T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

MEME KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNDE SİTOTOKSİK ETKİLİ DOĞAL VE SENTETİK BİLEŞİKLER: BİR VERİ TABANI TASARIMI

Zeynep OKTAY

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. E. Ş. Nazlı ARDA

II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Çiğdem SELÇUKCAN EROL

Haziran, 2023

İSTANBUL

Bu çalışma, 23.06.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Moleküler Biyoloji ve Genetik Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. E. Ş. Nazlı ARDA (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Doç. Dr. Zelal ADIGÜZEL
Koç Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Betül KARADEMİR YILMAZ
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Murat PEKMEZ
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

İntihal Programı Beyanı

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Proje Destekleri

Yoktur.

Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri

Oktay, Z., Selçukcan-Erol, Ç., Arda, N., 2022, A relational database design for the compounds cytotoxically active on breast cancer cells, *Sakarya University Journal of Computer and Information Sciences*, 5(2), 225-232.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince sonsuz bilgi ve tecrübesiyle, engin anlayışı, şefkati ve her daim insan odaklı yaklaşımıyla, eğitimime ve kişisel hayatıma kıymetli değerler kazandıran, her açıdan ufkumu genişleten ve kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Nazlı ARDA'ya sonsuz minnet, teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin en kritik aşamalarında değerli fikir ve yönlendirmeleriyle çalışmama çok değerli katkılar sunan II. Danışmanım Doç. Dr. Çiğdem SELÇUKCAN EROL hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Tezim süresince değerli bilgi, tecrübe ve yönlendirmelerinden faydalandığım, tez izleme komitemin kıymetli üyeleri Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR, Prof. Dr. A. Süha YALÇIN, Doç. Dr. Zelal ADIGÜZEL hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Değerli fikir, bilgi ve görüşleriyle çalışmama katkıda bulunan Doç. Dr. Murat PEKMEZ, Prof. Dr. Ceyda AÇILAN AYHAN ve Prof. Dr. Betül KARADEMİR YILMAZ hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmam süresince çalışma konumla ilgili değerli fikir ve tecrübelerini aktaran Doç. Dr. Emre AKADAL hocama teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nün tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam boyunca dostluk ve desteğini hep hissettiğim bölüm arkadaşlarım Özgül ÖZER, Aslıhan ŞENGELEN, Yunus AKSÜT'e ve Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'ndeki diğer tüm arkadaşlarıma teşekkür eder;

Beni büyük emeklerle ve sabırla yetiştiren, çocukluk yaşlarımdan itibaren bana araştırmayı ve öğrenmeyi sevdiren, eğitim hayatım boyunca beni her anlamda destekleyen ve daima yanımda olan kıymetli ANNEME en içten minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2023 Zeynep OKTAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
TABLO LİSTESİ ..... **ix**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **x**
ÖZET ..... **xii**
SUMMARY ..... **xiv**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **2**
2.1. MEME KANSERİ 2
2.1.1. Meme Kanseri Risk Faktörleri 3
2.1.2. Meme Kanseri Tiplerinin Sınıflandırılması 5
2.1.3. Meme Kanseri Hücre Hatları 6
2.1.4. Meme Kanserinde Östrojen ve Progesteron Reseptörlerinin Rolü 7
2.1.5. Meme Kanserinde HER2'nin Rolü 9
2.1.6. Meme Kanserinde NF-κB'nin Rolü 11
2.1.7. Meme Kanserinde PI3K/Akt/mTOR Sinyal Yolağının Rolü 12
2.1.8. Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 14
2.2. ANTİKANSER ÖZELLİKLİ DOĞAL BİLEŞİKLER 17
2.2.1. Flavonoidler 17
2.2.2. Terpenler 19
2.2.3. Stilbenler 21
2.2.4. Kannabinoidler 23
2.2.5. Alkaloidler 25
2.2.6. D Vitamini 26
2.3. ANTİKANSER ÖZELLİKLİ DOĞAL BİLEŞİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI 27
2.3.1. Flavonoidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları 27

2.3.2. Terpenoidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları 32
2.3.3. Stilbenlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları 33
2.3.4. Kannabinoidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları 35
2.3.5. Alkaloidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları 37
2.3.6. D Vitamininin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları 37
2.4. VERİ VE VERİ TABANI YÖNETİM SİSTEMLERİ 39
2.4.1. Verinin Tanımı ve Veri Tipleri 39
2.4.2. Veri Tabanı Yönetim Sistemleri 40
2.4.3. İlişkisel Veri Tabanlarında Birincil ve İkincil Anahtarlar 41
2.4.4. Yaşam Bilimleri Alanlarında İlişkisel Veri Tabanı Temelli Çalışmalar 41
3. MALZEME VE YÖNTEM 43
3.1. LİTERATÜR TARAMASI VE VERİ TABANINA DAHİL EDİLEN ÇALIŞMALARIN SEÇİLMESİ 43
3.2. VERİ TABANININ TASARIMI 49
3.2.1. Veri Tabanı Tablolarının Oluşturulması 49
3.2.2. Tablolar Arasında İlişki Kurulması 56
3.3. SQL SORGULARI VE VERİ TABANININ İŞLERLİĞİNİN TEST EDİLMESİ 58
4. BULGULAR 60
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 65
KAYNAKLAR 69
ÖZGEÇMİŞ 87

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Tüm kanser tiplerinde 2020 yılına ait yeni vaka oranları (Global Cancer Observatory: Cancer Today, 2020). 2

Şekil 2.2: Genomik veya genomik olmayan sinyal yolakları üzerinden ERα aktivitesi (Clusan ve diğ., 2012). 8

Şekil 2.3: Meme lüminal epitel hücrelerindeki PR/RANKL sinyal mekanizması (Li ve diğ., 2022). 9

Şekil 2.4: HER2 aktivasyonu ve indüklediği aşağı akım sinyal yolakları (Arteaga ve diğ., 2011). 10

