $p>0.05$ ).

Endemik türlerinden olan *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin JuLI-Hücre Yaşamlılığı testi sonuçları Şekil 3.8’de verilmiştir. *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci çiçek kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktları 24 ve 48 saat inkübasyonlarda negatif kontrole yakın % canlılık değeri göstermiştir ve gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 72 saat inkübasyonda tüm dozlarda % canlılık değerinde düşüş gözlenmiştir ama 0.1 mg/L dozundaki düşüş negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.8 (a),  $p<0.05$ ). *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci yaprak kısımlarının su ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyonda tüm dozlarda % canlılık değeri, negatif kontrole yakın bulunmuştur ve 10 mg/L dozundaki % canlılık artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.8 (b),  $p<0.05$ ). 48 ve 72 inkübasyon periyotları negatif kontrole benzer % canlılık değerleri vermiştir. *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci çiçek kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktları 24 ve 48 saat inkübasyonu periyodunda dozlar negatif kontrole yakın % canlılık değerleri göstermiştir ve 48 saat inkübasyonda 50 mg/L dozundaki % canlılık artışı negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 72 saat inkübasyon periyodunda 25 ve 50 mg/L dozlarının % canlılık değerinde düşüş gözlenmiştir ve gözlenen bu değişiklik negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 3.8 (c),  $p>0.05$ ). *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci yaprak kısımlarının etanol ile hazırlanan ekstraktları 24 saat inkübasyonlarda tüm dozların % canlılık değeri artmıştır ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 48 ve 72 saat inkübasyonda tüm dozlar negatif kontrole yakın % canlılık değeri göstermiştir ve gösterilen bu değer negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 3.8 (d),  $p>0.05$ ). *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci çiçek kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktları 24, 48 ve 72 saat inkübasyonda % canlılık değerleri artmıştır ama bu artışlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 3.8 (e),  $p>0.05$ ). *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci yaprak kısımlarının metanol ile hazırlanan ekstraktları 24 ve 48 saat inkübasyonlarında % canlılık değerlerini artırmıştır ve bu artışlarda 24 saat inkübasyon periyodundaki 0.1 mg/L dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 72 saat inkübasyonlarında dozlar negatif kontrol ile karşılaştırıldığında yakın % canlılık değerleri gözlenmiştir ve istatistiksel olarak bu değişiklikler anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3.8 (f),  $p>0.05$ ).

Literatüre bakıldığında Almeida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Asteraceae familyasından olan *Pseudobrickellia brasiliensis* bitkisinin su, etanol ve asetat ekstraktlarının lenfosit hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi tripan mavisi metoduyla araştırılmıştır. Araştırmacılar, etanol ve asetat ekstraktlarının 50 µg/mL dozda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sitotoksik olduğunu, su ekstraktlarının ise 50 µg/mL dozda kontrol grubu ile benzer sonuç verdiğini bu yüzden sitotoksik olmadığını bulmuşlardır [127]. Sabini ve arkadaşları ise Asteraceae familyasından olan *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC bitkisinin soğuk su ekstraktının farklı dozlarda insan mononükleer hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesinin tripan mavisi ve MTT metoduyla araştırmışlardır. Araştırmacılar su ekstraktının düşük toksisite gösterdiğini fakat tripan mavisi yönteminde doza bağlı olarak hücre canlılığının azaldığını, MTT yönteminde ise hücre canlılığının doza bağlı azalmadığını göstermişlerdir [79]. Cho ve arkadaşları, Asteraceae familyasından olan *Pluchea indica* bitkisinin yaprak ve kök kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının farklı dozlarda ( 0-1000 µg/mL) GBM8401 insan glioma hücreleri ve HeLa servikal karsinoma hücreleri üzerindeki hücre büyümesini tripan mavisi ve MTS testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar artan doz miktarıyla iki hücre hattında hücre büyümesinin ve canlılığının azaldığını göstermişlerdir [128]. Mohsenzadeh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteraceae familyasından olan *Tanacetum parthenium* Schultz Bip. bitkisinden hazırlanan esansiyel yağın farklı dozlarda ( 5, 10 ve 15 %) THP-1 hücre hattı üzerindeki sitotoksitesini tripan mavisi testi ile araştırılmıştır. Araştırmacılar %5 ve %10 dozlardaki esansiyel yağın önemli derecede toksik etki göstermediğini bulmuşlardır [129]. Mahomoodally ve arkadaşları ise Asteraceae familyasından olan *Faujasiopsis flexuosa* bitkisinin su ve metanol ekstraktlarının 50 ve 100 µg/mL dozlarının polimorfonötrofil hücreleri üzerinde ayrı ayrı 1 ve 2 saatlik hücre yaşamlılığını tripan mavisi testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar hücrelerin su ve metanol ekstraktlarında da hücre yaşamlılığını % 90 'ın üzerinde bulmuşlardır [130]. Cariddi ve arkadaşları, Asteraceae familyasından olan *Baccharis articulata* (Lam.) Pers. bitkisinin su ekstraktlarının 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 ve 1280 µg/mL dozlarda insan mononükleer hücreleri üzerindeki 18-24 saat inkübasyon sonunda hücre yaşamlılığını tripan mavisi testi ile araştırmışlardır ve *Baccharis articulata* (Lam.) Pers. bitkisinin su ekstraktının sitotoksik konsantrasyonunu (CC50) 165 µg/mL olarak bulmuşlardır [131].

Bu çalışmada gerçekleştirilen JULI yaşamlılık testi sonuçları, *C. byzantinum* Steud, *C. baytopae* P.H.Davis & Parris, *C. steriolepis* Petrak ve *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı &

Dirmenci bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarının su, etanol ve metanol ile hazırlanan ekstraktlarının sağlıklı insan lenfosit hücre canlılığını desteklediğini ve belirtilen doz aralıklarında herhangi bir sitotoksik etkiye rastlanmadığını göstermektedir. Artan inkübasyon periyotlarıyla hücre yaşamlılığının azaldığı gözlenmiştir ve elde edilen veriler literatür ile benzerlik göstermektedir.

#### 4.4 Genotoksisite Testi Sonuçları

Yüzyıllardır kullanılan çoğu bitkinin genotoksik potansiyelleri tam olarak araştırılmamıştır. Yapılan son çalışmalar ile kullanılan bazı bitkilerin genotoksik akvite gösterdiği bulunmuştur. Bundan dolayı kullanılan bitki ekstraktlarının genotoksik açıdan güvenilirliğinin araştırılması önem arz etmektedir [132]. Bu çalışmada kullanılan *C. byzantinum* Steud, *C. baytopae* P.H.Davis & Parris, *C. steriolepis* Petrak ve *C. balıkesirensis* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin genotoksik potansiyelleri *in vitro* genotoksisite testleri ile araştırılmıştır.

##### 4.4.1 Mikronükleus Sonuçları

Mikronükleus sonuçları incelendiğinde, negatif kontrolün % MN oranı  $8.74 \pm 0.12$ ,  $H_2O_2$  (6.5  $\mu\text{g/mL}$ ) % MN oranı ise  $27.7 \pm 1.42$  olarak bulunmuştur.  $H_2O_2$  'in % MN oranındaki artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). *C. byzantinum* Steud, *C. baytopae* P. H. Davis & Parris, *C. steriolepis* Petrak ve *C. balıkesirensis* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinden hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozları ve bu dozların  $H_2O_2$  kombinasyonları sonucunda elde edilen % MN oranlarındaki düşüşler pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

*Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının mikronükleus sonuçları Tablo 3.3'de verilmiştir. Bu çalışma kapsamında 50 ve 100 mg/L dozlarının,  $H_2O_2$  (6.5  $\mu\text{g/mL}$ )'in oluşturduğu genotoksik etkinin giderilmesindeki potansiyeli araştırılmıştır. *C. byzantinum* Steud bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $13.48 \pm 2.01$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $13.38 \pm 2.75$  olarak bulunmuştur. Doz miktarı arttıkça % MN oranında düşüş gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu iki dozdaki artışlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  dozuyla kombinasyonunun % MN oranları sırasıyla  $15.98 \pm 0.19$  ve  $16.35 \pm 0.03$



olarak bulunmuştur ve negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozları sırasıyla 61.8, 59.8 ‰ inhibisyon değerleri vermişlerdir ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin neden olduğu genotoksik hasarı 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha fazla inhibe etmiştir. *C. byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $8.32\pm 0.12$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $12.33\pm 3.55$  olarak bulunmuştur ve doz miktarının artmasıyla ‰ MN oranı artış göstermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu dozların ‰ MN oranlarındaki artışlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozuyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla  $11.32\pm 1.64$  ve  $12.32\pm 1.00$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu, 100 mg/L+ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu ile karşılaştırıldığında daha düşük ‰ MN değeri vermiştir. Sadece 100 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarının ‰ MN oranı, 50 mg/L dozunun ‰ MN oranları ile karşılaştırıldığında artış gözlenmesine rağmen 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun ‰ MN oranının sadece 100 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarının ‰ MN oranına benzer değer verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmasına rağmen 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ inhibisyon değerleri sırasıyla 86.4 ve 81.1 olarak bulunmuştur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin neden olduğu genotoksik hasarı 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha fazla inhibe etmiştir ve *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktları, çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktları ile karşılaştırıldığında hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. byzantinum* Steud bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $10.74\pm 0.88$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $7.80\pm 0.32$  olarak bulunmuştur. Doz miktarının iki katına çıkmasıyla ‰ MN oranında düşüş gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu iki dozun ‰ MN oranlarında artış gözlenmiştir ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla  $21.95\pm 1.55$  ve  $18.55\pm 0.56$  olarak bulunmuştur ve 100 mg/L dozu (% 48.2 inhibisyon değeri) 50 mg/L dozuna göre H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> neden olduğu genotoksik hasarı azalttığı gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). *C. byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $7.33\pm 1.15$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $4.28\pm 0.11$  olarak bulunmuştur. İki dozun da genotoksik hasarı en az seviyeye indirdiği

gözlenmiştir ve doz miktarları artış gösterdikçe ‰ MN oranlarında düşüş gözlenmiştir. 100 mg/L dozunun ‰ MN oranındaki düşüş negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen 50 mg/L dozundaki düşüş anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  dozu ile kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla  $13.09\pm 0.39$  ve  $11.86\pm 2.13$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozunun, 50 mg/L dozuna göre hidrojen peroksitin neden olduğu ‰ MN oranını daha fazla düşürdüğü gözlenmiştir. ‰ inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında 100 mg/L dozu ‰ 83.5, 50 mg/L dozu ise ‰ 77 inhibisyon değeri vermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu dozdaki artış istatistiksel olarak 50 mg/L dozunda anlamlı ( $p<0.05$ ), 100 mg/L dozunda anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının çiçek kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarına kıyasla hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. byzantinum* Steud bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $8.33\pm 0.7$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $10.97\pm 1.88$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha az genotoksik hasara neden olduğu gözlenmesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla  $9.76\pm 0.68$  ve  $11.68\pm 1.55$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozu, 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozuna kıyasla daha düşük ‰ MN oranı vermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında artış gözlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ inhibisyon değerleri sırasıyla 94.6, 84.5 olarak bulunmuştur.  $H_2O_2$ 'nin neden olduğu genotoksik hasarı 50 mg/L dozu önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $4.19\pm 0.31$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $10.12\pm 0.80$  olarak bulunmuştur. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 50 mg/L dozunun ‰ MN oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının,  $H_2O_2$  dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla  $8.00\pm 1.40$  ve  $10.19\pm 0.58$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun ‰ MN oranı, 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozuna göre genotoksik hasarı en aza indirmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun ‰ MN oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 100 mg/L dozunun ve 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun ‰ MN oranlarının birbirine yakın değerler verdiği gözlenmiştir. 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ inhibisyon değerleri sırasıyla 100< ve 92.3 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu  $H_2O_2$ 'nin neden olduğu

genotoksik hasarı en fazla oranda inhibe etmesine rağmen iki dozunda önemli ölçüde inhibisyon etkisi gösterdiği gözlenmiştir. *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktlarına kıyasla hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir ve bu bitkinin ekstraktlarının bölünme indeksleri, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı gözlenmiştir. Yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktları, bölünme indeksi oranlarında artış gözlenmesine rağmen bu artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

*Cirsium baytopae* P. H. Davis & Parris bitkisinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının mikronükleus sonuçları Tablo 3.4'de verilmiştir. *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $10.13\pm 2.37$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $11.25\pm 1.25$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu 100 mg/L dozuna göre daha düşük ‰ MN oranı verdiği gözlenmiştir fakat negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında artış gözlenmiştir. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla  $14.16\pm 0.12$  ve  $15.81\pm 1.29$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu, 100mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozuna kıyasla ‰ MN oranı düşürmüştür fakat negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında artış gözlenmiştir ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ inhibisyon değerleri sırasıyla; 71.4 ve 62.7 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna kıyasla hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $10.25\pm 2.48$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $11.31\pm 1.98$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozu ile karşılaştırıldığında daha düşük ‰ MN oranı verdiği gözlenmiştir. 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ MN oranları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında artış gözlenmiştir fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla  $14.27\pm 0.73$  ve  $12.08\pm 1.10$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu, 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozuna göre daha düşük ‰ MN oranı verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında artış gözlenmiştir ve 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki artış istatistiksel olarak anlamsızken ( $p>0.05$ ), 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki artış anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının

% inhibisyon değerleri sırasıyla; 70.8 ve 82.3 olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna kıyasla hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun neden olduğu ‰ MN oranı negatif kontrole kıyasla yüksek değer vermesine rağmen hidrojen peroksitin oluşturduğu genotoksik hasarı yüksek ölçüde azalttığı gözlenmiştir. *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktlara kıyasla hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı 9.76±1.87, 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı 11.47±1.47 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozu ile karşılaştırıldığında daha düşük ‰ MN oranı vermiştir fakat bu iki doz negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında artış gözlenmiştir ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla 13.27±0.91 ve 15.55±0.69 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha düşük ‰ MN oranı vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (p<0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının % inhibisyon değerleri sırasıyla; 76.1 ve 64 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuyla karşılaştırıldığında hidrojen peroksit kaynaklı hasarları daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı 8.22±0.53, 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı 10.18±3.72 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, hem 100 mg/L dozu ile hem de negatif kontrol ile karşılaştırıldığında daha düşük ‰ MN oranı verdiği gözlenmiştir. 50 mg/L dozu negatif kontrole yakın ‰ MN değeri vererek genotoksik bir etki oluşturmamasına rağmen dozlardaki değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla 10.91±1.94 ve 12.99±0.05 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha düşük ‰ MN oranı verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranında artış gözlenmiştir ve istatistiksel olarak 50 mg/L dozundaki artış anlamsız bulunurken, 100 mg/L dozundaki artış anlamlı bulunmuştur (p<0.05). İki dozunda % inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında 50 mg/L dozu % 88.5, 100 mg/L dozu % 77.5 değer vermiştir. 50 mg/L dozu hem 100 mg/L dozuna hem de çiçek kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarına kıyasla % inhibisyon oranlarında hidrojen peroksit kaynaklı hasarları önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. baytopae* P.H.Davis &

Parris bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $4.56 \pm 0.02$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $8.49 \pm 0.92$  olarak bulunmuştur. Doz miktarının iki katına çıkmasıyla % MN oranlarında yaklaşık olarak iki katına çıktığı gözlenmiştir. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuyla karşılaştırıldığında % MN değerinde düşüş gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % MN oranlarındaki düşüşler 50 mg/L dozunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen 100 mg/L dozunda anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  dozlarıyla kombinasyonunda % MN oranları sırasıyla  $6.96 \pm 0.58$  ve  $9.04 \pm 1.73$  olarak bulunmuştur. % inhibisyon değerlerine bakıldığında 50 mg/L dozu %  $100 <$ , 100 mg/L dozu % 98.4 olarak bulunmuştur. Her iki dozun da hidrojen peroksitin oluşturduğu oksidatif stresi yüksek ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozu, 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozuna göre % MN oranında düşüşe neden olmuştur ve bu düşüş negatif kontrolün neden olduğu % MN oranından daha az olarak gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun % MN oranındaki düşüş ve 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun % MN oranındaki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

*C. baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $6.76 \pm 0.44$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $3.89 \pm 0.81$  olarak bulunmuştur. Doz miktarının iki kat artmasıyla % MN oranlarında neredeyse yarı yarıya düşüş gözlenmiştir. 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna kıyasla daha düşük % MN oranı verdiği gözlenmiştir. Her iki dozun da % MN oranları, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  dozlarıyla kombinasyonunda % MN oranları sırasıyla  $7.53 \pm 1.36$  ve  $5.27 \pm 0.51$  olarak bulunmuştur. Doz miktarının artması ile % MN oranında düşüş gözlemiştir. İki dozunda  $100 <$  'den fazla % inhibisyon oranı gösterdiği bulunmuştur. 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun % MN oranı, sadece 50 mg/L dozu kullanılan kültür ortamının % MN oranından daha düşük değer vermiştir ve genotoksik hasarın azaltılmasında etkin bir rol oynadığı gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 100 mg/L dozunun  $H_2O_2$  ile kombinasyonunun % MN oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

*Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktlara kıyasla hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir ve bu bitkinin ekstraktlarının bölünme indeksleri, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ).

*Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının mikronükleus sonuçları Tablo 3.5'de verilmiştir. *C. steriolepis* Petrak bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ MN oranları sırasıyla; 13.56±2.72 ve 13.35±1.59 olarak bulunmuştur. 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ MN oranları birbirine yakın değerler vermesine rağmen 100 mg/L dozu daha düşük ‰ MN oranı verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında istatistiksel olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir (p>0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla 15.18±2.89 ve 13.39±1.90 olarak bulunmuştur. 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu, 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozuna göre daha düşük ‰ MN oranı vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında iki dozun da ‰ MN oranlarında istatistiksel olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir (p>0.05). 100 mg/L dozunun uygulandığı kültür ortamının ‰ MN değeri ile 100 mg/L dozunun H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile uygulandığı kültür ortamının ‰ MN değerleri birbirine yakın sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Örneklerin % inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında 50 mg/L dozu % 66, 100 mg/L dozu ise % 75.4 değer vermiştir ve 100 mg/L dozu hidrojen peroksit kaynaklı hasarları 50 mg/L dozuna göre daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı 12.53±2.28, 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı ise 12.35±1.94 olarak bulunmuştur. 50 ve 100 mg/L dozunun ‰ MN oranları birbirine yakın çıkmasına rağmen 100 mg/L dozu daha düşük ‰ MN oranı verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında artış gözlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla 15.47±1.19 ve 12.11±1.30 olarak bulunmuştur. 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu, 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozuna kıyasla daha düşük ‰ MN değeri verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında artış gözlenmesine rağmen 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0.05), 100 mg/L dozundaki artış anlamsız bulunmuştur (p>0.05). 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun ‰ MN oranı negatif kontrol ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmasına rağmen sadece 100 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarının ‰ MN oranlarına yakın değer verdiği gözlenmiştir. 50 ve 100 mg/L dozlarının hidrojen peroksit kaynaklı genotoksik hasarı inhibe etme %'leri sırasıyla; 64.5 ve 82.2 olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozu ile karşılaştırıldığında hücreyi önemli ölçüde genotoksik hasardan koruduğu bulunmuştur. *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının, çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktlar ile karşılaştırıldığında hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik

hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. steriolepis* Petrak bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $10.19 \pm 0.57$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $6.06 \pm 0.38$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozu, hem 50 mg/L dozuna hem de negatif kontrole kıyasla daha düşük % MN oranı verdiği gözlenmiştir. 100 mg/L dozunun % MN oranındaki düşüş negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda % MN oranları sırasıyla  $9.54 \pm 0.45$  ve  $11.0 \pm 4.01$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun % MN oranı, 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> % MN oranından daha düşük değer verdiği gözlenmiştir. 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun % MN oranı, sadece 50 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarının % MN oranından daha düşük değer verdiği gözlenmiştir. 50 ve 100 mg/L dozuyla uygulanan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in % MN oranları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ). Çiçek kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozlarının % inhibisyon oranları sırasıyla; 95.7 ve 88 olarak bulunmuştur. İki dozunda önemli ölçüde hidrojen peroksit kaynaklı genotoksik etkiyi inhibe ettikleri gözlenmiştir. *C. steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $9.61 \pm 1.05$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $11.42 \pm 1.57$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozunun % MN oranı, 100 mg/L dozunun % MN oranından daha düşük değer vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % MN oranlarında artış gözlenmiştir ve oranlardaki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda % MN oranları sırasıyla  $13.75 \pm 0.76$  ve  $12.18 \pm 1.74$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozunun % MN oranı, 50 mg/L dozunun % MN oranından daha düşük değer verdiği gözlenmiştir. Sadece 100 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarının % MN oranları ile 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu uygulanan kültür ortamlarının % MN oranları birbirine yakın değerler verdiği bulunmuştur. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında iki dozun da % MN oranlarında artış gözlenmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında 50 mg/L dozundaki artış anlamlı bulunurken, 100 mg/L dozundaki artış anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının % inhibisyon oranları sırasıyla; 73.5 ve 81.8 olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna kıyasla hidrojen peroksit kaynaklı genotoksik etkiyi daha fazla inhibe ettiği gözlenmesine rağmen çiçek kısımlarından hazırlanmış etanol ekstraktlarının % inhibisyonlarından daha düşük değerler verdiği gözlenmiştir. *C. steriolepis* Petrak bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $9.59 \pm 0.40$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $11.21 \pm 2.89$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozunun % MN oranı,

100 mg/L dozunun ‰ MN oranından daha düşük değer vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarında istatistiksel olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla 10.14±0.14 ve 14.02±1.09 olarak bulunmuştur. 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun ‰ MN oranı sadece 50 mg/L dozu uygulanan kùltür ortamlarının ‰ MN oranına benzer değer verdiği bulunmuştur. İki dozun H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'li kombinasyonlarının ‰ MN oranları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa sebep olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Bu dozların ‰ inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında; 50 mg/L dozu ‰ 92.6 oranla genotoksik hasarı önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. *C. steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı 7.86±0.96, 100 mg/L dozunun ise 11.81±1.82 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı hem negatif kontrole hem de 100 mg/L dozuna göre istatistiksel olarak anlamsız düşüşe neden olduğu gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonunda ‰ MN oranları sırasıyla 8.08±0.81 ve 14.64±3.11 olarak bulunmuştur. 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun ‰ MN oranı, 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun ‰ MN oranından daha düşük değer vermiştir. 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun ‰ MN oranı negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız düşüşe neden olduğu bulunmuştur ( $p>0.05$ ). İnhibisyon değerlerine bakıldığında; 50 mg/L dozu ‰ 100<, 100 mg/L dozu ise ‰ 68.8 inhibisyon oranı verdiği bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozu ile karşılaştırıldığında hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik etkiyi önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktlara kıyasla hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı daha fazla inhibe ettiği gözlenmiştir ve bu bitkininin su, etanol ve metanol ekstraktlarının bölünme indeksleri, negatif kontrolün bölünme indeksi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir ( $p>0.05$ ).

*Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının mikronùkleus sonuçları Tablo 3.6'da verilmiştir. *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı 7.54±0.88, 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı ise 6.10±0.14 olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna göre ‰ MN oranında düşüş gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ MN oranlarında düşüş gözlenmiştir ve sadece 100 mg/L dozundaki düşüş



istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile kombinasyonlarında ‰ MN oranları sırasıyla  $11.51 \pm 0.99$  ve  $10.35 \pm 3.69$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozu, 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozu ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranında düşüş gözlenmiştir ve negatif kontrol ile karşılaştırıldığında iki dozunda ‰ MN oranlarında istatistiksel olarak anlamsız artışlar gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının % inhibisyon değerleri sırasıyla; 85.4 ve 91.5 olarak bulunmuştur. İki dozun da hidrojen peroksit kaynaklı genotoksik hasarları önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmesine rağmen 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozu ile karşılaştırıldığında daha fazla inhibisyon yüzdesi verdiği bulunmuştur. *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $10.90 \pm 0.76$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $7.99 \pm 0.74$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı hem negatif kontrole hem de 50 mg/L dozunun ‰ MN oranından daha düşük değer verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında, 100 mg/L dozunun ‰ MN oranındaki düşüş ve 50 mg/L dozunun ‰ MN oranındaki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile kombinasyonlarında ‰ MN oranları sırasıyla  $12.07 \pm 1.36$  ve  $12.10 \pm 1.33$  ve % inhibisyon değerleri sırasıyla 82.4 ve 82.2 olarak bulunmuştur. İki dozun da hem ‰ MN oranları hem de % inhibisyon değerleri birbirine yakın sonuçlar vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız artışlara neden olduğu bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının hidrojen peroksit kaynaklı genotoksik etkiyi önemli ölçüde inhibe etmelerine rağmen çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktların daha yüksek % inhibisyon değerleri verdiği gözlenmiştir. *C. balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $8.01 \pm 1.26$ , 100 mg/L dozunun ‰ MN oranı  $11.07 \pm 2.12$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu hem negatif kontrolün hem de 100 mg/L dozunun ‰ MN oranlarından istatistiksel olarak anlamsız daha düşük değer verdiği gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  dozlarıyla kombinasyonlarında ‰ MN oranları sırasıyla  $11.37 \pm 0.39$  ve  $9.89 \pm 0.55$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozu, 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozuna göre ‰ MN oranını azalttığı gözlenmiştir. 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun ‰ MN oranı, sadece 100 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarının ‰ MN oranlarından istatistiksel olarak anlamsız düşüşler gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ). % inhibisyon değerlerine bakıldığında 50 mg/L dozu 86.1, 100 mg/L dozu 94 inhibisyon değeri verdiği bulunmuştur. İki dozun da hidrojen peroksit kaynaklı hasarları önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozu

ile karşılaştırıldığında daha fazla % inhibisyon değeri verdiği gözlenmiştir. *C. balikesirensis* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $9.46 \pm 0.54$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $8.47 \pm 0.14$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozu hem 50 mg/L dozuna hem de negatif kontrole göre % MN oranını düşürmesine rağmen bu düşüş negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  dozlarıyla kombinasyonlarının % MN oranları sırasıyla  $8.34 \pm 0.34$  ve  $12.11 \pm 1.12$  olarak bulunmuştur. 100 mg/L dozu tek başına negatif kontrole göre düşük % MN oranı vermesine rağmen  $H_2O_2$  'in oluşturduğu oksidatif stresi inhibe edemediği gözlenmiştir. 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun % MN oranındaki artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozu ise % 100< üzerinde inhibisyon değeri göstererek,  $H_2O_2$  'in oluşturduğu genotoksik hasarı inhibe ettiği gözlenmiştir *C. balikesirensis* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan etanol ekstraktlarının % inhibisyon değerleri birbirine yakın bulunmuştur. *C. balikesirensis* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin çiçek kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $7.21 \pm 0.18$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $8.66 \pm 0.66$  olarak bulunmuştur. İki doz da negatif kontrole göre % MN oranlarını düşürmüştür ve bu düşüşler istatistiksel olarak 50 mg/L dozunda anlamlıyken ( $p < 0.05$ ), 100 mg/L dozunda anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  dozlarıyla kombinasyonlarında % MN oranları sırasıyla  $10.2 \pm 1.56$  ve  $10.9 \pm 0.45$  olarak bulunmuştur. İki dozun hidrojen peroksitli kombinasyonlarının % MN oranları birbirine yakın değerler vermiştir ve negatif kontrol ile karşılatırıldığında % MN oranlarında artış gözlenmektedir. Bu artışlar istatistiksel olarak 50 mg/L dozunda anlamsızken, 100 mg/L dozunda anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının % inhibisyon değerleri sırasıyla; 92.3 ve 88.6 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha fazla % inhibisyon değeri vermesine rağmen iki dozun da önemli ölçüde hidrojen peroksit kaynaklı hasarları inhibe ettikleri gözlenmiştir. *C. balikesirensis* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 mg/L dozunun % MN oranı  $5.99 \pm 0.31$ , 100 mg/L dozunun % MN oranı  $8.60 \pm 0.91$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu hem 100 mg/L dozuna hem de negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % MN oranını düşürerek genotoksik hasarı en az seviyeye indirdiği bulunmuştur. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 50 mg/L dozunun % MN oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıyken, 100 mg/L dozundaki düşüş anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L

dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarıyla kombinasyonlarında ‰ MN oranları sırasıyla 5.41±1.00 ve 10.69±2.18 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre hidrojen peroksitin oluşturduğu oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ‰ MN oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının ‰ inhibisyon değerleri incelendiğinde 50 mg/L (‰ 100<) dozu, 100 mg/L (‰ 89.7) dozuna kıyasla hidrojen peroksit kaynaklı hasarları önemli ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısmından hazırlanan metanol ekstraktlarının çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktlara oranla daha iyi ‰ inhibisyon değerleri verdiği gözlenmiştir ve bu bitkinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının bölünme indeksleri, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı gözlenmiştir (p>0.05).