Şekil 2.5: NF-κB'nin aktivasyon mekanizması (Wu ve Kral, 2005). 11

Şekil 2.6: Meme kanserinde NF-κB tarafından düzenlenen genler (Nakshatri ve Goulet, 2002). 12

Şekil 2.7: PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı (Miricescu ve diğ., 2021). 13

Şekil 2.8: Flavonoidler ve kimyasal yapıları (Kopustinskiene ve diğ., 2020). 17

Şekil 2.9: Flavonoidlerin kimyasal yapıları arasındaki farklılıklar (Abotaleb ve diğ., 2019). 18

Şekil 2.10: Terpenler ve içerdikleri izopren birimi sayıları (Perveen, 2018). 20

Şekil 2.11: Resveratrolün kimyasal yapısı. 22

Şekil 2.12: Pterostilbenin kimyasal yapısı. 23

Şekil 2.13: Kannabinoidlerin kimyasal yapıları (Tomko ve diğ., 2020). 24

Şekil 2.14: Bazı alkaloidlerin kimyasal yapıları. 25

Şekil 2.15: D vitamininin sentezlenme süreci. 26

Şekil 2.16: Kersetinin kimyasal yapısı. 28

Şekil 2.17: Hesperetin ve hesperidinin kimyasal yapıları. 29

Şekil 2.18: Apigeninin kimyasal yapısı. 30

Şekil 2.19: Genisteinin kimyasal yapısı. 31

Şekil 2.20: Kurkuminin kimyasal yapısı. 31

Şekil 2.21: Resveratrolün epigenetik yoldan tümör supresör genlere etkisi (Farhan ve diğ., 2019). 34

Şekil 2.22: Kannabinoidlerin meme kanserinde CB-R-aracılı antitümör aktivitesi (Kisková ve diğ., 2019). 36

Şekil 2.23: Bir veri tabanı yönetim sisteminin genel yapısı. 40

Şekil 2.24: İki tablo arasında anahtarlar kullanılarak ilişki kurulması. 41

Şekil 3.1: Veri tabanının "publications" tablosunda yer alan yayın künyesi kayıtları. 50

Şekil 3.2: Veri tabanında yer alan meme kanseri hücre hatları. 51

Şekil 3.3: Veri tabanının "compounds" tablosunda yer alan bileşik kayıtları. 52

Şekil 3.4: Veri tabanının "treatments" tablosundaki veri kayıtları. 53

Şekil 3.5: Veri tabanının "cytotoxicity" tablosunda yer alan veri kayıtları. 54

Şekil 3.6: Veri tabanının "cytotoxicity test method" tablosunda yer alan veri kayıtları. 55

Şekil 3.7: Tablolar arası ilişkilerin kurulma aşamaları. 56

Şekil 3.8: Veri tabanındaki ilişkilerin genel görünümü. 57

Şekil 3.9: Farklı meme kanseri hücre hatları için SQL sorgu komutu. 58

Şekil 3.10: MCF-7 hücrelerinin kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu komutu. 58

Şekil 3.11: Kersetinin kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu komutu. 58

Şekil 3.12: Resveratrolün kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu komutu. 59

Şekil 3.13: Resveratrol analizlerinin ve sitotoksisite sonuçlarının sorgusu. 59

Şekil 4.1: Veri tabanında yer alan farklı hücre hatları için SQL sorgu sonucu. 60

Şekil 4.2: MCF-7 hücre hattının kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu sonucu. 61

Şekil 4.3: Kersetinin kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu sonucu. 62

Şekil 4.4: Resveratrolün kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu sonucu. 63

Şekil 4.5. Resveratrol uygulamaları ve sitotoksisite değerleri sorgu sonucu. 63

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Risk faktörleri ve meme kanseri üzerindeki etkileri (Momenimovahe ve Salehiniya, 2022). 3

Tablo 2.2: Meme kanseri alt tipleri ve immünohistokimyasal fenotipleri (Clusan ve diğ., 2021; Tsang ve Tse, 2020). 5

Tablo 2.3: Meme kanseri hücre hatları ve ER/PR/HER2 karakteristikleri (Dai ve diğ., 2017)..... 6

Tablo 2.4: Meme kanserinde PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağındaki mutasyonlar (Chia ve diğ., 2015). 14

Tablo 2.5: Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar. 15

Tablo 2.6: Başlıca terpenoidler ve elde edildikleri kaynak bitkiler. 21

Tablo 2.7: Kersetinin meme kanseri hücreleri üzerine antikanser etkileri. 28

Tablo 2.8: Kannabinoidlerin meme kanseri hücrelerindeki antitümör aktiviteleri. 37

Tablo 2.9: D vitamininin meme kanseri hücrelerindeki antikanser etki mekanizmaları. 39

Tablo 3.1: Veri tabanına dahil edilen yayınlar. 43

Tablo 5.1: Sitotoksik kemoterapötik ilaçlar (Bailly ve diğ., 2020). 65

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
α	: alfa
β	: beta
κ	: kappa
Kısaltmalar	**Açıklama**
Akt	: Protein kinaz B
BLBC	: Bazal-benzeri meme kanseri (“Basal-like breast cancer”)
BCRP	: Meme kanseri direnç proteini (“Breast cancer resistance protein”)
CDK	: Siklin-bağımlı kinaz (“Cyclin-dependent kinase”)
CBC	: Kannabikromen (“Cannabichromene”)
CBD	: Kannabidiol (“Cannabidiol”)
CBDV	: Kannabidivarin (“Cannabidivarin”)
CBG	: Kannabigerol (“Cannabigerol”)
CBN	: Kannabinol (“Cannabinol”)
CBV	: Kannabivarin (“Cannabivarin”)
COX-2	: Siklooksijenaz-2 (“Cyclo-oxygenase 2”)
DBMS	: Veri tabanı yönetim sistemi (“Database management system”)
DDT	: Diklorodifeniltrikloroetan
E2	: 17β-Estradiol
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (“Epidermal growth factor receptor”)
EMT	: Epitel-mezenkimal geçiş (“Epithelial to mesenchymal transition”)
ER	: Östrojen reseptörü (“Estrogen receptor”)
ERBB	: Eritroblastik lösemi viral onkogen homoloğu (“Erythroblastic leukemia viral oncogene homologue”)
Erα	: Östrojen reseptör alfa (“Estrogen receptor alpha”)
Erβ	: Östrojen reseptör beta (“Estrogen receptor beta”)
FK	: İkincil anahtar, yabancı anahtar (“Foreign key”)
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (“Human epidermal growth factor 2”)

HIF-1 : Hipoksi indüklenebilir faktör-1 (“Hypoxia-inducible factor 1”)

Hsp90 : Isı şoku proteini 90 (“Heat shock protein 90”)

ID : Tanımlayıcı numara, kimlik numarası (“Identity”)

IκB : κB inhibitör proteini

iNOS : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (“Inducible nitric oxide synthase”)

MAPK : Mitojen ile aktive olan protein kinaz (“Mitogen-activated protein kinase”)

MMP : Matriks metalloproteinaz (“Matrix metalloproteinase”)

mTOR : Memeli rapamisin hedefi (“Mammalian target of rapamycin”)

NoSQL : Yalnızca SQL değil (“not only SQL”)

NF-κB : Nükleer faktör kappa B (“Nuclear factor kappa B”)

PARP : Poli (ADP-riboz) polimeraz

PCB : Poliklorlu bifeniller

PDK1 : Fosfoinositid-bağımlı kinaz-1 (“Phosphoinositide-dependent protein kinase 1”)

PI3K : Fosfoinositid 3-kinaz (“Phosphoinositide 3-kinase”)

PK : Birincil anahtar (“Primary Key”)

PR : Progesteron reseptörü

PR-A : Progesteron reseptörü A

PR-B : Progesteron reseptörü B

PTEN : Fosfataz ve tensin homoloğu (“Phosphatase and tensin homolog”)

RANKL : NF-κB-ligandı reseptör aktivatörü (“Receptor activator of NF-κB ligand”)

Rb : Retinoblastoma

RDBMS : İlişkisel veri tabanı yönetim sistemi (“Relational database management system”)

RTK : Reseptör tirozin kinaz

SQL : Yapılandırılmış sorgu dili (“Structured query language”)

THC : Tetrahidrokannabinol (“Tetrahydrocannabinol)

TNBC : Üçlü negatif meme kanseri (“Triple-negative breast cancer”)

TNM : Tümör boyutu, nodal durumu, uzak metastaz (“Tumour, node, metastasis”)

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü (“Vascular endothelial growth factor”)

VEGFR : Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

ÖZET

DOKTORA TEZİ

MEME KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNDE SİTOTOKSİK ETKİLİ DOĞAL VE SENTETİK BİLEŞİKLER: BİR VERİ TABANI TASARIMI

Zeynep OKTAY

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. E. Ş. Nazlı ARDA

II. Danışman : Doç. Dr. Çiğdem SELÇUKCAN EROL

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölündüğü, sağlıklı dokulara sızdığı ve yok ettiği bir hastalık grubunu ifade eder. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve insidansı tüm dünyada hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2020 verilerine göre kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı ilk sırayı alırken, bunu akciğer, kolon ve rektum kanserleri takip etmektedir.

Meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösteren bileşiklerin tanımlanması ve sitotoksisite mekanizmalarının aydınlatılması kemoprevensiyon ve kemoterapötik ilaç geliştirme çalışmaları açısından büyük önem taşır. Literatürde meme kanseri hücre hatları üzerinde sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiş çok sayıda bileşik yer almaktadır. Bu bileşikler ve sitotoksisite düzeyleri çok zengin bir veri havuzu oluşturmaktadır. Ancak bu verilerin ilgili yayınlarda dağınık bir biçimde yer alması, sistematik karşılaştırmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Bu tezde, meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik aktivite gösteren doğal ve sentetik bileşiklere ait verilere hızlı bir şekilde ulaşılabilmesi amacıyla ilişkisel bir veri tabanı tasarlanmıştır. Veri tabanı 402 sitotoksisite analizi sonucundan, 171 bileşikten ve 157 meme kanseri hücre hattından girdiler içermektedir. Tüm veriler, 2000-2022 yılları arasında saf bileşiklerin ve bitki ekstrelerinin incelendiği 90 çalışmadan derlenmiştir.

Oluşturulan veri tabanındaki tüm bu veriler yapılandırılmış sorgu dili (SQL) ile sorgulandığında, deneylerde en çok kullanılan bileşiğin resveratrol olduğu, en çok kullanılan meme kanseri hücre hattının ise MCF-7 olduğu bulunmuştur.

Ayrıca veri tabanındaki çalışmaların odağında doğal bileşiklerin yer aldığı ve 90 çalışmanın sadece 8'inde sentetik bileşiklerin analiz edildiği görülmüştür.

Güncellenebilir bir dijital kütüphane olarak tasarlanmış bu veri tabanı, bu konuda çalışan araştırmacıların hücre tipi, doğal veya sentetik ajan, işlem süresi, dozu, sitotoksik konsantrasyonu gibi verilere çok kısa sürede ulaşmasını sağlayacaktır. Veri tabanının internet üzerinden kullanıcılara ulaştırılması, meme kanserine karşı yeni ilaç keşfinin çoğu zaman ilk adımı olan *in vitro* çalışmalara hız kazandıracaktır.

Haziran 2023, 102 sayfa.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, doğal bileşikler, sitotoksisite, veri tabanı, ilişkisel veri tabanı .

SUMMARY

Ph.D. THESIS

CYTOTOXICALLY ACTIVE NATURAL AND SYNTHETIC COMPOUNDS ON BREAST CANCER CELLS: A DATABASE DESIGN

Zeynep OKTAY

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor : Prof. Dr. E. Ş. Nazlı ARDA

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Çiğdem SELÇUKCAN EROL

Cancer refers to a group of diseases in which abnormal cells divide uncontrollably, infiltrate and destroy healthy tissues. It is the second leading cause of death after cardiovascular diseases and its incidence increases rapidly all over the world. According to the World Health Organization 2020 data, female breast cancer incidence ranks first, followed by lung, colon, and rectum cancers.