Literatüre bakıldığında *Cirsium* türleriyle ilgili mikronükleus çalışmasına rastlanmamasına rağmen Asteraceae familyasından olan diğer türlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Eroğlu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteraceae familyasından olan *Helichrysum sanguineum*, *Helichrysum pamphylicum*, *Helichrysum orientale*, *Helichrysum noeanum* bitkilerinin metanol ekstraktlarının 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 ve 1 mg/mL dozlarının lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini mikronükleus testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar, *Helichrysum noeanum*, *Helichrysum pamphylicum* ve *Helichrysum sanguineum* bitkilerinin mikronükleus oluşumunu etkilemediğini ancak bölünme indekslerini doz miktarı arttıkça azalttığını, *Helichrysum orientale* bitkisinin ise genotoksik bir etki oluşturmadığını rapor etmişlerdir [133]. Eroğlu ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ise Asteraceae familyasından olan *Helichrysum arenarium* subsp. *rubicundum*, *Helichrysum arenarium* subsp. *aucheri*, ve *Helichrysum arenarium* subsp. *erzincanicum* bitkilerinin su ve metanol ekstraktlarının 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 ve 1 mg/mL dozlarının lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini mikronükleus testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar, *Helichrysum arenarium* subsp. *erzincanicum* bitkisinin su ekstraktının 0.5 ve 1 mg/mL dozlarının mitotik indeks oranlarında anlamlı bir artışa sebep olduğunu, metanol ekstraktlarında ise istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlemlememişlerdir (p>0.05). *Helichrysum arenarium* subsp. *rubicundum*, *Helichrysum arenarium* subsp. *aucheri* bitkilerinin su ve metanol ekstraktlarının genotoksik bir etkilerinin olmadığını ve negatif kontrole benzer ‰MN oranları verdiğini göstermişlerdir [134]. Eroğlu ve arkadaşları, Asteraceae familyasından olan *Helichrysum plicatum* subsp. *plicatum*

bitkisinin su ekstraktlarının 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 ve 1 mg/mL dozlarının 3 erkek ve 3 kadından izole edilen lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini mikronükleus testiyle araştırmışlardır. Araştırmacılar 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 mg/mL dozlarının % MN oranları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında benzer değerler verdiğini ama bu benzerliğin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu göstermişlerdir ( $p>0.05$ ). Su ekstraktlarının 1 mg/mL dozu ise negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde % MN oranlarını artırdığı gözlemlenmiştir ( $p<0.05$ ) [135]. Oliveira ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteraceae familyasından olan *Baccharis dracunculifolia* DC bitkisinden izole edilen Artepillin C'nin (3,5-diprenil-*p*-kumarik asit) farklı dozlarının (2.5, 5.0, 10.0 ve 20  $\mu$ M), metil metansülfonat (MMS) ile indüklenen hamster akciğer fibroblastları (V79) üzerindeki genotoksik hasarın giderilmesindeki potansiyeli mikronükleus testi ile araştırılmıştır. Artepillin C'nin 2.5, 5.0 ve 10.0  $\mu$ M dozları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark oluşturmadığını fakat 20  $\mu$ M dozda mitotik indeks oranını artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca MMS'nin neden olduğu genotoksik hasarın giderilmesi için Artepillin C'nin 2.5, 5.0 ve 10.0  $\mu$ M dozlarının MMS ile birlikte uygulandığı hamster akciğer fibroblastları (V79) üzerindeki etkisi, pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüşe sebep olurken negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir ( $p<0.05$ ). Araştırmacılar artepillin C'nin 2.5, 5.0 ve 10.0  $\mu$ M dozlarının MMS'nin V79 hücreleri üzerindeki genotoksik hasarını sırasıyla % 66.70, 56.52 ve 59.43 inhibe ettiğini göstermişlerdir [90]. Oliveira ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ise Asteraceae familyasından olan *Baccharis dracunculifolia* DC bitkisinden izole edilen Bakarın molekülünün (3-prenyl-4-(dihydrocinnamoyloxy)sinnamik asit) farklı dozlarının 0.12, 0.24 ve 0.48 mg / kg, doksorubisin ve metil metansülfonat (MMS) ile indüklenen erkek İsviçre fareleri üzerinde genotoksik etkinin giderilmesini *in vivo* mikronükleus testiyle araştırmışlardır. Araştırmacılar bakarın ve doksorubisinin ya da bakarın ve metil metansülfonatın birlikte verildiği hayvanların mitotik indekslerinde sadece doksorubisin ve metil metansülfonat verilen farelerin mitotik indeksine oranla anlamlı bir düşüş gözlemlenmişlerdir ( $p<0.05$ ) [136]. Sousa ve arkadaşları, Asteraceae familyasından olan civanperçemi olarak bilenen *Achillea millefolium* L. bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan su ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının (5, 10, 20 ve 30 mg/mL) *Lactuca sativa* (marul) kök ucu meristem hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini mikronükleus ve kromozom aberasyon testleri ile araştırmışlardır. Araştırmacılar sulu ekstraktların en yüksek konsantrasyonlarının mitotik indeksi (MI), tohum çimlenmesini ve *L. sativa*'nın kök gelişimini azalttığını göstermişlerdir [137].

*Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin mikronükleus verilerine bakıldığında yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının su ve etanol ekstraktlarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir ( $p<0.05$ ). Bu durum ekstrakt önemli midir sorusunun cevabını vermektedir. Ayrıca, yaprak kısımlarından hazırlanan ekstraktların çiçek kısımlarından hazırlanan ekstraktlara oranla negatif kontrole daha yakın % MN değeri verdiği gözlenmiştir ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yaprak kısımlarının çiçek kısımlarına göre daha iyi sonuç verdiği ve anlamlı bir düşüşe neden olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bitki ve bitki + hidrojen peroksit örneklerinin sebep olduğu en düşük % MN değerlerine sahip metanol ekstraktları sırasıyla; *C. baytopae*-Y-100 mg/L> *C. byzantinum*-Y-50 mg/L> *C. baytopae*-Ç-50 mg/L> *C. balikesirense*-Y-50 mg/L> *C. baytopae*-Y-50 mg/L> *C. steriolepis*-Y-50 mg/L dozlarıdır. Lenfosit hücreleri üzerinde hidrojen peroksitin oluşturduğu genotoksik hasarı en fazla inhibe eden biki ekstraktı metanol ekstraktları olmuştur ve sırasıyla; *C. baytopae*-Y-100> *C. balikesirense*-Y-50> *C. baytopae*-Ç-50> *C. baytopae*-Y-50> *C. byzantinum*-Y-50> *C. steriolepis*-Y-50 dozları hidrojen peroksitin etkisini yüksek ölçüde diğer ekstraktlara kıyasla inhibe etmiştir. Bu çalışma *Cirsium* türlerinde yapılan ilk çalışma olması nedeniyle özgündür ve sonuçlar literatür ile kıyaslandığında benzerlik gösterdiği gibi bitkilerin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozlarının lenfosit hücreleri üzerindeki etkisinin hem hücre canlılığını desteklediğini hem de hidrojen peroksit haynaklı hücrel stresleri yüksek oranda inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu nedenle bu çalışma kapsamında kullanılan dört bitkinin metanol ekstraktlarının terapötik amaçlı kullanılabilceği düşünülmektedir.

#### 4.4.2 Kromozom Aberasyon Testi Sonuçları

Mikronükleus verileri incelendiğinde bitkilerin yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının hem negatif kontrol ile kıyaslandığında en düşük % MN vermesi hem de hidrojen peroksitin neden olduğu oksidatif stresi yüksek oranda inhibe etmesinden dolayı kromozom aberasyon testinde *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının genotoksitesisi incelenmiştir ve sonuçlar Tablo 3.7 'de verilmiştir.

Kromozom aberasyon sonuçlarına bakıldığında negatif kontrolün gap ve pulverizasyon dahil edilen total aberasyon oranı TA(G+P)  $0.071\pm 0.02$ , gap ve pulverizasyon dahil edilmeyen total aberasyon TA(G-P) oranı  $0.03\pm 0.01$  ve yüzde mitotik indeksi (%MI)  $12.5\pm 0.5$  olarak bulunmuştur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL) eklenen kültür ortamlarının TA(G+P) oranı  $0.27\pm 0.02$ , TA(G-P) oranı  $0.11\pm 0.03$  ve %MI  $10\pm 0.40$  bulunmuştur. Negatif kontrolün TA(G+P), TA(G-P) ve %MI'indeki düşüş H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında total aberasyon oranında artış ve mitotik indeksinde (%MI) düşüş gözlenmiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in gap ve pulverizasyon dahil edilen ve edilmeyen total aberasyon oranları literatür ile benzerlik göstermektedir. Örneğin; Çelikler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Codium tomentosum* Stackhouse (Codiaceae familyası) bitkisinin etanol ekstraktlarının, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL) gibi genotoksik ajanlarla indüklenen lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik ve antijenotoksik etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'nin neden olduğu TA(G+P) değerini  $0.28 \pm 0.11$ , TA(G-P) değerini  $0.15 \pm 0.09$  olarak bulmuşlardır [91].

*Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozlarının TA(G+P) oranları sırasıyla  $0.09\pm 0.002$ ,  $0.10\pm 0.01$ , TA(G-P) oranları sırasıyla  $0.04\pm 0.001$ ,  $0.05\pm 0.01$  ve % MI oranları sırasıyla  $12.1\pm 0.6$ ,  $11.9\pm 3.7$  olarak bulunmuştur. TA(G+P) değerleri incelendiğinde, iki dozun da birbirine yakın değerler verdiği gözlenmesine rağmen 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha düşük TA(G+P) değeri vermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında gap ve pulverizasyon dahil edilen total aberasyon TA(G+P) oranları doz miktarının artmasıyla artışlar gözlenmiştir ve bu artışlar istatistiksel olarak 50 mg/L dozunda anlamsızken, 100 mg/L dozunda anlamlı bulunmuştur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında 50 ve 100 mg/L dozlarındaki düşüşler anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). TA(G-P) oranları incelendiğinde iki dozun da birbirine yakın değerler verdiği gözlenmiştir. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha düşük TA(G-P) oranı verdiği gözlenmiştir. 50 ve 100 mg/L dozları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında TA(G-P) oranlarında artış gözlenmiştir ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmasına rağmen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüşler gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). % MI oranları incelendiğinde 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha yüksek % MI oranı vermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % MI'de düşüş gözlenmesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında % MI değerinde artış gözlenmiştir ve bu artışlar

istatistiksel olarak 50 mg/L dozunda anlamlıyken 100 mg/L dozunda anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile kombinasyonlarında TA(G+P) oranları sırasıyla  $0.10\pm0.002$ ,  $0.11\pm0.04$ , TA(G-P) oranları sırasıyla  $0.06\pm0.003$ ,  $0.03\pm0.02$  ve %MI oranları sırasıyla  $12\pm0.60$  ve  $11.35\pm2.2$  olarak bulunmuştur. TA(G+P) değerlerine bakıldığında iki bitki dozunda hidrojen peroksitin oluşturduğu oksidatif stresi benzer oranda inhibe ettiği gözlenmesine rağmen 50 mg/L dozunun TA(G+P) oranı, 100 mg/L dozundan daha düşük değer vermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında TA(G+P) oranlarında istatistiksel olarak anlamsız artışlar gözlenmesine rağmen  $H_2O_2$  ile karşılaştırıldığında anlamlı düşümlere neden olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). TA(G-P) oranları incelendiğinde, 100 mg/L dozunun hidrojen peroksit ile uygulandığı kombinasyonunda TA(G-P) oranı sadece 100 mg/L dozu uygulanan kültürün TA(G-P) oranından daha düşük değer vermiştir. 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun TA(G-P) oranı negatif kontrol ile benzer değer verdiği gözlenmiştir. Bu benzerlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen 50 mg/L dozundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). %MI oranları incelendiğinde 50 ve 100 mg/L dozlarının hidrojen peroksit ile birlikte uygulandığı kültür oratmlarının %MI oranları sırasıyla  $12\pm0.60$  ve  $11.35\pm2.2$  olarak bulunmuştur. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında mitotik indeksde düşümler gözlenmesine rağmen bu düşümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). 50 mg/L dozu hem 100 mg/L dozu ile hem de hidrojen peroksit ile karşılaştırıldığında mitotik indeks oranında artış gözlenmiştir ve bu artış hidrojen peroksitle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

*Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozlarının TA(G+P) oranları sırasıyla  $0.09\pm0.01$ ,  $0.082\pm0.02$ , TA(G-P) oranları sırasıyla  $0.03\pm0.004$ ,  $0.036\pm0.02$  ve %MI oranları sırasıyla  $11.4\pm1.3$ ,  $10.9\pm2.0$  olarak bulunmuştur. İki dozun da birbirine yakın TA(G+P) oranları vermesine rağmen 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna kıyasla daha düşük total aberasyon oranı verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu iki dozdaki artışlar istatistiksel olarak anlamsız bulunurken,  $H_2O_2$  ile karşılaştırıldığında düşümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). İki dozun TA(G-P) oranları hem birbirlerine hem de negatif kontrole yakın değer vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu benzerlik istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ve  $H_2O_2$  ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). %MI değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna kıyasla daha yüksek mitotik indeks oranı vermesine rağmen negatif kontrol

ile karşılaştırıldığında %MI oranlarında istatistiksel olarak anlamsız düşüşler gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile birlikte uygulandığı lenfosit hücrelerinin TA(G+P) oranları sırasıyla  $0.12\pm 0.02$ ,  $0.084\pm 0.01$ , TA(G-P) oranları sırasıyla  $0.04\pm 0.01$ ,  $0.034\pm 0.001$  ve %MI oranları sırasıyla  $12.4\pm 2.9$ ,  $10.4\pm 2.0$  olarak bulunmuştur. TA(G+P) oranları incelendiğinde 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozu, 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozuna kıyasla daha düşük TA(G+P) oranı vermiştir ve 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun TA(G+P) oranındaki artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun TA(G+P) oranı hem negatif kontrole hem de sadece 100 mg/L dozuna benzer değer verdiği gözlenmiştir. İki dozun TA(G-P) oranları hem birbirlerine hem de negatif kontrole yakın değerler vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu benzerlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). %MI değerleri incelendiğinde 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozu, 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozu ile karşılaştırıldığında artış gözlenmesine rağmen bu artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

*Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozlarının TA(G+P) oranları sırasıyla  $0.11\pm 0.02$ ,  $0.087\pm 0.001$ , TA(G-P) oranları sırasıyla  $0.05\pm 0.02$ ,  $0.03\pm 0.01$  ve %MI oranları sırasıyla  $10.7\pm 2.02$ ,  $11.41\pm 3.58$  olarak bulunmuştur. TA(G+P) verileri incelendiğinde, 50 mg/L dozu hem 100 mg/L dozuna hem de negatif kontrole kıyasla TA(G+P) değerinde artış gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Artan doz miktarıyla TA(G+P) değerlerinde düşüş gözlenmiştir ve bu bitkinin 50 mg/L dozunun lenfosit hücreleri üzerinde genotoksik hasara neden olduğu gözlenmiştir. 100 mg/L dozu, negatif kontrole benzer TA(G+P) değeri vermiştir ve bu yakınlık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). TA(G-P) değerleri incelendiğinde 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna göre daha düşük TA(G-P) değeri vermesine rağmen negatif kontrole benzer değer vermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu benzerlik istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). %MI oranları incelendiğinde 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna kıyasla mitotik indeks oranını artırmasına rağmen negatif kontrole göre anlamsız düşüşe neden olmuştur ( $p>0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile birlikte uygulandığı lenfosit hücrelerinin TA(G+P) oranları sırasıyla  $0.12\pm 0.06$ ,  $0.10\pm 0.03$ , TA(G-P) oranları sırasıyla  $0.06\pm 0.02$ ,  $0.05\pm 0.01$  ve %MI oranları sırasıyla  $12.2\pm 3.97$ ,  $12.1\pm 0.7$  olarak bulunmuştur. TA(G+P) değerlerine bakıldığında iki dozun da hidrojen peroksidin neden olduğu genotoksik hasarı yüksek



ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. 100 mg/L+ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozunun total aberasyon değeri, 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozu ve sadece 50 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarının total aberasyon değerinden daha düşük olarak bulunmuştur. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında total aberasyon değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunurken, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında düşüşler anlamlı bulunmuştur (p<0.05). TA(G-P) değerleri incelendiğinde iki dozun da negatif kontrol ile karşılaştırıldığında TA(G-P) değerlerinde artış gözlenmesine rağmen 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> değerindeki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur fakat 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki artış anlamlı bulunmuştur (p<0.05). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında iki dozun da TA(G-P) değerlerinde düşüş gözlenmesine rağmen sadece 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki düşüş istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05). %MI değerleri incelendiğinde iki dozun da negatif kontrole benzer mitotik indeks değerleri verdiği gözlenmiştir. Bu benzerlik negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında iki dozun da mitotik indeks oranlarında artışlar gözlenmesine rağmen 50 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

*Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının 50 ve 100 mg/L dozlarının TA(G+P) oranları sırasıyla 0.082±0.02, 0.076±0.01, TA(G-P) oranları sırasıyla 0.05±0.01, 0.02±0.01 ve %MI oranları sırasıyla 12.05±1.65, 13.4±2.0 olarak bulunmuştur. TA(G+P) verileri incelendiğinde; 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna kıyasla daha düşük total aberasyon değeri verdiği gözlenmiştir. İki dozun da total aberasyon oranları negatif kontrole benzer değerler vermiştir ve bu benzerlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında düşüşler anlamlı bulunmuştur (p<0.05). İki dozun neden olduğu TA(G-P) oranları karşılaştırıldığında; 100 mg/L dozu hem 50 mg/L dozuna hem de negatif kontrole göre daha düşük TA(G-P) değerleri verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 100 mg/L dozunun neden olduğu gap ve pulverizasyon dahil edilmeyen total aberasyon değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). 50 mg/L dozu negatif kontrole benzer %MI değeri verirken 100 mg/L dozunun %MI oranında hem 50 mg/L dozuna hem de negatif kontrole kıyasla artış gözlenmiştir. 100 mg/L dozunun neden olduğu mitotik indeksteki artış negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değilken, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında artış anlamlı bulunmuştur (p<0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile birlikte uygulandığı lenfosit hücrelerinin TA(G+P)

oranları sırasıyla  $0.086 \pm 0.008$ ,  $0.079 \pm 0.03$ , TA(G-P) oranları sırasıyla  $0.04 \pm 0.004$ ,  $0.032 \pm 0.02$  ve %MI oranları sırasıyla  $11.4 \pm 1.2$ ,  $12.05 \pm 0.34$  olarak bulunmuştur. TA(G+P) değerlerine bakıldığında 50 ve 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarının TA(G+P) oranları, sadece 50 ve 100 mg/L dozlarının TA(G+P) oranları birbirlerine yakın değerler vererek hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı büyük ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. İki dozun H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile kombinasyonları sonucu lenfosit hücreleri üzerinde oluşturduğu total aberasyon oranı birbirine yakın çıkmasına rağmen 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulanan kültür ortamlarının TA(G+P) oranları negatif kontrole daha yakın değer vermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu yakınlık istatistiksel olarak anlamlı değilken, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında düşüş anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarının TA(G-P) oranları incelendiğinde hem birbirine hem de negatif kontrole yakın değerler verdiği gözlenmiştir. İstatistiksel olarak negatif kontrole göre bu benzerlikler anlamlı değilken, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e göre TA(G-P) oranlarındaki düşüşler anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulanan kültür ortamlarının %MI'si negatif kontrole yakın değer vermesine rağmen istatistiksel olarak bu yakınlık anlamlı bulunmamıştır. 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulanan kültür ortamlarının %MI'si, sadece 100 mg/L dozu uygulanan kültür ortamlarına göre istatistiksel olarak anlamsız düşüşe neden olduğu gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ).

Literatüre bakıldığında Shim ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Cirsium japonicum* bitkisinin metanol ekstraktlarının 0, 1.250, 2.500 ve 5.000 µg/mL dozlarının çin hamster akciğer hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini kromozom aberasyon testiyle araştırmışlardır. S9 varlığında 6 saatlik kültür ortamlarının ortalama anormal metafaz oranları doza bağlı olarak artış gösterdiğini ve bu artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada S9 varlığı olmadan yapılan 6 saatlik kültürlerde anormal metafaz oranlarını 0, 3.0, 2.5 ve 1.0 olarak bulmuşlar ve doz miktarının artış göstermesiyle anormal metafaz oranlarının azaldığını gözlemlemişlerdir. Yapılan çalışma ile araştırmacılar *Cirsium japonicum* bitkisinin metanol ekstraktlarının mutajenik bir etki göstermediği sonucuna varmışlardır [138]. Munari ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise Asteraceae familyasından olan *Baccharis dracunculifolia* De Candolle bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan etilasetat ekstraktlarının 12.5, 25, 50 ve 100 µg/mL dozlarının doxorubicin (DXR) ile indüklenen çin hamster yumurtalık hücreleri üzerindeki antimutajenik etkilerini kromozom aberasyon testi ile araştırmışlardır. *Baccharis dracunculifolia* De Candolle bitkisinin etilasetat ekstraktının 12.5, 25 ve 50 µg/mL

dozlarının mutajenik bir etki göstermediklerini ancak 100 µg/mL dozunun total aberasyon oranını artırdığı rapor edilmiştir. Araştırmacılar 12.5 µg/mL dozunun doxorubicin (DXR)'in neden olduğu total aberasyon oranını önemli derecede düşürdüğünü göstermişlerdir [139]. Chukwujekwu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteraceae familyasından olan *Distephanus angulifolius* (DC.) H. Rob. & B. Kahn bitkisinin su ekstraktlarının 1.3, 2.6, 5.3 ve 10.6 g/L dozlarının genotoksik etkilerini *Allium cepa* testi kullanarak belirlemişlerdir. Araştırmacılar konsantrasyon miktarının artış göstermesiyle mitotik indeks oranlarının azaldığını ve negatif kontrole kıyasla doza bağlı olarak kromozomal aberasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlemlemişlerdir [140]. Topashka-Ancheva ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteraceae familyasından olan *Carthamus lanatus* L. bitkisinin diklorometan, metanol ve su ekstraktlarının klastojenik etkilerini fare kemik iliği hücrelerinde kromozom aberasyon testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar klastojenik etkisi en fazla olandan aza doğru sırasıyla diklorometan> metanol> su ekstraktları olduğunu göstermişlerdir ve su ekstraktlarının total aberasyon oranı negatif kontrol ile karşılaştırıldığında önemli bir artışa neden olmadığını göstermişlerdir [141]. Sousa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteracea familyasından olan *Achillea millefolium* L. bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanan sulu ekstraktlarının farklı dozlarda (5, 10, 20 ve 30 mg/mL) *Lactuca sativa* (marul) kök ucu meristem hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini mikronükleus ve kromozom aberasyon testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar sulu ekstraktların en yüksek konsantrasyonlarda mitotik indeksi (MI) ve *L. sativa*'nın kök gelişimini azalttığını, total aberasyon oranını arttırdığını ve hücre ölümü indüklediğini rapor etmişlerdir [137].

Gülören ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Caryophyllaceae familyasından olan *Gypsophila perfoliata* L. var. *perfoliata*, *Gypsophila perfoliata* L. var. *araratica* Kit Tan, *Gypsophila pilosa* Hudson ve *Gypsophila osmangaziensis* Ataşlar & Ocak bitkilerinin metanol ekstraktlarının 0.625, 1.250, 2.500 ve 5.000 mg/mL dozlarının genotoksik etkilerini *Allium cepa* testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar, 1.250–5.000 mg/mL konsantrasyon aralığındaki metanol ekstraktlarının negatif kontrol ile karşılaştırıldığında mitotik indeks ve total aberasyon oranlarında değişkenlik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Doz miktarı arttıkça total aberasyon oranının arttığını, mitotik indeks oranının ise düştüğünü gözlemlemişlerdir [142]. Kang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise Saururaceae familyasından olan *Houttuynia cordata* Thunb bitkisinin metanol ekstraktlarının 1.25, 2.5 ve 5 g/ml dozlarının genotoksik etkilerini kromozom aberasyon

testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar S<sub>9</sub> varlığında ve yokluğunda dozların, yapısal ve sayısal artışlara neden olduğunu fakat pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derece bir artışa neden olmadığını rapor etmişlerdir [143].

Literatürde *Cirsium* cinsleri ile ilgili pek fazla çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu alışmada *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin metanol ekstraktlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile indüklenen lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkisi kromozom aberasyon testi ile araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan tüm bitkilerin 50 ve 100 mg/L dozları hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı inhibe ettiği gözlenmiştir. Negatif kontrole yakın TA(G+P) değerleri vererek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> genotoksik hasarını en aza indiren dozların *Cirsium balıkesirense*-100 mg/L > *Cirsium baytopae*-100 mg/L > *Cirsium balıkesirense*-50 mg/L olduğu bulunmuştur. Sadece bitki ekstraktı uygulanan kültür ortamlarında *Cirsium byzantinum*-100 mg/L dozu ve *Cirsium steriolepis*-50 ve 100 mg/L dozları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında total aberasyon oranlarında anlamlı bir artışa sebep olarak genotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. *Cirsium balıkesirense* ve *Cirsium baytopae* bitkilerinin 50 ve 100 mg/L dozları negatif kontrole yakın total aberasyon oranları vererek genotoksik etkiler oluşturmadığı gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ise bu yakınlıklar istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir (p>0.05).

#### 4.4.3 Kardeş Kromatit Değişim Testi Sonuçları

Mikronükleus verileri incelendiğinde bitkilerin yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının hem negatif kontrol ile kıyaslandığında en düşük ‰ MN vermesi hem de hidrojen peroksitin neden olduğu oksidatif stresi yüksek oranda inhibe etmesinden dolayı kardeş kromatit değişim testinde *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının genotoksisitesi incelenmiştir ve sonuçlar Tablo 3.8 ve Tablo 3.9'da verilmiştir.

Kardeş kromatit değişim testi sonuçlarına bakıldığında negatif kontrolün hücre başına düşen kardeş kromatit değişim (SCE/Hücre) ve proliferatif indeks (PRI) oranları sırasıyla; 5.84±0.36 ve 1.86±0.02, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5 µg/mL)'in SCE/Hücre ve PRI oranları sırasıyla; 15.95±0.75 ve 1.93±0.11 olarak bulunmuştur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in SCE/Hücre oranı, negatif kontrol ile

karşılaştırıldığında artış gözlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in PRI değerlerine bakıldığında negatif kontrole kıyasla artış gözlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

*Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin verileri incelendiğinde 50 ve 100 mg/L dozlarının SCE/Hücre oranları sırasıyla; 6.710±0.75 ve 7.76±0.35 olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu, 100 mg/L dozuna göre daha düşük SCE/Hücre oranı verdiği gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında iki dozun da SCE/Hücre oranlarında artış gözlenmektedir. 50 mg/L dozundaki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunurken 100 mg/L dozundaki artış anlamlı bulunmuştur (p<0.05). 100 mg/L dozu (1.84±0.18) negatif kontrole yakın PRI değeri verirken 50 mg/L dozunun PRI değerinde (1.97±0.18) artış gözlenmektedir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının hidrojen peroksit ile uygulandığı kültür ortamlarının SCE/Hücre oranları sırasıyla; 8.58±0.31 ve 8.69±0.52 olarak bulunmuştur. 50 ve 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarının hücre başına düşen kardeş kromatit değişim oranları birbirine yakın değerler vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında artış, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karşılaştırıldığında düşüşler gözlenmiştir ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının % inhibisyonu sırasıyla; 72.9 ve 71.8 olarak bulunmuştur. İki dozun da neredeyse eşit oranlarda hidrojen peroksit kaynaklı kardeş kromatit değişim oranlarını inhibe ettiği gözlenmiştir. 50 ve 100 mg/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarının PRI değerleri sırasıyla 1.77±0.07 ve 1.81±0.04 olarak bulunmuştur. PRI değerleri karşılaştırıldığında hem negatif kontrole hem de sadece bitki ekstraktı uygulanan kültür ortamlarına göre düşüşler gözlenmiştir. Fakat bu düşüşler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05).

*Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin sonuçlarına bakıldığında, 50 ve 100 mg/L dozlarının SCE/Hücre oranları sırasıyla; 6.32±0.14 ve 5.94±0.68 olarak bulunmuştur. İki dozun da negatif kontrole benzer değerler vermesine rağmen SCE/Hücre oranlarında artışlar gözlenmiştir fakat bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 100 mg/L dozu, 50 mg/L dozuna kıyasla daha düşük SCE/Hücre değeri verdiği gözlenmiştir. PRI değerleri karşılaştırıldığında 50 mg/L (1.89±0.05) ve 100 mg/L (1.82±0.05) dozları negatif kontrole yakın değerler vermesine rağmen bu yakınlık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 50 ve 100 mg/L dozlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile

birlikte uygulandığı kültürlerin SCE/Hücre oranları sırasıyla;  $6.47 \pm 0.81$  ve  $6.21 \pm 0.43$  olarak bulunmuştur. Bu dozların SCE/Hücre değerleri hem negatif kontrole hemde sadece bitki dozu uygulanan kültürlerinin oranlarına benzer çıkmıştır. Bu benzerlik hem negatif kontrol hem de  $H_2O_2$  ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 50 mg/L ( $1.76 \pm 0.10$ ) ve 100 mg/L ( $1.72 \pm 0.13$ ) dozlarının PRI değerleri incelendiğinde sadece bitki ekstraktı uygulanan kültürlerle göre düşüşler gözlenmiştir fakat bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 100 mg/L dozu %96.3, 50 mg/L dozu %93.7 inhibisyon değerleri verdiği bulunmuştur. Hidrojen peroksit kaynaklı oluşan genotoksik hasarı 50 ve 100 mg/L dozları önemli ölçüde inhibe ettikleri gözlenmiştir.

*Cirsium steroilepis* Petrak bitkisinin 50 ve 100 mg/L dozlarının SCE/Hücre oranları sırasıyla;  $7.43 \pm 0.03$  ve  $7.750 \pm 1.31$  olarak bulunmuştur. İki dozda birbirine yakın değerler vermesine rağmen negatif kontrol ile karşılaştırıldığında SCE/Hücre oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının PRI değerleri sırasıyla;  $1.85 \pm 0.01$  ve  $1.77 \pm 0.06$  olarak bulunmuştur. 50 mg/L dozu negatif kontrole benzer proliferatif indeks değeri verse de 100 mg/L dozunun PRI değerinde düşüş gözlenmiştir. Negatif kontrol ve  $H_2O_2$  ile karşılaştırıldığında değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile birlikte uygulandığı kültür ortamlarının SCE/Hücre oranları sırasıyla;  $8.23 \pm 0.52$  ve  $8.44 \pm 0.55$  olarak bulunmuştur. 50, 100 +  $H_2O_2$  dozları birbirine yakın değerler vermesine rağmen negatif kontrole göre artışlar,  $H_2O_2$ 'e göre düşüşler gözlenmiştir ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). % inhibisyon değerlerine bakıldığında 50 mg/L dozu % 76.3, 100 mg/L dozu % 74.2 değer vermiştir ve her iki doz da hidrojen peroksit kaynaklı hasarlara karşı benzer inhibisyon değerleri vermişlerdir. PRI değerlerine bakıldığında sadece 50 mg/L dozu, 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozuna göre PRI değerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozunun PRI değeri sadece 100 mg/L dozuna göre artış gözlenmiştir. Negatif kontrol ve  $H_2O_2$  ile karşılaştırıldığında tüm bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

*Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin 50 ve 100 mg/L dozlarının SCE/Hücre oranları sırasıyla;  $5.94 \pm 0.49$  ve  $6.08 \pm 0.04$  olarak bulunmuştur. İki doz da hem birbirlerine hem de negatif kontrole yakın SCE/Hücre oranları vermişlerdir. Negatif

kontrol ile karşılaştırıldığında bu benzerlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 50 mg/L ( $1.81 \pm 0.04$ ) ve 100 mg/L ( $1.83 \pm 0.03$ ) dozlarının PRI değerleri negatif kontrole yakın değerler vermiştir ve bu yakınlık anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır ( $p > 0.05$ ). 50 ve 100 mg/L dozlarının  $H_2O_2$  ile birlikte uygulandığı kültür ortamlarının SCE/Hücre oranları sırasıyla;  $5.69 \pm 0.12$  ve  $5.88 \pm 0.02$  olarak bulunmuştur. 50 ve 100 mg/L +  $H_2O_2$  dozlarının SCE/Hücre oranları sadece bitki ekstraktı uygulanan kültür ortamlarının oranlarından daha düşük değerler vermiştir ve 50 mg/L +  $H_2O_2$  dozu negatif kontrol ile karşılaştırıldığında SCE/Hücre oranında düşüş gözlenmiştir. Bu değişimler hem negatif kontrole hem de  $H_2O_2$ ' ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 50 mg/L ( $1.80 \pm 0.05$ ) ve 100 mg/L ( $1.78 \pm 0.08$ ) dozlarının PRI değerlerine bakıldığında, iki dozun da birbirlerine yakın değerler verdiği gözlenmiştir. Bu iki dozun PRI değerleri sadece hidrojen peroksit ile beraber uygulanmayan bitki dozlarının PRI değerlerine göre düşüş gözlenmiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). 50 mg/L dozu % 100<, 100 mg/L dozu % 99.6 inhibisyon değerleri vermişlerdir ve iki dozun da hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı önemli ölçüde inhibe ettikleri gözlenmiştir.