Identification of compounds with cytotoxic effects on breast cancer cells and elucidation of cytotoxicity mechanisms are of great importance in terms of chemoprevention and chemotherapeutic drug development studies. There are many compounds that have been found to have cytotoxic effects on breast cancer cell lines in the literature. These compounds and their cytotoxicity levels constitute a very rich data repository. However, the fact that these data are scattered in the relevant publications makes it difficult to make systematic comparisons.

In this thesis, a relational database was designed in order to quickly access data on natural and synthetic compounds showing cytotoxic activity on breast cancer cells. The database contains inputs from 402 cytotoxicity analysis results, 171 compounds, and 157 breast cancer cell lines. All data were compiled from 90 studies in which pure compounds and plant extracts were examined between the years 2000-2022.

When all these data in the created database were queried with structured query language (SQL), it was found that the most used compound in the experiments was resveratrol, and the most used breast cancer cell line was MCF-7.

In addition, it was observed that natural compounds were the focus of the studies in the database and synthetic compounds were analyzed in merely 8 of the 90 studies.

This database, designed as an updatable digital library, will enable researchers working on this subject to access data such as cell type, natural or synthetic agent, treatment time, dose, and cytotoxic concentration in a very short time. Bringing the database to users through the internet will accelerate *in vitro* studies, which are often the first step of new drug discovery against breast cancer.

June 2023, 102 pages.

Keywords: breast cancer, natural compounds, cytotoxicity, database, relational database.

1. GİRİŞ

Kanser, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkileyen en önemli küresel sağlık problemlerinden biridir. En yaygın teşhis edilen kanser tiplerinden biri olan meme kanseri, çoğunlukla kadınlarda görülmekle birlikte, kadınlara oranla daha az sıklıkta da olsa erkeklerde de görülebilmektedir (Chen ve diğ., 2020).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar vücuttaki sağlıklı hücrelere de zarar vermekte ve ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Ayrıca, kullanılan ilaca karşı ilaç direnci ortaya çıktığında tedavi etkisiz kalmaktadır (Leonessa ve Clarke, 2003; Saeki ve diğ., 2005). Bu nedenledir ki, meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip yeni bileşikler (potansiyel antikanser ilaç hammaddeleri) bulmaya yönelik süregelen birçok araştırma vardır.

Kansere yönelik potansiyel terapötiklerin keşfedilme sürecinde, söz konusu bileşiklerin kanser hücrelerindeki sitotoksik etki düzeylerinin belirlenmesi kritik öneme sahiptir.

Literatürde, doğal ve sentetik bileşiklerin meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini analiz eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar çok zengin ve değerli bir veri kaynağı oluşturmaktadır. Ancak bu veriler, ilgili yayınlarda dağınık bir biçimde yer almaktadır. Yeni bir çalışma tasarlamak isteyen bir araştırmacının, meme kanseri hücrelerinde sitotoksik etkili bileşiklerin hepsini bir arada bulabileceği bir veri tabanı yoktur.

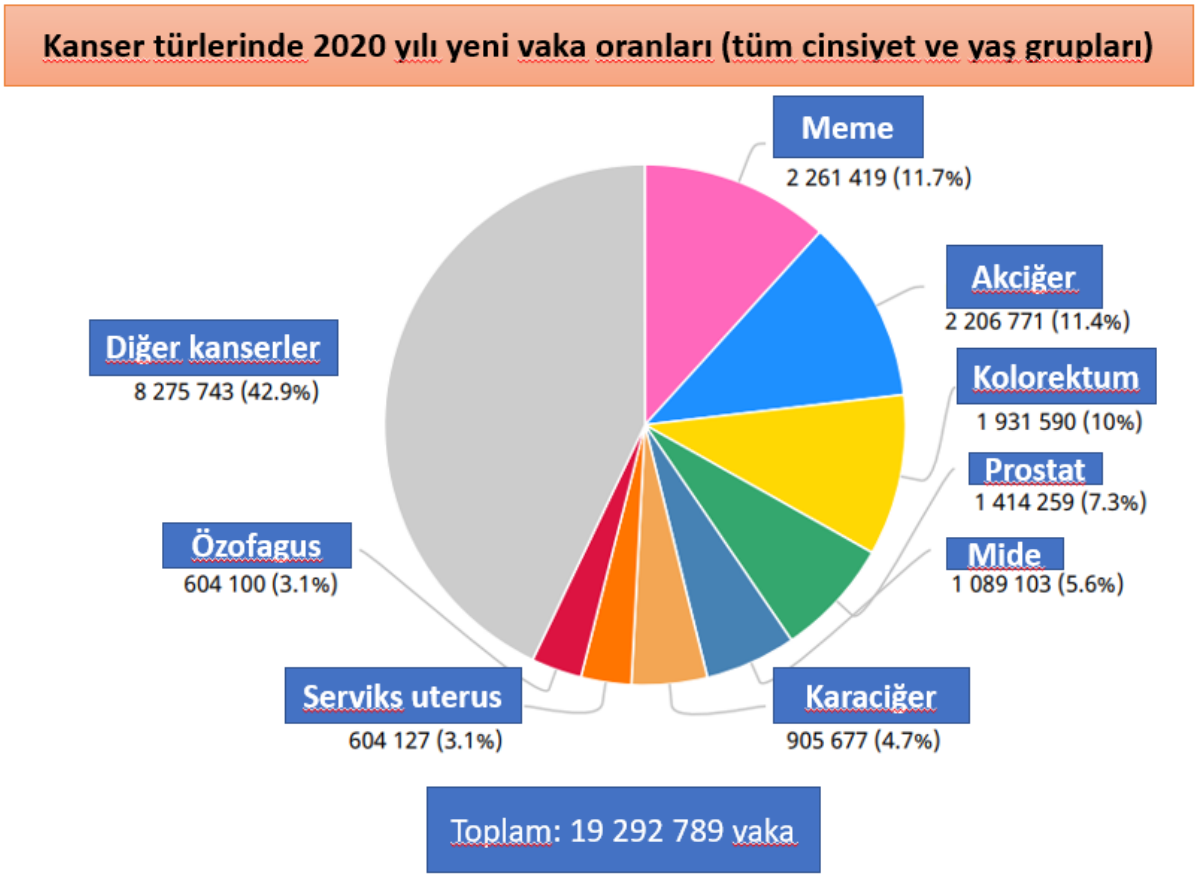
Bu doktora tezinde, bu bileşiklere ait tüm verilerin (bileşiğin ismi, çalışmanın yer aldığı yayın, bileşiğin analiz edildiği meme kanseri hücre hattı, bileşiğin köken organizması, hangi bileşik sınıfına ait olduğu, doz, uygulanma süresi ve sitotoksik etki düzeyi) depolandığı, ilişkisel bir veri tabanı tasarlanması hedeflenmiştir. Geleneksel literatür arama veri tabanlarında yapılan literatür taraması sonucu seçilen 90 yayındaki veriler, Microsoft Access (2007-2016 formatı) kullanılarak oluşturulan ilişkisel veri tabanına girilmiştir.

Bu tez çalışmasında tasarlanan veri tabanı, ilgili literatüre ait ilk dijital kütüphane niteliğinde olup, internet ortamında son kullanıcının erişimine sunma çalışmalarına temel oluşturmuştur.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. MEME KANSERİ

Meme kanseri, dünya çapında en fazla karşılaşılan kanserlerden biridir (Sung ve diğ., 2021). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2020 yılında meme kanseri 2.26 milyon yeni vaka ve % 11.7 vaka oranıyla tüm kanser türleri içerisinde yeni vaka bağlamında birinci sırada yer almaktadır (Şekil 2.1) (World Health Organization, 2022). Meme kanseri risk faktörlerindeki değişimler, hastaların daha sistematik şekilde kayıt altına alınması ve kanser teşhis yöntemlerindeki gelişmeler ve ilerlemeler, bu insidans artışının en önemli nedenlerindendir (Łukasiewicz ve diğ., 2021).



Şekil 2.1: Tüm kanser tiplerinde 2020 yılına ait yeni vaka oranları (Global Cancer Observatory: Cancer Today, 2020).

2.1.1. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Günümüze kadar yapılmış epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, meme kanseri oluşumunu etkileyen risk faktörleri, değiştirilemeyen ("nonmodifiable") risk faktörleri ve değiştirilebilir ("modifiable") risk faktörleri olarak iki grupta sınıflandırılmıştır.

Cinsiyet, ileri yaş, aile hikâyesi, genetik mutasyonlar, ırk ve etnik köken, reprodüktif geçmiş, meme dokusu dansitesi, meme kanseri hikâyesi ve kanser dışı meme hastalıkları, menstural dönem uzunluğu ve menopoz yaşı, hamilelik ve emzirme, daha önce radyasyon tedavisi alınıp alınmadığı değiştirilemeyen risk faktörleri grubundadır.

Değiştirilebilir risk faktörleri ise kullanılan ilaçlar, hormon tedavileri, fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi, alkol-sigara kullanımı, diyet, yetersiz vitamin alımı, obezite, kimyasallara (DDT ve PCB gibi) maruziyettir (Parks ve diğ., 2018; Momenimovahe ve Salehiniya, 2022). Risk faktörleri ve meme kanseri üzerindeki etkileri Tablo 2.1'de gösterilmektedir.

Tablo 2.1: Risk faktörleri ve meme kanseri üzerindeki etkileri (Momenimovahe ve Salehiniya, 2022).

Risk faktörleri	Koruyucu etki	Yatkınlık nedeni	Tartışmalı etki
Demografik			
Cinsiyetin kadın olması		✓	
Yaş		✓	
Kan grubu			✓
Reprodüktif			
Menarş yaşı			✓
İleri yaşta menopoz		✓	
Hamilelik	✓		
Düşük			✓
Ovulatuar menstural döngü	✓		
Hamilelik karakteristiği	✓	✓	

Tablo 2.1 (devam): Risk faktörleri ve meme kanseri üzerindeki etkileri (Momenimovahe ve Salehiniya, 2022).

Hormonal			
Hormonal doğum kontrol yöntemleri		✓	
Ovulasyon stimulatörü ilaçlar			✓
Menopoz sonrası hormon tedavisi		✓	
Kalıtımsal			
Genetik faktörler		✓	
Ailede meme kanseri hikayesi		✓	
Meme ile ilişkili faktörler			
Kısa laktasyon süresi	✓		
Yüksek meme densitesi			✓
Benin meme hastalıkları		✓	
Yaşam tarzı			
Obezite ve fazla kilo		✓	
Alkol tüketimi		✓	
Sigara		✓	
Kahve			✓
Diyet		✓	
Yüksek fiziksel aktivite	✓		
Vitamin D	✓		
Uyku süresi			✓
Diğer faktörler			
Hava kirliliği		✓	
Gece çalışmak		✓	
Sosyoekonomik durum		✓	
Diyabet		✓	
Radyasyon		✓	