Literatüre bakıldığında *Cirsium* cinsleri ve türleri ile ilgili kardeş kromatit değişimi (KKD) çalışmasına rastlanmamaktadır. Fakat Astereaceae familyasından birkaç tür ile kardeş kromatit değişimi testi yapılmıştır. Örneğin; Hernández-Ceruelos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Asteraceae familyasından olan papatya olarak bilenen *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert bitkinin esansiyel yağının 5, 50 ve 500 mg/kg dozlarının, daunorubisin (10 mg/kg) genotoksik ajanına karşı koruyucu etkinliğini fare germ hücreleri üzerinde kardeş kromatit değişimi testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar bitki esansiyel yağlarının genotoksik bir etki oluşturmadığını ve artan bitki konsantrasyonuyla daunorubisin genotoksik ajanına karşı koruyucu etkinliğin arttığını göstermişlerdir. *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert bitkisinin esansiyel yağının 5, 50 ve 500 mg/kg dozlarının % inhibisyon değerleri sırasıyla 47.5%, 61.9% ve 93.5% olarak bulmuşlardır [144]. Arias ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise Asteraceae familyasından olan *Chromoleana christieana* (gövde ve ağaç kabuğu), *Gochnatia polymorpha*, *Vernonia brasiliensis*, *Mikania cordifolia* (kök ve gövde) ve *Achyrocline satureoides* (yaprak ve çiçek) bitkilerinin etanol ve hekzan ekstraktlarının mutajenik ve genotoksik etkileri lenfosit hücreleri üzerinde kardeş kromatit değişimi ve *Artemia salina* testi ile gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar *Chromolaena*

*christieana*, *Gochnatia polymorpha*, *Vernonia brasiliana* ve *Achyrocline satureoides* bitkilerinin etanol ekstraktlarının mutajenik ve toksik bir etki gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca araştırmacılar *Chromoleana christieana* ekstraktlarının test edilen tüm konsantrasyonlarda aşırı derecede mutajenik olduğu bulmuşlardır ve bitki dozlarının 10 /zg/mL konsantrasyonlardan yüksek olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu göstermişlerdir ( $p<0.05$ ) [145].

Venskutonis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise Geraniaceae familyasından olan *Geranium macrorrhizum* bitkisinin bütanolden hazırlanmış % 96 'lık etanol ekstraktı ile su ekstraktının lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini kardeş kromatit değişimi ve kromozom aberasyon testleri ile araştırmışlardır. Araştırmacılar kardeş kromatit değişimi testinde, her iki ekstrakt da doza bağlı bir şekilde SCE/Hücre oranının arttığını fakat kromozom aberasyon testinde ise sadece en yüksek dozları kromozom sapma sıklığını önemli ölçüde arttırdığını rapor etmişlerdir [146]. Rahmouni ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise Lamiaceae familyasından olan *Teucrium polium* bitkisinin su ekstraktlarının, karbontetraklorid (CCl<sub>4</sub>) ile indüklenen fare kemik iliği hücreleri üzerindeki koruyucu etkinliği kardeş kromatit değişim testi ve kromozom aberasyon testi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar tek başına su ekstraktlarının kardeş kromatit değişimi ve kromozom aberasyon oranlarında anlamlı bir artışa neden olmadığını, CCl<sub>4</sub> uygulanan kültürlerde ise anlamlı artışa neden olduğunu bulmuşlardır. Bitki ve CCl<sub>4</sub>'ün birlikte verildiği kültür ortamının oranları, CCl<sub>4</sub>'ün oranı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüşe neden olduğunu, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ise artış gözlenmiştir ve *Teucrium polium* bitkisinin su ekstraktlarının fare kemik iliği hücre hattında CCl<sub>4</sub> ilavesinde genotoksik etkiyi azalttığı rapor edilmiştir [147].

Literatürde *Cirsium* cins ve türleri ile ilgili kardeş kromatit değişim testi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bundan dolayı *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin metanol ekstraktlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile indüklenen lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkileri kardeş kromatit değişim testi ile araştırılmıştır ve bu çalışma özgün olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmayla, *Cirsium balikesirense*-50 mg/L, *Cirsium baytopae*-100 mg/L, *Cirsium balikesirense*-100 mg/L, *Cirsium baytopae*-50 mg/L ve *Cirsium byzantinum*-50 mg/L dozlarının SCE/Hücre oranları negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu yüzden 50 ve 100 mg/L



dozlarında bu bitkilerin herhangi bir genotoksik etki oluşturmamasına rağmen *Cirsium byzantinum* Steud ve *Cirsium steriolepis* Petrak bitkileri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı artışlara neden olduğu ve genotoksik etki oluşturduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Çalışma kapsamında kullanılan tüm bitkiler,  $H_2O_2$  ( $6.5 \mu\text{g/mL}$ )'nin neden olduğu SCE/Hücre oranını düşürmüşlerdir ve bu düşüşler  $H_2O_2$  ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Lenfosit hücreleri üzerinde hidrojen peroksidin neden olduğu genotoksik hasarı sırasıyla *Cirsium balikesirense*-100 mg/L> *Cirsium balikesirense*-50 mg/L> *Cirsium baytopae*-100 mg/L> *Cirsium baytopae*-50 mg/L bitkileri % 93'ün üzerinde inhibisyon etkileri göstermiştir. Bitkilerin 50 ve 100 mg/L dozlarının proliferatif indeksleri (PRI) negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

#### 4.5 Antibakteriyel Testi Sonuçları

Son zamanlarda antibiyotiğe dirençli bakterilerin çoğalması ile birlikte antibakteriyel özelliğe sahip bitkilerin araştırılması popüler hale gelmiştir. Bitkilerde bulunan alkaloid, flavonoid, glikozit, terpen, tanen ve polifenollerin antibakteriyel aktivite gösterdiği ve antimikrobiyal ilaçlarla sinerji gösterdiği bilinmektedir [148]. Bu yüzden bu çalışma ile *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan % 70 'lik metanol ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri, gram negatif *Escherichia coli* ATCC-8739 ve gram pozitif *Staphylococcus aureus* ATCC-6538 bakterileri üzerinde disk difüzyon metodu ile araştırılmış ve sonuçlar Tablo 3.10 'da verilmiştir.

Tüm bitkiler *Escherichia coli* bakterisine karşı inhibisyon zonu oluşturmamasına rağmen *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının inhibisyon zonu oluşturmadığı gözlenmiştir. *Escherichia coli* bakterisine karşı çalışma kapsamında kullanılan dört bitkinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının 7.95-11.65 mm arasında inhibisyon zonları oluşturduğu gözlenmiştir. Bitkilerin çiçek kısımlarından hazırlanmış % 70'lik metanol ekstraktlarının yaprak kısımlarından hazırlanan ekstraktlara oranla en yüksek inhibisyon zonu oluşturdukları gözlenmiştir. Bu bitkiler sırasıyla *C. byzantinum*-Ç ( $11.65\pm 3.98$  mm)> *C.baytopae*-Ç ( $11.52\pm 2.05$  mm)> *C.steriolepis*-Ç ( $11.38\pm 1.32$  mm) olduğu bulunmuştur. *Cirsium byzantinum* Steud bitkisinin çiçek kısmından hazırlanmış

ekstraktlar en yüksek inhibisyon zonu oluşturmasına rağmen üç bitkinde birbirine yakın inhibisyon zonları oluşturduğu gözlenmiştir. *Escherichia coli* bakterisine karşı, çiçek ve yaprak kısımlarının oluşturduğu zon çapları karşılaştırıldığında, belirgin inhibisyon zon farkları olduğu gözlenmiştir. *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinin metanol ekstraktları çalışmada kullanılan diğer bitkilerle karşılaştırıldığında en düşük inhibisyon zonuna oluşturduğu bulunmuştur. Tüm bitkiler *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı inhibisyon zonu oluşturmuştur ve çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan ekstraktların oluşturduğu inhibisyon zonları birbirine yakın değerler verdiği gözlenmiştir. Tüm ekstraktların 7.01-10.61 mm arasında inhibisyon zonu oluşturduğu bulunmuştur. *Cirsium byzantinum* Steud bitkisi hariç diğer bitkilerin çiçek kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının, yaprak kısımlarından hazırlanmış ekstraktlara oranla daha fazla inhibisyon zonu oluşturduğu gözlenmiştir. *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı en yüksek inhibisyon zonuna sahip bitkiler; *C.steriolepis*-Ç (10.61±1.25 mm)> *C. steriolepis*-Y (10.26±0.19 mm)> *C. balıkesirense*-Ç (10.03±0.007 mm) olarak bulunmuştur. *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinin çiçek kısmı, yaprak kısımlarına kıyasla daha fazla inhibisyon zonu oluşturmasına rağmen çalışmada kullanılan diğer bitkiler ile kıyaslandığında çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan ekstraktların en düşük inhibisyon zonu oluşturduğu gözlenmiştir. Bakterilere karşı bitkilerin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan % 70'lik metanol ekstraktlarının değişken inhibisyon zonları (mm) oluşturmasına rağmen hem *Escherichia coli* hem de *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinin en iyi antibakteriyel aktiviteyi gösterdiği bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında çalışma kapsamında kullanılan *Cirsium* türleriyle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bibiso ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Cirsium englerianum* bitkisinin kök kısımlarından hazırlanmış aseton, kloroform/metanol ve metanol ekstraktlarının 25, 50 ve 100 mg/mL dozlarının antibakteriyel aktivitelerini *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhi* bakterileri üzerinde disk difüzyon metoduyla araştırmışlardır. Araştırmacılar aseton ekstraktının tüm bakterilerde en yüksek inhibisyon zonları oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Metanol ekstraktının ise *Escherichia coli* bakterisinde 50 ve 100 mg/mL dozlarında sırasıyla 7.8±0.51, 9.3±0.07 mm, *Staphylococcus aureus* bakterisinde ise 100 mg/mL dozunda 6.4±0.69 mm inhibisyon zon çapı oluşturduğunu bulunmuştur. Doz miktarının artmasıyla inhibisyon zonunun (mm) arttığını ve metanol ekstraktının *Staphylococcus aureus*

bakterisine karşı bir etki göstermediği rapor edilmiştir [149]. Karasakal ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Cirsium bulgaricum* DC. bitkisinin yaprak kısımlarından hazırlanmış % 80 metanol ve aseton ekstraktlarının antibakteriyel etkilerini *Escherichia coli* (*E.coli*) ATCC 25922, *Escherichia coli* (*E.coli*) O157:H7 ATCC 33150, *Salmonella* Enteritidis (*S.Enteritidis*) ATCC 13076, *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*) ATCC 7644, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) ATCC 25923 bakterileri üzerinde disk difüzyon yöntemiyle araştırmışlardır. Araştırmacılar aseton ekstraktının  $17.00\pm 1.72$ - $19.88\pm 1.75$  mm arasında, % 80 metanol ekstraktının ise  $11.35\pm 1.43$ - $14.43\pm 1.32$  mm arasında inhibisyon zonu oluşturduğunu gözlemlemişlerdir ve aseton ile hazırlanan ekstraktların % 80 metanol ile hazırlanmış ekstraktlara oranla daha iyi antibakteriyel aktivite sergilediğini bulmuşlardır [150]. Sabudak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Cirsium vulgare* (Savi) Ten bitkisinin tüm kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktının antibakteriyel aktivitesini *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Bacillus subtilis* (NRRL NRS-744) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) bakterileri üzerinde disk difüzyon metoduyla araştırmışlardır. Araştırmacılar sırasıyla; *Pseudomonas aeruginosa* (22 mm), *Bacillus subtilis* (21 mm), *Staphylococcus aureus* (19 mm) ve *Escherichia coli* (16 mm) bakterinde en yüksek antibakteriyel aktiviteleri görmüşlerdir [34]. Sabudak ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ise *Cirsium creticum* bitkisinin tüm kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktının antibakteriyel aktivitesini *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri üzerinde disk difüzyon metodu ile araştırmışlardır. Araştırmacılar metanol ekstraktı ile yapılan disk difüzyon deneyi sonucunda *Staphylococcus aureus* (21 mm) bakterisi, *Escherichia coli* (13 mm) bakterisine kıyasla daha yüksek antibakteriyel etki gösterdiğini bulmuşlardır [112]. Khan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Cirsium arvense* ve *Cirsium japonicum* bitkilerinin n-hekzan, kloroform, etil asetat, n-bütanol ve metanol ekstraktlarının antibakteriyel aktivitelerini *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* (clinical strain/PIMS), *Enterobacter* (clinical strain/PIMS), *Staphylococcus aureus* (MRSA, clinical strain/PIMS) ve *Micrococcus luteus* bakterilerinde disk difüzyon yöntemi ile araştırmışlardır. Araştırmacılar etilasetat ve kloroform ekstraktlarının tüm bakteriler üzerinde en iyi inhibisyon zonu oluşturduğunu rapor etmişlerdir *Cirsium arvense* bitkisinin metanol ekstraktının en düşük antibakteriyel aktivitesi *Escherichia coli*'ye ( $0.09\pm 0.05$  mm), en yüksek antibakteriyel aktivitesi *Staphylococcus aureus* ( $19\pm 0.23$  mm) bakterisine karşı *Cirsium japonicum* bitkisinin metanol ekstraktının ise en düşük antibakteriyel aktiviteyi *Escherichia coli*'ye ( $10\pm 0.08$

mm), en yüksek aktiviteyi de *Micrococcus luteus* (17±0.18 mm) bakterisinde verdiğini gözlenmiştir. *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı *Cirsium japonicum* bitkisinin metanol ekstraktının 15±0.25 mm inhibisyon çapı oluşturduğunu bulunmuştur [151].

*Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan % 70 'lik metanol ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri, *Escherichia coli* ATCC-8739 ve *Staphylococcus aureus* ATCC-6538 bakterileri araştırıldı ve sonuçlar literatüre yakın değerler verdiği gibi Sabudak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara kıyasla farklılıklar gözlenmiştir. Bu farklılıklar, bitkilerin farklı lokalitelerine [151], kullanılan kısımlarına, aktif metabolitlerine ya da ekstraksiyon yöntemlerindeki değişikliklerden kaynaklı olabileceği düşünölmektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Asteraceae familyasından olan endemik *Cirsium byzantinum* Steud, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris, *Cirsium steriolepis* Petrak ve *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının biyolojik, sitotoksik ve genotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler aşağıda özetlenmiştir;

- Endemik *Cirsium* türlerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının fenolik içerikleri incelenmiş ve kuersetin, rutin hidrat, ferulik asit ve vanilik asitin bu bitkilerde yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Bitkiler kendi içinde karşılaştırıldığında kuersetinin en çok *Cirsium balikesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkisinde ( $116.91 \pm 7.9$   $\mu\text{g/g}$ ), rutin hidratın en çok *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris bitkisinde ( $60.1 \pm 3.9$   $\mu\text{g/g}$ ), ferulik asitin en çok *Cirsium balikesirense* bitkisinde ( $7.49 \pm 0.09$   $\mu\text{g/g}$ ) ve vanilik asitin ise en çok *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisinde ( $22.4 \pm 0.56$   $\mu\text{g/g}$ ) olduğu bulunmuştur. *Cirsium steriolepis* Petrak bitkisi hariç diğer üç bitkideki en yoğun fenolik maddenin kuersetin olduğu bulunmuştur.
- Endemik *Cirsium* türlerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan su, etanol ve metanol ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri DPPH ve ABTS testleri ile araştırılmıştır. DPPH ve ABTS analizleri sonucunda en iyi antioksidan aktiviteleri, *Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris ( $0.10 \pm 0.006$   $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) ve *Cirsium steriolepis* Petrak ( $0.05 \pm 0.007$   $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) bitkilerinin yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının gösterdiği bulunmuştur.
- Endemik *Cirsium* türlerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan tüm ekstraktların 0-100 mg/L doz aralığında lenfosit hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi MTS ve JuLI-Hücre Yaşamlılığı testleri ile araştırılmıştır. Deney verileri incelendiğinde tüm ekstraktların lenfosit hücre canlılığını desteklediği ve belirtilen doz aralıklarında herhangi bir sitotoksik etki göstermedikleri gözlenmiştir. Bunun yanında, artan inkübasyon süresinin ekstraktın hücre yaşamlılığı üzerine olan etkisini azalttığı belirlenmiştir.
- Endemik *Cirsium* türlerinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan tüm ekstraktların 0, 50 ve 100 mg/L dozlarının genotoksik aktiviteleri mikronükleus, kromozom abersasyon ve kardeş kromatit değişimi testleri ile araştırılmıştır. Tüm

testlerde bitkilerin 50 ve 100 mg/L dozlarının hidrojen peroksit kaynaklı genotoksik hasarı inhibe ettikleri gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

- Mikronükleus verilerine incelendiğinde, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bitki ve bitki + hidrojen peroksit örneklerinin oluşturduğu en düşük % MN değerlerini metanol ekstraktlarının verdiği gözlenmiştir ve sırasıyla; *C. baytopae*-Y-100 mg/L > *C. byzantium*-Y-50 mg/L > *C. baytopae*-Ç-50 mg/L > *C. balıkesirense*-Y-50 mg/L > *C. baytopae*-Y-50 mg/L > *C. steriolepis*-Y-50 mg/L olarak bulunmuştur. Lenfosit hücreleri üzerinde hidrojen peroksitin oluşturduğu genotoksik hasarı en fazla inhibe eden bitki ekstraktının metanol ekstraktları olduğu gözlenmiştir ve sırasıyla; *C. baytopae*-Y-100 (%100) > *C. balıkesirense*-Y-50 (%100) > *C. baytopae*-Ç-50 (%100) > *C. baytopae*-Y-50 (%100) > *C. byzantium*-Y-50 (%100) > *C. steriolepis*-Y-50 (%100) bitkilerinin diğer ekstraktlara kıyasla hidrojen peroksitin etkisini yüksek ölçüde inhibe ettikleri gözlenmiştir.
- Kromozom aberasyon verilerine bakıldığında, negatif kontrole yakın TA(G+P) değerleri vererek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi en fazla inhibe eden dozların *Cirsium balıkesirense*-100 mg/L > *Cirsium baytopae*-100 mg/L > *Cirsium balıkesirense*-50 mg/L olduğu bulunmuştur. *Cirsium byzantium*-100 mg/L dozu ve *Cirsium steriolepis*-50 ve 100 mg/L dozlarının negatif kontrol ile karşılaştırıldığında total aberasyon oranlarında anlamlı bir artışa sebep olarak genotoksik etki gösterdikleri bulunmuştur. *Cirsium balıkesirense* ve *Cirsium baytopae* bitkilerinin (50 ve 100 mg/L) negatif kontrole yakın total aberasyon oranları verdiği bulunmuştur ve genotoksik bir etki oluşturmadıkları gözlenmiştir.
- Kardeş kromatit değişimi verileri incelendiğinde, *Cirsium balıkesirense*-50 mg/L, *Cirsium baytopae*-100 mg/L, *Cirsium balıkesirense*-100 mg/L, *Cirsium baytopae*-50 mg/L ve *Cirsium byzantium*-50 mg/L dozlarının SCE/Hücre oranlarında negatif kontrole göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. *Cirsium byzantium* Steud (100 mg/L) ve *Cirsium steriolepis* Petrak (50 ve 100 mg/L) bitkileri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ise SCE/Hücre oranlarında anlamlı artışlara neden oldukları ve genotoksik etki oluşturdukları gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Lenfosit hücreleri üzerinde hidrojen peroksitin neden olduğu genotoksik hasarı inhibe etme oranları ise sırasıyla; *Cirsium balıkesirense*-50 mg/L (%100) > *Cirsium balıkesirense*-100 mg/L (%99.6) > *Cirsium baytopae*-100 mg/L (%96.3) > *Cirsium baytopae*-50 mg/L (%93.7) olarak belirlenmiştir.

- Bitkilerin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan % 70'lik metanol ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan dört bitkinin çiçek ve yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlarının *Escherichia coli* bakterisine karşı 7.95-11.65 mm arasında, *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı 7.01-10.61 mm arasında inhibisyon zonları oluşturduğu gözlenmiştir. Bitkilerin çiçek kısımlarından hazırlanan % 70'lik metanol ekstraktının yaprak kısımlarından hazırlanan metanol ekstraktlara oranla daha yüksek inhibisyon zonu oluşturduğu gözlenmiştir. *Escherichia coli* bakterisine karşı en geniş zon çapının oluşmasına *C. byzantinum*-Ç (11.65±3.98 mm) ekstraktının, *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı en geniş zon çapının oluşmasına ise *C.steriolepis*-Ç (10.61±1.25 mm) ekstraktının sebep olduğu bulunmuştur.

*Cirsium baytopae* P.H.Davis & Parris ve *Cirsium balıkesirense* Yıldız, Arabacı & Dirmenci bitkilerinin yaprak kısımlarından hazırlanmış metanol ekstraktlarının sitotoksik ve genotoksik bir etki göstermedikleri ve hidrojen peroksit kaynaklı genotoksik hasarları önemli derecede inhibe ettikleri gözlenmiştir. Elde edilen veriler ışığında, oksidatif stres kaynaklı hastalıkların tedavisinde bu bitkilerden ilaç etken maddeleri araştırılıp izole edilerek *in vivo* çalışmalara genişletilebileceği düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- [1] B. Sertaç, A. Emine, Y. Kültiğın, and Ç. Ali, “Antidiabetic potential and multi - biological activities of *Trachystemon orientalis* extracts,” *J. Food Meas. Charact.*, vol. 13, no. 4, pp. 2887–2893, 2019.
- [2] S. Oğuz, G. Z. Omurtag, F. Arıcıoğlu, and S. Şardaş, “Mutajenik Karsinojenik Etkinin Ames Testi İle Araştırılması,” vol. 3, no. 2, pp. 75–82, 2013.
- [3] Z. A. Şekeroğlu and V. Şekeroğlu, “Genetik Toksisite Testleri,” *Türk Bilim Araştırma Vakfı Derg.*, vol. 4, pp. 221–229, 2011.
- [4] Z. Amani, H. Gandomi, A. Akhondzadeh Basti, A. Derakhshandeh, and N. Noori, “Cytotoxicity, genotoxicity, and mutagenicity potential of ethanolic extract of *Heracleum persicum* Desf. ex Fischer,” *J. Food Saf.*, vol. 39, no. 3, 2019.
- [5] A. Jovanovic, P. Petrovic, V. Đordjevic, G. Zdunic, K. Savikin, and B. Bugarski, “Polyphenols extraction from plant sources,” *Lek. sirovine*, vol. 37, no. 37, pp. 45–49, 2017.
- [6] K. Özcan, “Antibacterial , antioxidant and enzyme inhibition activity capacities of *Doronicum macrolepis* ( FREYN & SINT ): An endemic plant from Turkey,” vol. 28, pp. 95–100, 2020.
- [7] F. Üstün Alkan, F. E. Esen Gürsel, A. Ateş, M. Özyürek, K. Güçlü, and M. Altun, “Protective effects of *Salvia officinalis* extract against cyclophosphamide-induced genotoxicity and oxidative stress in rats,” *Turkish J. Vet. Anim. Sci.*, vol. 36, no. 6, pp. 646–654, 2012.
- [8] N. Yıldırım Doğan, M. Korkmaz, and H. Bulut, “Tıbbi ve Aromatik Bitki Olarak Kullanılan *Tanacetum* sp. (Pire otu) Türlerinin Genetik Benzerliğinin Moleküler Yöntemler ile Belirlenmesi,” *Manas J. Agric. Vet. Life Sci.*, vol. 9, no. 1, pp. 22–29, 2019.
- [9] F. Abak and H. Akan, “The flora of Asteraceae family in Şanlıurfa/Turkey,” *Biol. Divers. Conserv.*, vol. 1, no. 7/1, pp. 68–78, 2014.
- [10] G. E. D. Tiley, “Biological Flora of the British Isles: *Cirsium arvense* (L.) Scop,” *J. Ecol.*, vol. 98, no. 4, pp. 938–983, 2010.
- [11] E. Sevindik and S. Selvi, “Polinatörlerin Bitkisi : *Cirsium* Türleri ( *Cirsium* ssp .),” *Uludağ Arıcılık Bülteni*, no. May, p. 25, 2013.
- [12] M. Kozyra and K. Głowniak, “Phenolic acids in extracts obtained from the flowering herbs of *Cirsium vulgare* (Savi) Ten. growing in Poland,” *Acta Soc. Bot. Pol.*, vol. 82, no. 4, pp. 325–329, 2013.
- [13] D. Deliorman Orhan, F. Ergun, E. Yeşilada, K. Tsuchiya, Y. Takaishi, and K. Kawazoe, “Antioxidant activity of two flavonol glycosides from *Cirsium hypoleucum* DC. through bioassay-guided fractionation,” *Turkish J. Pharm. Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–14, 2007.
- [14] I. I. Özyiğit *et al.*, “Some heavy metals and mineral nutrients of narrow endemic *cirsium byzantinum* steud., from istanbul, turkey: plant-soil interactions,” *Fresenius*



- Environ. Bull.*, vol. 27, pp. 668–674, 2018.
- [15] E. Yüksel, Y. Kiran, A. ŞahİN, B. Yildiz, and T. Arabaci, “Karyological studies of 10 *Cirsium* sect. *Epitrachys* ( Asteraceae ) species from Turkey,” *Turk. J. Botany*, pp. 1085–1092, 2013.
- [16] Y. Kiran, “Karyological Investigation of Sixteen *Cirsium* Mill. ( Asteraceae , Cardueae ) Taxa from Turkey,” vol. 83, no. 4, pp. 407–414, 2018.
- [17] B. Yildiz, T. Arabaci, and T. Dirmenci, “Two new species of *Cirsium* (Asteraceae) and notes on allies from Turkey,” *Turk. J. Botany*, vol. 37, no. 6, pp. 1045–1054, 2013.
- [18] E. Atmaca and A. Aksoy, “Oksidatif DNA Hasarı v e Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edi lmesi,” vol. 20, no. 2, pp. 79–83, 2009.
- [19] D. C. Çavdar, D. A. Sifil, and D. T. Çamsarı, “Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma,” *Türk Nefroloji Diyal. ve Transplant. Dergisi/Office J. Turkish Nephrol.*, vol. 3–4, no. Tablo 1, pp. 92–95, 1997.
- [20] J. E. Klaunig, L. M. Kamendulis, and B. A. Hocevar, “Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis,” *Toxicol. Pathol.*, vol. 38, no. 1, pp. 96–109, 2010.
- [21] O. Özcan, H. Erdal, G. Çakırca, and Z. Yönden, “Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA,” *J. Clin. Exp. Investig.*, vol. 6, no. 3, pp. 331–336, 2015.
- [22] H. Karabulut and M. Ş. Gülay, “Antioksidanlar,” *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.*, vol. 1, no. 1, pp. 65–65, 2016.
- [23] Ö. Ağırbaş, N. F. Kışalı, and K. Fatih, “Yoğun Egzersizle Oluşan Oksidaif Stres ve DNA Hasarı Üzerine Askorbik Asidin Etkisi,” vol. 13, no. 1, pp. 65–72, 2015.
- [24] F. B. Zoral and Ö. Turgay, “Çeşitli Gıda Atıklarının Toplam Fenolik Madde İçeriğinin, Antioksidan ve Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması,” *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Doğa Bilim. Derg.*, vol. 17, no. 2, p. 24, 2014.
- [25] K. S. Abdel lateif, I. A. Maghrabi, and H. A. Eldeab, “The Plant Natural Products: Their Antioxidants, Free Radical Scavengers, DNA Protection and Antimicrobial Activities,” *J. Bioprocess. Biotech.*, vol. 06, no. 09, 2016.
- [26] G. M. Benhusein, E. Mutch, S. Aburawi, and F. M. Williams, “Genotoxic effect induced by hydrogen peroxide in human hepatoma cells using comet assay,” *Libyan J. Med.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–6, 2010.
- [27] N. Ercan and U. R. Fidanci, “Oksidatif DNA Hasar Ürünleri ve Hastalıklar,” *Dicle Üniv Vet Fak Derg.*, vol. 2, no. 2, pp. 40–57, 2012.
- [28] T. Vural and E. Çelen, “Sıvı Dezenfektan Olarak Hidrojen Peroksit, Perasetik Asit ve Türevi Alet Dezenfektanlarının Kullanım İlkeleri. Kombinasyonlarının Kıyaslanması,” *4. Ulus. Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi*, pp. 200–206, 2005.
- [29] M. Reth, “Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation,” vol. 3, no. 12, 2002.