2.1.2. Meme Kanseri Tiplerinin Sınıflandırılması

Meme kanserleri, histolojik özellikleri, tümör evresi, TNM (tümör boyutu, nodal durumu, uzak metastaz) sınıfı, immünofenotip ve moleküler karakteristiği bağlamında farklı tiplere ayrılır. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2); meme kanserinin moleküler taksonomisinde kullanılan, aynı zamanda hastalığın seyrinin ve en etkin tedavinin belirlenmesinde faydalanılan moleküler ve prognostik belirleyicileridir. Meme kanserleri, gen anlatım profillerine göre beş alt tipe ayrılır. Bu alt tipler luminal A, luminal B, HER2-aşırı anlatımlı, bazal-benzeri meme kanseri (BLBC) ve normal-benzeri tümörlerdir. Luminal A ve luminal B alt tipleri östrojen reseptörünün yüksek seviye anlatımıyla (ER-pozitif) karakterizedir. TNBC (üçlü negatif meme kanseri) tipinde, ER, PR ve HER2 anlatımı yoktur veya çok azdır (ER-negatif, PR-negatif, HER2-negatif). Birçok TNBC tümör, aynı zamanda BLBC sınıfında yer alır (Irvin ve Carey, 2008; Tsang ve Tse, 2020). Meme kanseri alt tipleri ve immünohistokimyasal fenotipleri Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2: Meme kanseri alt tipleri ve immünohistokimyasal fenotipleri (Clusan ve diğ., 2021; Tsang ve Tse, 2020).

Meme Kanseri Alt Tipi	**İmmünohistokimyasal Fenotip**
Luminal A	ER(+), PR(+)/(-), HER2(-)
Luminal B	ER(+), PR(+)/(-), HER2(+)
TNBC	ER(-), PR(-), HER2(-)
HER2- overexpressing	ER(-), PR(-), HER2(+)

Bazal-benzeri meme kanseri alt tipinde PI3 ve Akt kinazların, p16, siklin E1, EGFR, bazal sitokeratinler (5, 14, 17) ve NF-$_K$B seviyeleri yüksek; Rb ve siklin D1 seviyeleri düşüktür. Ayrıca TP53 gen mutasyonları da oldukça fazla görülmektedir (Valentin ve diğ., 2012). Luminal A, luminal B'den daha iyi bir prognoza sahiptir. TNBC ise meme kanseri tipleri içerisinde en agresif özelliğe sahip olanıdır. Sağlıklı dokulara hızla yayılan (invaziv), metastatik potansiyeli yüksek ve tekrarlanma riski olan bir kanser tipidir. ER, PR ve HER2 anlatımı olmadığı için endokrin terapisine ve HER2 tedavisine duyarsızdır. TNBC'lerde CDK, MYC, PIK3CA, AKT2, FGFR1 genlerinin anlatımlarının normalden fazla olduğu, ayrıca BRCA2,

PTEN, RB1 ve TP53 gibi DNA-tamir genlerinde delesyonlar bulunduğu belirlenmiştir (Yin ve diğ., 2020).

2.1.3. Meme Kanseri Hücre Hatları

Meme kanseri hücre hatları, meme kanseri modellemelerinde ve hücre kültürü temelli meme kanseri araştırmalarında kullanılırlar. Tanımlanmış olan ilk meme kanseri hücre hattı BT-20'dir (Lasfargues ve Ozzello, 1958).

Meme kanseri çalışmalarında en fazla kullanılan hücre hatları MCF-7, T47D ve MDA-MB-231'dir. MCF-7 hücre hattı 1973'te Soule ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Soule ve diğ., 1973).

Nomenklatür açısından incelendiğinde, meme kanseri hücre hatlarının isimlendirilmesinde; aynı laboratuvarda tanımlanmış ve aynı hastadan izole edilmiş olmaları, aynı birincil populasyondan seri alt kültürlemelerle veya aynı kültürleme teknikleriyle elde edilmiş olmaları dikkate alınır. Örneğin MDA serisi hücreler M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute'de tanımlanmıştır (Cailleau ve diğ., 1978). Literatürde yaygın olarak kullanılan hücre hatları ve ER/PR/HER2 karakteristikleri Tablo 2.3'de yer almaktadır.

Tablo 2.3: Meme kanseri hücre hatları ve ER/PR/HER2 karakteristikleri (Dai ve diğ., 2017).

Hücre Hattı	ER	PR	HER2	Alt Tipi
MCF-7	+	+	-	Luminal A
MDA-MB-231	-	-	-	TNB (Triple Negative B)
T47D	+	+	-	Luminal A
SKBR3	-	-	+	HER2-pozitif
MDA-MB-436	-	-	-	TNA
MDA-MB-468	-	-	-	TNA (Triple Negative A)
MDA-MB-453	-	-	+	HER2-pozitif
BT20	-	-	-	TNA
BT549	-	-	-	TNB (Triple Negative B)
SUM159	-	-	-	TNBC
4T1	-	-	-	TNBC
HS-578T	-	-	-	TNB
HCC70	-	-	-	TNA
KPL-1	+	-	-	Luminal A
BT474	+	+	+	Luminal B

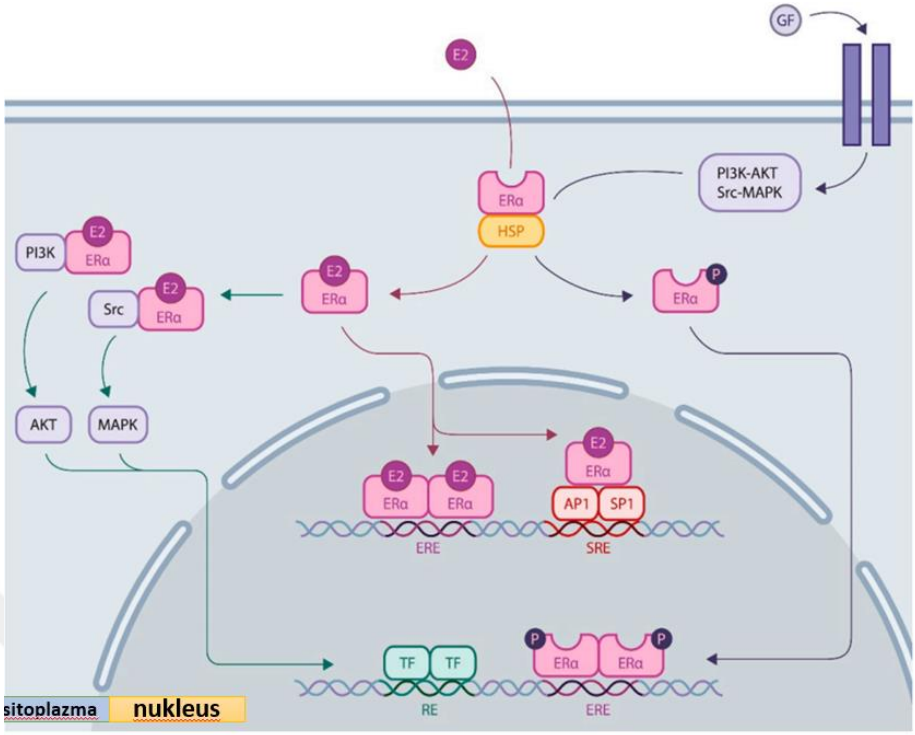
2.1.4. Meme Kanserinde Östrojen ve Progesteron Reseptörlerinin Rolü

Steroid reseptörler, polipeptid yapıya sahip sitoplazmik proteinler olup, nükleer reseptörler süper ailesinde yer almaktadırlar. Nükleusa taşınabilen steroid reseptörler, belirli genlerin anlatımlarını düzenleyerek transkripsiyon faktörleri olarak işlev yaparlar (Kowalczyk ve diğ., 2021).

Steroid hormon reseptör fonksiyonlarının klasik mekanizmasında, steroid hormon reseptörü, ligand bağlı değilken, bir şaperon protein olan ısı şoku proteini 90 (Hsp90) ile bağlanmış durumdadır. Reseptöre hormon ligandı bağlandığında, reseptörde spesifik bir konformasyonel değişiklik meydana gelir ve böylece reseptör, Hsp90 kompleksinden ayrılarak otofosforilasyonla fosforile olur. Homo- veya heterodimerizasyonun ardından, steroid hormon reseptörü nükleusa gider ve hedef gendeki hormona duyarlı elementlere bağlanarak söz konusu hedef genin transkripsiyonunu düzenler (Saha ve diğ., 2021).

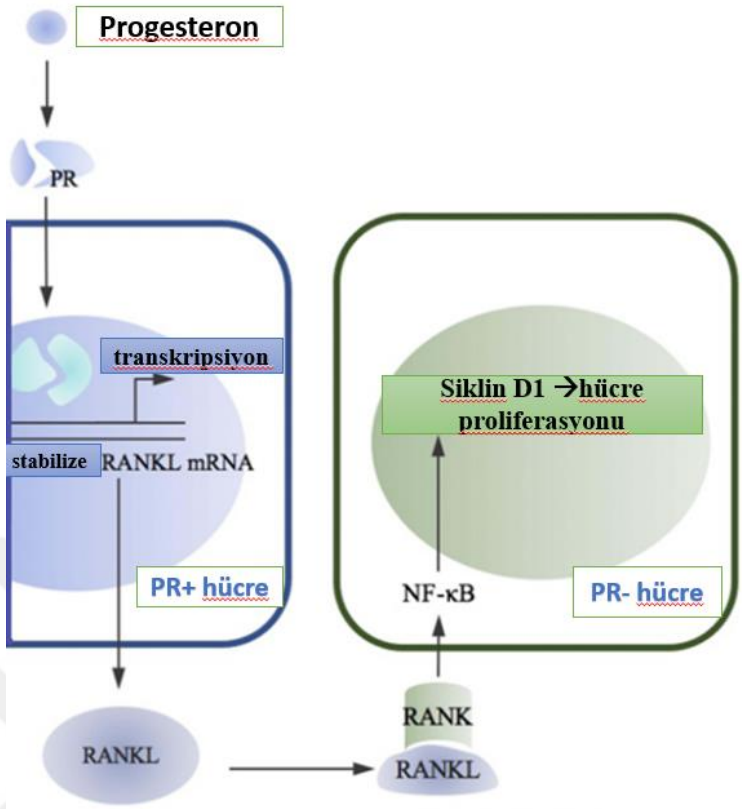
Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR), meme kanserinde önemli rol oynayan steroid reseptörleridir. Östrojen reseptör alfa (ERα) ve östrojen reseptör beta (ERβ) olmak üzere iki homolog östrojen reseptörü vardır. Meme kanseri vakalarının yaklaşık % 75'ini östrojen reseptör alfa-pozitif (ERα+) vakalar oluşturmaktadır. Luminal A ve luminal B meme kanseri tiplerinde de ERα anlatımı bulunmaktadır.

ERα'ya ligand, örneğin en temel östrojen olan 17β-Estradiol (E2) bağlandığında, dimerizasyon meydana gelir ve ERα, hücre proliferasyonunu indükleyen genomik veya genomik olmayan sinyal yolaklarını aktifleştirir. Şekil 2.2'de genomik veya genomik olmayan sinyal yolakları üzerinden ERα aktivitesi gösterilmiştir. Genomik aktivitede, ERα, östrojen (E2) bağlanmasıyla veya büyüme faktörü (GF) reseptör stimülasyonunun ardından hücresel kinazlar tarafından fosforillenerek aktifleşir ve ısı şoku proteinlerinden (HSP'ler) ayrılır. Nükleusa giden ERα burada, ya doğrudan östrojen-duyarlı elementler aracılığıyla veya serum duyarlı elementler aracılığıyla DNA'ya bağlanan AP1 veya SP1 gibi diğer transkripsiyon faktörlerinin yer aldığı dolaylı mekanizmalarla DNA'ya bağlanır. Genomik olmayan aktivitede ise aktifleşen ERα, PI3K ve Src gibi kinazlarla etkileşime girer, bu etkileşim Akt ve MAPK'ın yer aldığı sinyal yolaklarının indüklenmesine yol açar ve bunun sonucunda transkripsiyon faktörü (TF) aktivasyonu meydana gelir. Bütün bu mekanizmalar transkripsiyonel aktivasyonu veya hücre kaderinin ("cell fate") düzenlenmesinin baskılanmasını indükler (Clusan ve diğ., 2021).