- [30] S. Durmazel, "Hidrojen Peroksit Tayini İçin Gümüş Nanopartikül Esaslı Sensör Geliştirilmesi," İstanbul Üniversitesi- Fen Bilimleri Enstitüsü, 2016.
- [31] C. Kasnak and R. Palamutoğlu, "Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri," *Turkish J. Agric. - Food Sci. Technol.*, vol. 3, no. 5, p. 226, 2015.
- [32] B. Aydemir and E. Karadağ Sarı, "Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile ilişkisi," *Kocatepe Vet. J.*, vol. 2, no. 2, pp. 56–60, 2009.
- [33] P. Kaur, A. Walia, S. Kumar, and S. Kaur, "Antigenotoxic Activity of Polyphenolic Rich Extracts from *Aegle marmelos* ( L .) Correa in Human Blood Lymphocytes and *E. coli* PQ 37," *Acad. Chem. Globe Publ.*, vol. 3, no. 1, pp. 68–75, 2009.
- [34] T. Sabudak *et al.*, "Investigation of some antibacterial and antioxidant properties of wild *Cirsium vulgare* from Turkey," *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 51, no. 3, pp. S363–S367, 2017.
- [35] S. B. Kedare and R. P. Singh, "Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay," *J. Food Sci. Technol.*, vol. 48, no. 4, pp. 412–422, 2011.
- [36] S. A. Seyhan, "DPPH Antioksidan Analizinin Yeniden Değerlendirilmesi," *Batman Univ. J. Life Sci.*, vol. 9, no. 2, pp. 125–135, 2019.
- [37] R. Re, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, and C. Rice-Evans, "Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radikal Cation Decolorization Assay," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 26, no. 9/10, pp. 1231–1237, 1999.
- [38] E. Büyüktuncel, "Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler," *Marmara Pharm. J.*, vol. 17, no. 2, pp. 93–103, 2013.
- [39] S. Albayrak, O. Sağdıç, A. Aksoy, and A. Kelimeler, "Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler The assays used for assessing antioxidant capacities of herbal products and foods," *Erciyes Üniversitesi Fen Bilim. Enstitüsü Derg.*, vol. 26, no. 4, pp. 401–409, 2010.
- [40] D. Anton, H. Burckel, E. Josset, and G. Noel, "Three-dimensional cell culture: A breakthrough in vivo," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 3, pp. 5517–5527, 2015.
- [41] T. Riss, R. Moravec, and A. Niles, "Cytotoxicity Testing: Measuring Viable Cells, Dead Cells, and Detecting Mechanism of Cell Death," in *Methods in molecular biology*, 2011, pp. 103–114.
- [42] L. J. McGaw, E. E. Elgorashi, and J. N. Eloff, *Cytotoxicity of African Medicinal Plants Against Normal Animal and Human Cells*. Elsevier Inc., 2014.
- [43] W. Li, J. Zhou, and Y. Xu, "Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices," *Biomed. Reports*, vol. 3, no. 5, pp. 617–620, 2015.
- [44] O. Tokur and A. Aksoy, "In Vitro Sitotoksitate Testleri," *Harran Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.*, vol. 6, no. 1, pp. 112–118, 2017.
- [45] K. T. Huang, Y. H. Chen, and A. M. Walker, "Inaccuracies in MTS assays: Major distorting effects of medium, serum albumin, and fatty acids," *Biotechniques*, vol. 37, no. 3, pp. 406–412, 2004.

- [46] S. A. Jassam, "Role of CD15 and CD15s in the Cellular Mechanisms of Cancer Cell Metastasis from Lung to the Brain," Mustansiriya University, 2016.
- [47] B. Yılmaz, "PMMA/Nanohidroksiapatit Nanokompozitlerinin Sitotoksik Etkilerinin ve Hemouyumluluğunun Araştırılması," Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2015.
- [48] P. Erkekoğlu and T. Baydar, "Güncel in vitro sitotoksisite testleri," *Hacettepe Univ. J. Fac. Pharm.*, vol. 41, no. 1, pp. 45–63, 2021.
- [49] A. Ökçesiz and Ü. Ündeğer Bucurgat, "Sitotoksisite çalışmalarında kök hücre," *Ankara Üniversitesi Eczac. Fakültesi Derg.*, vol. 41, no. 2, pp. 1–14, 2017.
- [50] M. Shokrzadeh and M. Modanloo, "An overview of the most common methods for assessing cell viability," *J. Res. Med. Dent. Sci.*, vol. 5, no. 2, p. 33, 2017.
- [51] H. Barabadi *et al.*, "A systematic review of the genotoxicity and antigenotoxicity of biologically synthesized metallic nanomaterials: Are green nanoparticles safe enough for clinical marketing?," *Med.*, vol. 55, no. 8, p. 439, 2019.
- [52] F. Yüzbaşıoğlu, Deniz, Avuoğlu Yılmaz, Ece, Ünal, "Antidepresan İlaçlar ve Genotoksisite," *Türk Bilim Araştırma Vakfı Derg.*, vol. 9, no. 1, pp. 17–28, 2016.
- [53] S. Şen, A. Beceren, and H. Aksoy, "The importance of genotoxicity tests in new drug development process," *J. Hum. Sci.*, vol. 15, no. 3, p. 1634, 2018.
- [54] P. Radhika and Y. Jyothi, "a Review on Genotoxicity, Its Molecular Mechanisms, Regulatory Testing in Drug Development Process," *Int. J. Pharmaceutical Sci. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 4054–4069, 2019.
- [55] R. Corvi and F. Madia, "In vitro genotoxicity testing—Can the performance be enhanced?," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 106, pp. 600–608, 2017.
- [56] S. M. Bryce, J. C. Bemis, S. L. Avlasevich, and S. D. Dertinger, "In vitro micronucleus assay scored by flow cytometry provides a comprehensive evaluation of cytogenetic damage and cytotoxicity," *Mutat. Res. - Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, vol. 630, no. 1–2, pp. 78–91, 2007.
- [57] M. Y. Sinitsky, "The Cytokinesis-Block Micronucleus Assay on Peripheral Blood Lymphocytes as a Prospective Biological Test-System to Estimate the Influence of Radon on the Human Organism: Recent Progress and Future Prospects," *Open J. Genet.*, vol. 04, no. 01, pp. 1–7, 2014.
- [58] C. Börçek Kasurka, "Geno-Sitotoksisite Çalışmalarına Sitom Yaklaşımı," *Eskişehir Tek. Üniversitesi Bilim ve Teknol. Derg. - C Yaşam Bilim. Ve Biyoteknoloji*, vol. 8, no. 2, pp. 261–269, 2019.
- [59] Z. Şekeroğlu, Vedat, Şekeroğlu-Atlı, "Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi," *Türk Hij. ve Deney. Biyol. Derg.*, vol. 68, no. 4, pp. 241–252, 2011.
- [60] M. Ishidate, K. F. Miura, and T. Sofuni, "Chromosome aberration assays in genetic toxicology testing in vitro," *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 404, no. 1–2, pp. 167–172, 1998.
- [61] D. Yüzbaşıoğlu, N. Zengin, and F. Ünal, "Gıda Koruyucuları ve Genotoksisite Testleri," *Gıda*, vol. 39, no. 3, pp. 179–186, 2014.

- [62] S. Khandekar, A. Dive, and P. Munde, "Chromosomal abnormalities -A review," *Cent. India J. Dent. Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 35–40, 2013.
- [63] A. Akyıl, Dilek, Özkara, "Bitkilerde Genotoksisite Çalışmalarında Kullanılan Parametreler ve Uygulanan Test Sistemleri," *EÜFBED - Fen Bilim. Enstitüsü Derg.*, vol. 8, pp. 223–247, 2015.
- [64] D. M. Wilson and L. H. Thompson, "Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange," *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 616, no. 1–2, pp. 11–23, 2007.
- [65] N. Balıkcı, "Hypericum Olympicum L. ve Hypericum Adenotrichum SPACH. Türlerinin Genotoksik/Antigenotoksik Etkilerinin Kısa Süreli in vitro Test Yöntemleri ile Araştırılması," Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2013.
- [66] A. Salawu, K. Wright, A. Al-Kathiri, L. Wyld, M. Reed, and K. Sisley, "Sister Chromatid Exchange and Genomic Instability in Soft Tissue Sarcomas: Potential Implications for Response to DNA-Damaging Treatments," *Hindawi Sarcoma*, vol. 2018, p. 8, 2018.
- [67] S. Zorofchian Moghadamtousi, H. Abdul Kadir, P. Hassandarvish, H. Tajik, S. Abubakar, and K. Zandi, "A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, p. 12, 2014.
- [68] N. Jubair, M. Rajagopal, S. Chinnappan, N. B. Abdullah, and A. Fatima, "Review on the Antibacterial Mechanism of Plant-Derived Compounds against Multidrug-Resistant Bacteria (MDR)," *Evidence-based Complement. Altern. Med.*, vol. 2021, p. 30, 2021.
- [69] İ. Yücel Şengün and B. Öztürk, "Bitkisel Kaynaklı Bazı Doğal Antimikrobiyaller," *ANADOLU Univ. J. Sci. Technol. -C Life Sci. Biotechnol.*, vol. 7, no. 2, pp. 256–276, 2018.
- [70] B. Khameneh, M. Iranshahy, V. Soheili, B. Sedigheh, and F. Bazzaz, "Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint," *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, vol. 8, no. 118, pp. 1–28, 2019.
- [71] F. Chassagne *et al.*, "A Systematic Review of Plants With Antibacterial Activities: A Taxonomic and Phylogenetic Perspective," *Front. Pharmacol.*, vol. 11, no. January, pp. 1–29, 2021.
- [72] S. O. Sener *et al.*, "Investigation of therapeutic potential of three endemic Cirsium species for global health problem obesity," *South African J. Bot.*, vol. 141, pp. 243–254, 2021.
- [73] M. R. Loizzo, G. A. Statti, R. Tundis, F. Conforti, S. Ando', and F. Menichini, "Antimicrobial activity and cytotoxicity of Cirsium tenoreanum," *Fitoterapia*, vol. 75, no. 6, pp. 577–580, 2004.
- [74] M. H. Borawska *et al.*, "Enhancement of antibacterial effects of extracts from Cirsium species using sodium picolinate and estimation of their toxicity," *Nat. Prod. Res.*, vol. 24, no. 6, pp. 554–561, 2010.
- [75] P. C. LIN *et al.*, "Taraxastane-type triterpenoids from the medicinal and edible plant Cirsium setosum," *Chin. J. Nat. Med.*, vol. 17, no. 1, pp. 22–26, 2019.

- [76] E. S. Franco *et al.*, “Evaluation of the acute toxicity, cytotoxicity, and genotoxicity of chresta martii (Asteraceae),” *J. Toxicol. Environ. Heal. - Part A Curr. Issues*, vol. 78, no. 17, pp. 1083–1093, 2015.
- [77] R. Cariño-Cortés *et al.*, “Antinociceptive, genotoxic and histopathological study of Heliopsis longipes S.F. Blake in mice,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 130, no. 2, pp. 216–221, 2010.
- [78] A. D. *et al.*, “In vitro and in vivo genotoxicity assessment of total alkaloids of Ageratum conyzoides L. leaves (asteraceae) by alkaline comet assay,” *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 6, no. 7, pp. 2748–2754, 2015.
- [79] M. C. Sabini *et al.*, “Evaluation of the cytotoxicity, genotoxicity and apoptotic induction of an aqueous extract of Achyrocline satureioides (Lam.) DC,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 60, pp. 463–470, 2013.
- [80] N. Saeed, M. R. Khan, and M. Shabbir, “Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts Torilis leptophylla L,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 12, 2012.
- [81] E. Dirican, H. Turkez, and B. Toğar, “Modulatory effects of Thymbra spicata L. different extracts against the mercury induced genotoxicity in human lymphocytes in vitro,” *Cytotechnology*, vol. 64, no. 2, pp. 181–186, 2012.
- [82] R. Malviya, V. Bansal, and P. Sharma, “High performance liquid chromatography: A short review,” *J. Glob. Pharma Technol.*, vol. 2, no. 5, pp. 22–26, 2010.
- [83] U. Griškevičienė *et al.*, “Cirsium vulgare leaves: isolation and identification of phenolic compounds,” *Chemija*, vol. 32, no. 3–4, pp. 92–99, 2021.
- [84] R. Bruni *et al.*, “Tocopherol, fatty acids and sterol distributions in wild Ecuadorian Theobroma subincanum (Sterculiaceae) seeds,” *Food Chem.*, vol. 77, no. 3, pp. 337–341, 2002.
- [85] S. Dogan, M. E. Diken, and M. Dogan, “Antioxidant, phenolic and protein contents of some medicinal plants,” *J. Med. Plants Res.*, vol. 4, no. 23, pp. 2566–2573, 2010.
- [86] G. Yıldız, C. Aktürk, M. Özerkan, and Ö. Yılmaz, “Linum arboreum L. (Linaceae) Türünün Antioksidan İçeriği ve Serbest Radikal Süpürücü Aktivitesi,” *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Derg.*, vol. 22, pp. 16–23, Feb. 2020.
- [87] B. Yılmaz, S. Doğan, and S. Çelikler Kasimoğullari, “Hemocompatibility, cytotoxicity, and genotoxicity of poly(methylmethacrylate)/nanohydroxyapatite nanocomposites synthesized by melt blending method,” *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, vol. 67, no. 6, pp. 351–360, 2018.
- [88] S. Kariya, N. Takahashi, M. Hirano, and S. Ueno, “Humanin improves impaired metabolic activity and prolongs survival of serum-deprived human lymphocytes,” *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 254, no. 1–2, pp. 83–89, 2003.
- [89] B. Yılmaz, E. T. Irmak, Y. Turhan, S. Doğan, M. Doğan, and O. Turhan, “Synthesis, Characterization and Biological Properties of Intercalated Kaolinite Nanoclays: Intercalation and Biocompatibility,” *Adv. Mater. Sci.*, vol. 19, no. 1, pp. 83–99, 2019.

- [90] P. Francielli De Oliveira, I. M. D. S. Lima, M. D. A. B. Monteiro Neto, J. K. Bastos, A. A. Da Silva Filho, and D. C. Tavares, "Evaluation of genotoxicity and antigenotoxicity of artepillin c in V79 cells by the comet and micronucleus assays," *Nutr. Cancer*, vol. 65, no. 7, pp. 1098–1103, 2013.
- [91] S. Celikler, O. Vatan, G. Yildiz, and R. Bilaloglu, "Evaluation of anti-oxidative, genotoxic and antigenotoxic potency of *Codium tomentosum* Stackhouse ethanolic extract in human lymphocytes in vitro," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 47, no. 4, pp. 796–801, 2009.
- [92] F. Ari, E. Ulukaya, S. Oran, S. Celikler, S. Ozturk, and M. Z. Ozel, "Promising anticancer activity of a lichen, *Parmelia sulcata* Taylor, against breast cancer cell lines and genotoxic effect on human lymphocytes," *Cytotechnology*, vol. 67, no. 3, pp. 531–543, 2015.
- [93] N. Aydemir, S. Çelikler, and R. Bilaloğlu, "In vitro genotoxic effects of the anticancer drug gemcitabine in human lymphocytes," *Mutat. Res. - Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, vol. 582, no. 1–2, pp. 35–41, 2005.
- [94] S. Çelikler Kasimoğullari *et al.*, "Genotoxic, cytotoxic, and apoptotic effects of crude extract of *Usnea filipendula* Stirt. in vitro," *Turkish J. Biol.*, vol. 38, no. 6, pp. 940–947, 2014.
- [95] S. Celikler, G. Yildiz, O. Vatan, and R. Bilaloglu, "In vitro antigenotoxicity of *Ulva rigida* C. Agardh (Chlorophyceae) extract against induction of chromosome aberration, sister chromatid exchange and micronuclei by mutagenic agent MMC," *Biomed. Environ. Sci.*, vol. 21, no. 6, pp. 492–498, 2008.
- [96] M. Sarimahmut *et al.*, "Evaluation of genotoxic and apoptotic potential of *Hypericum adenotrichum* Spach. in vitro," *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 74, pp. 137–146, 2016.
- [97] M. R. Zaidan, A. Noor Rain, A. R. Badrul, A. Adlin, A. Norazah, and I. Zakiah, "In vitro screening of five local medicinal plants for antibacterial activity using disc diffusion method.," *Trop. Biomed.*, vol. 22, no. 2, pp. 165–170, 2005.
- [98] A. Basile *et al.*, "Antibacterial and antioxidant activities in *Sideritis italica* ( Miller ) Greuter et Burdet essential oils," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 107, pp. 240–248, 2006.
- [99] D. L. Ambriz-Pérez, N. Leyva-López, E. P. Gutierrez-Grijalva, and J. B. Heredia, "Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review," *Cogent Food Agric.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–14, 2016.
- [100] H. Kumar, N. Choudhary, N. Varsha, S. Kumar, and R. Seth, "Phenolic compounds and their health benefits: A review," *J. Food Res. Technol.*, no. 2, pp. 46–59, 2014.
- [101] E. J. Llorent-Martínez *et al.*, "Impact of different extraction solvents and techniques on the biological activities of *Cirsium yildizianum* (Asteraceae: Cynareae)," *Ind. Crops Prod.*, vol. 144, no. August 2019, p. 112033, 2020.
- [102] E. Nalewajko-Sieliwoniuk, J. Malejko, P. Twarowska, M. Timoszuk, and J. Nazaruk, "Postcolumn determination of polyphenolic antioxidants in *Cirsium vulgare* (Savi) Ten. extracts," *J. Sep. Sci.*, vol. 40, no. 19, pp. 3830–3838, 2017.
- [103] C. Abbet, I. Slacanin, E. Corradi, M. De Mieri, M. Hamburger, and O. Potterat, "Comprehensive analysis of *Cirsium spinosissimum* Scop., a wild alpine food

- plant,” *Food Chem.*, vol. 160, no. 551, pp. 165–170, 2014.
- [104] E. Kasterova, L. Zibareva, and A. Revushkin, “Secondary metabolites of some Siberian species of plants tribe Cynareae (Asteraceae),” *South African J. Bot.*, vol. 125, no. October, pp. 24–29, 2019.
- [105] A. S. Yalçın, A. M. Yılmaz, E. M. Altundağ, and S. Koçtürk, “Anti-cancer effects of curcumin, quercetin and tea catechins,” *Marmara Pharm. J.*, vol. 21, no. 1, pp. 19–29, 2017.
- [106] D. G. Mostafa, E. F. Khaleel, R. M. Badi, G. A. Abdel-Aleem, and H. M. Abdeen, “Rutin hydrate inhibits apoptosis in the brains of cadmium chloride-treated rats via preserving the mitochondrial integrity and inhibiting endoplasmic reticulum stress,” *Neurol. Res.*, vol. 41, no. 7, pp. 594–608, 2019.
- [107] L. B. de Paiva, R. Goldbeck, W. D. dos Santos, and F. M. Squina, “Ferulic acid and derivatives: Molecules with potential application in the pharmaceutical field,” *Brazilian J. Pharm. Sci.*, vol. 49, no. 3, pp. 395–411, 2013.
- [108] E. Barone, V. Calabrese, and C. Mancuso, “Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for age-related diseases,” *Biogerontology*, vol. 10, no. 2, pp. 97–108, 2009.
- [109] X. Yao, S. Jiao, M. Qin, W. Hu, B. Yi, and D. Liu, “Vanillic Acid Alleviates Acute Myocardial Hypoxia/Reoxygenation Injury by Inhibiting Oxidative Stress,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, no. 1, p. 12, 2020.
- [110] M. C. Kim *et al.*, “Vanillic acid inhibits inflammatory mediators by suppressing NF- $\kappa$ B in lipopolysaccharide-stimulated mouse peritoneal macrophages,” *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, vol. 33, no. 3, pp. 525–532, 2011.
- [111] H. Cha, S. Lee, J. H. Lee, and J. W. Park, “Protective effects of p-coumaric acid against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 121, no. December 2017, pp. 131–139, 2018.
- [112] T. Sabudak, D. Gulen, H. H. Hulya Orak, M. Ozer, H. Caliskan, and E. Cabi, “Free radical scavenging capacity and antibacterial activity of wild *Cirsium creticum* from Turkey,” *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 51, no. 3, pp. S359–S362, 2017.
- [113] M. S. Jung *et al.*, “Protective Activity Against Oxidative Stress of Plants,” *Off. J. Korean Soc. Toxicol.*, vol. 21, no. 4, pp. 279–284, 2005.
- [114] Z. W. Zhao, H. C. Chang, H. Ching, J. C. Lien, H. C. Huang, and C. R. Wu, “Antioxidant effects and phytochemical properties of seven Taiwanese *cirsium* species extracts,” *Molecules*, vol. 26, no. 13, 2021.
- [115] J. Yin, S. Heo, and M. Wang, “Antioxidant and antidiabetic activities of extracts from *Cirsium japonicum* roots,” *Nutr. Res. Pract.*, vol. 2, no. 4, pp. 247–251, 2008.
- [116] D. M. Jeong, H. A. Jung, and J. S. Choi, “Comparative antioxidant activity and HPLC profiles of some selected Korean thistles,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 31, no. 1, pp. 28–33, 2008.
- [117] C. Proestos, K. Lytoudi, O. K. Mavromelanidou, P. Zoumpoulakis, and V. J. Sinanoglou, “Antioxidant capacity of selected plant extracts and their essential oils,” *Antioxidants*, vol. 2, no. 1, pp. 11–22, 2013.

- [118] P. Sowa, D. Marcinčáková, M. Mílek, E. Sidor, J. Legáth, and M. Dzugaň, "Analysis of cytotoxicity of selected asteraceae plant extracts in real time, their antioxidant properties and polyphenolic profile," *Molecules*, vol. 25, no. 23, pp. 1–14, 2020.
- [119] Ö. Gökteş and B. Gıdık, "Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanım Alanları," *Bayburt Üniversitesi Fen Bilim. Derg.*, vol. 2, no. 1, pp. 145–151, 2019.
- [120] G. C. Yen and C. L. Hsieh, "Inhibitory effect of *Eucommia ulmoides* Oliv. on oxidative DNA damage in lymphocytes induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>," *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, vol. 23, pp. 23–34, 2003.
- [121] A. M. Gardner *et al.*, "Apoptotic vs. nonapoptotic cytotoxicity induced by hydrogen peroxide," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 22, no. 1–2, pp. 73–83, 1997.
- [122] Q. Ma, J. G. Jiang, X. Yuan, K. Qiu, and W. Zhu, "Comparative antitumor and anti-inflammatory effects of flavonoids, saponins, polysaccharides, essential oil, coumarin and alkaloids from *Cirsium japonicum* DC," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 125, no. January, pp. 422–429, 2019.
- [123] D. Lee *et al.*, "Protective effect of cirsimaritin against streptozotocin-induced apoptosis in pancreatic beta cells," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 69, no. 7, pp. 875–883, 2017.
- [124] B. R. Kim *et al.*, "Silibinin inhibits the production of pro-inflammatory cytokines through inhibition of NF- $\kappa$ B signaling pathway in HMC-1 human mast cells," *Inflamm. Res.*, vol. 62, no. 11, pp. 941–950, 2013.
- [125] B. Csupor-Löffler *et al.*, "Antiproliferative Activity of Hungarian Asteraceae Species against Human Cancer Cell Lines. Part II," *Phyther. Res.*, vol. 23, no. 4, pp. 1109–1115, 2009.
- [126] A. Grigore *et al.*, "Biomedical application of a herbal product based on two asteraceae species," *Appl. Sci.*, vol. 10, no. 18, 2020.
- [127] V. G. Almeida *et al.*, "Inhibitory effect of the *Pseudobrickellia brasiliensis* (Spreng) R.M. King & H. Rob. aqueous extract on human lymphocyte proliferation and IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  production in vitro," *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 50, no. 8, pp. 1–8, 2017.
- [128] J. J. Cho *et al.*, "Crude aqueous extracts of *Pluchea indica* (L.) Less. inhibit proliferation and migration of cancer cells through induction of p53-dependent cell death," *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 12, no. 265, 2012.
- [129] F. Mohsenzadeh, A. Chehregani, and H. Amiri, "Chemical composition, antibacterial activity and cytotoxicity of essential oils of *Tanacetum parthenium* in different developmental stages," *Pharm. Biol.*, vol. 49, no. 9, pp. 920–926, 2011.
- [130] F. Mahomoodally, A. Mesaik, I. M. Choudhary, A. H. Subratty, and A. Gurib-Fakim, "In vitro modulation of oxidative burst via release of reactive oxygen species from immune cells by extracts of selected tropical medicinal herbs and food plants," *Asian Pac. J. Trop. Med.*, vol. 5, no. 6, pp. 440–447, 2012.
- [131] L. Cariddi *et al.*, "Apoptosis and mutagenicity induction by a characterized aqueous extract of *Baccharis articulata* (Lam.) Pers. (Asteraceae) on normal cells," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 50, no. 2, pp. 155–161, 2012.



- [132] G. Sponchiado *et al.*, “Quantitative genotoxicity assays for analysis of medicinal plants: A systematic review,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 178, pp. 289–296, 2016.
- [133] E. H. Eroğlu, E. Hamzaoğlu, A. Aksoy, Ü. Budak, and Y. Özkul, “In vitro genotoxic effects of four *Helichrysum* species in human lymphocytes cultures,” *Biol. Res.*, vol. 43, no. 2, pp. 177–182, 2010.
- [134] H. E. Eroğlu, E. Hamzaoğlu, A. Aksoy, Ü. Budak, and S. Albayrak, “Cytogenetic effects of *Helichrysum arenarium* in human lymphocytes cultures,” *Turkish J. Biol.*, vol. 34, no. 3, pp. 253–259, 2010.
- [135] E. H. Erhan, E. Hamzaoğlu, A. Aksoy, and Ü. Budak, “The Genotoxic and Antimitotic Properties of *Helichrysum plicatum* Herbal Teas Widely Consumed in Turkey,” *Caryologia*, vol. 63, no. 4, pp. 376–381, 2010.
- [136] P. F. Oliveira, M. A. B. M. Neto, L. F. Leandro, J. K. Bastos, A. A. da Silva Filho, and D. C. Tavares, “In vivo antigenotoxicity of baccharin, an important constituent of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae),” *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 109, no. 1, pp. 35–41, 2011.
- [137] S. M. Sousa and L. F. Viccini, “Cytotoxic and genotoxic activity of *Achillea millefolium* aqueous extracts,” *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 21, no. 1, pp. 98–104, 2011.
- [138] S. M. Shim, E. Bae, and G. H. Kim, “Single-dose oral acute toxicity and mutagenic effects of methanol extracts of *Cirsium japonicum*,” *J. Food Biochem.*, vol. 35, no. 3, pp. 845–858, 2011.
- [139] C. C. Munari, F. A. Resende, J. M. Alves, J. P. B. De Sousa, J. K. Bastos, and D. C. Tavares, “Mutagenicity and antimutagenicity of *Baccharis dracunculifolia* extract in chromosomal aberration assays in Chinese hamster ovary cells,” *Planta Med.*, vol. 74, no. 11, pp. 1363–1367, 2008.
- [140] J. C. Chukwujekwu and J. Van Staden, “Cytotoxic and genotoxic effects of water extract of *Distephanus angulifolius* on *Allium cepa* Linn,” *South African J. Bot.*, vol. 92, no. 1, pp. 147–150, 2014.
- [141] M. Topashka-Ancheva, R. Taskova, N. Handjieva, B. Mikhova, and H. Duddeck, “Clastogenic Effect of *Carthamus lanatus* L. (Asteraceae),” *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. C J. Biosci.*, vol. 58, no. 11–12, pp. 833–836, 2003.
- [142] Ö. Tuna-Gülören, F. Korkmaz, M. Erdir, and E. Ataşlar, “Cytotoxic and genotoxic effects of methanol extracts of vegetative parts of some *Gypsophila* L. Species using *allium cepa* assay,” *Caryologia*, vol. 74, no. 2, pp. 141–148, 2021.
- [143] C. K. Kang, D. S. Hah, C. H. Kim, E. Kim, and J. S. Kim, “Evaluation of the genotoxicity of extracts of *Houttuynia cordata* Thunb.,” *Am. J. Chin. Med.*, vol. 40, no. 5, pp. 1019–1032, 2012.
- [144] A. Hernández-Ceruelos, E. Madrigal-Santillán, J. A. Morales-González, G. Chamorro-Cevallos, M. Cassani-Galindo, and E. Madrigal-Bujaidar, “Antigenotoxic effect of *Chamomilla recutita* (L.) rauschert essential oil in mouse spermatogonial cells, and determination of its antioxidant capacity in Vitro,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 11, no. 10, pp. 3793–3802, 2010.
- [145] A. Rojas de Arias *et al.*, “Mutagenicity, insecticidal and trypanocidal activity of

- some Paraguayan Asteraceae,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 45, no. 1, pp. 35–41, 1995.
- [146] P. R. Venskutonis *et al.*, “A preliminary assessment of singlet oxygen scavenging, cytotoxic and genotoxic properties of *Geranium macrorrhizum* extracts,” *Acta Biochim. Pol.*, vol. 57, no. 2, pp. 157–163, 2010.
- [147] F. Rahmouni, M. Saoudi, N. Amri, A. El-feki, and R. Badraoui, “Protective effect of *Teucrium polium* on carbon tetrachloride induced genotoxicity and oxidative stress in rats,” *Arch. Physiol. Biochem.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–9, 2017.
- [148] J. B. L. Tan and Y. Y. Lim, “Critical analysis of current methods for assessing the in vitro antioxidant and antibacterial activity of plant extracts,” *Food Chem.*, vol. 172, pp. 814–822, 2015.
- [149] M. Bibiso, M. Anza, and B. Alemayehu, “Antibacterial and antioxidant activity of *cirsium englerianum* (Asteraceae), an endemic plant to ethiopia,” *Res. J. Pharmacogn.*, vol. 8, no. 3, pp. 5–12, 2021.
- [150] A. Karasak, D. A.Şükrü, N. Tokatlı Demirok, and E. Cabi, “Antioxidant , antimicrobial activities and total flavonoid contents of *Cirsium bulgaricu* m DC . leaf extracts,” *Marmara Pharm. J.*, vol. 19, no. 7, pp. 43–51, 2015.
- [151] K. Amjad *et al.*, “In vitro potential antimicrobial activities of medicinal plants, *Cirsium arvense* and *Cirsium japonicum*,” *African J. Plant Sci.*, vol. 8, no. 2, pp. 84–91, 2014.

# **EKLER**

## EKLER

### EK A: Etik Kurul Kararı

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Bazı Endemik Cirsium Türlerinin Hidrojen Preoksit(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) İle İndüklenmiş Olan İnsan Lenfosit Hücrelerindeki Sitotoksik ve Genotoksik Etkilerinin Giderilmesindeki Potansiyelinin Araştırılması"	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	266 612 14 61-6707
	FAKS	
	E-POSTA	etik.bautip@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Serap DOĞAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	BALIKESİR			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı'nın  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat EREL  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Şekil A.1: Etik kurul Kararı'nın 1. Sayfası.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Bazı Endemik Cirsium Türlerinin Hidrojen Preoksit(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) İle İndüklenmiş Olan İnsan Lenfosit Hücrelerindeki Sitotoksik ve Genotoksik Etkilerinin Giderilmesindeki Potansiyelinin Araştırılması"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/195	Tarih: 04.12.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji Ad	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Eyüp AVCI	Kardiyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı AD	Balikesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balikesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Şekil A.2: Etik Kurul Kararı'nın 2. Sayfası.

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Hamza Bayhan

Doğum tarihi ve yeri : 10.03.1997 / İstanbul-Eminönü

e-posta : hamza.byhn41@gmail.com

## Öğrenim Bilgileri

Derece	Okul/Program	Yıl
Y. Lisans	Balıkesir Üniversitesi/Moleküler Biyoloji ve Genetik	2019-2022
Lisans	Balıkesir Üniversitesi/ Moleküler Biyoloji ve Genetik	2015-2019
Lise	Giresun Dereli Anadolu Lisesi	2011-2015