Şekil 2.2: Genomik veya genomik olmayan sinyal yolakları üzerinden ERα aktivitesi (Clusan ve diğ., 2021).

Ligand-bağımlı transkripsiyon faktörlerinin steroid nükleer reseptör süper ailesinin bir diğer üyesi olan progesteron reseptörünün, kromozomal 11q22-q23 lokasyonunda bulunan ve aynı gen tarafından kodlanan PR-A ve PR-B olmak üzere iki major izoformu bulunmaktadır. Progesteron, meme epitel hücrelerindeki proliferatif etkisini iki farklı mekanizma üzerinden gerçekleştirir. Birinci mekanizmada PR-pozitif hücrelerin, siklin D1-bağımlı proliferasyonu söz konusudur. Aynı zamanda bu mekanizmada progesteron, PR-pozitif lüminal hücrelerdeki RANKL'nin (NF-κB-ligandı reseptör aktivatörü) mRNA transkripsiyonunu veya stabilizasyonunu indükleyerek RANKL protein miktarını arttırır. İkinci mekanizmada ise RANKL, parakrin işleviyle, komşu PR-negatif lüminal hücrelerde NF-κB ve siklin D1 yolaklarını aktifleştirerek proliferasyonu indükler (Şekil 2.3). Başka bir ifadeyle, RANKL-bağımlı proliferasyon söz konusudur (Kiesel ve Kohl, 2016; Li ve diğ., 2022).



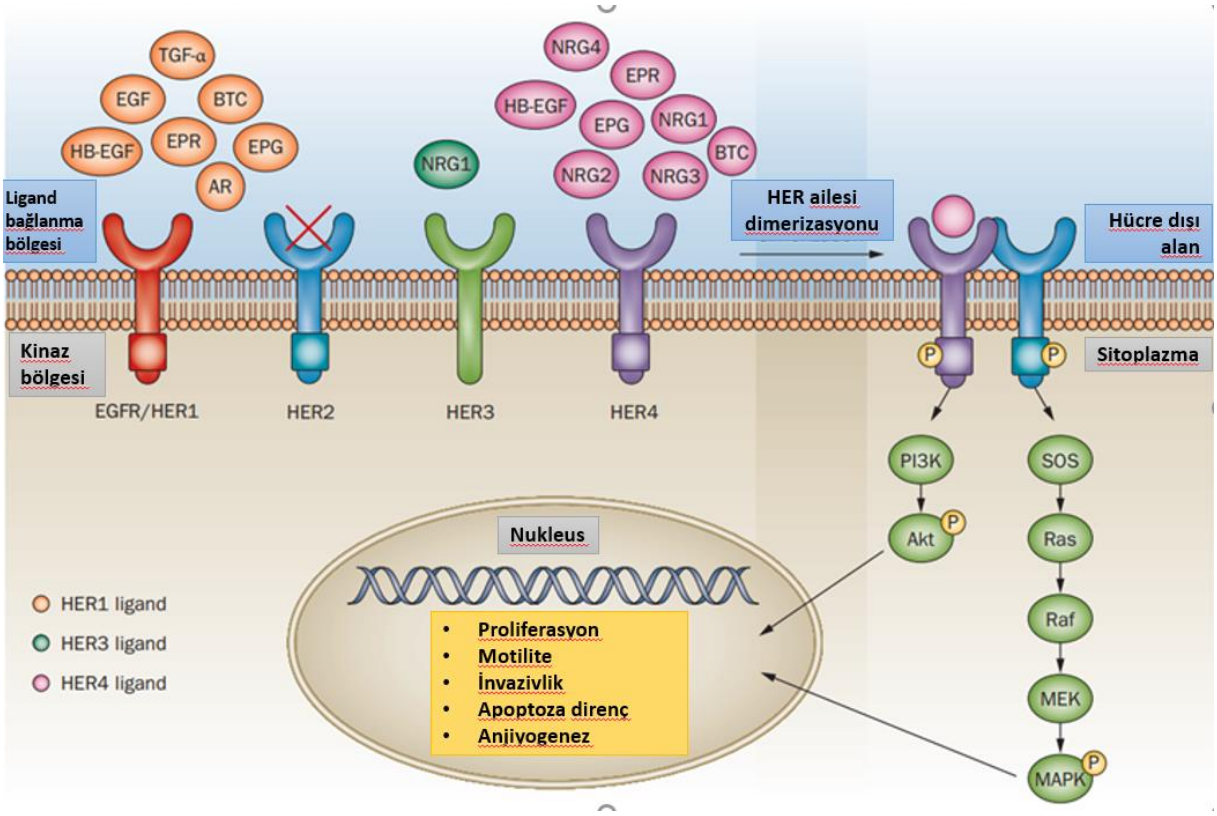
Şekil 2.3: Meme lüminal epitel hücrelerindeki PR/RANKL sinyal mekanizması (Li ve diğ., 2022).

2.1.5. Meme Kanserinde HER2'nin Rolü

HER2, hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen sinyal iletim yolaklarında yer alan ERBB (eritroblastik lösemi viral onkogen homoloğu) ailesinin bir üyesidir. Reseptör tirozin kinazların (RTK'ler) bir alt ailesi olan ERBB ailesi dört üyeden oluşmaktadır ve HER2 dışındaki diğer üyeleri HER1 (bir diğer adıyla EGFR), HER3 ve HER4'tür. Sitoplazmik membrana bağlı proteinler olan bu reseptörler; bir hücre dışı ligand bağlayan bölge, bir lipofilik transmembran bölge ve bir hücre içi (intraselüler) tirozin kinaz bölgesinden oluşurlar. Genel olarak reseptörlerin aktifleşme sürecinde, bir reseptöre ligand bağlanması gerçekleştiğinde, reseptörler arasında oluşan dimerizasyon, hücre içi tirozin kinaz bölgesinde otofosforilasyonu indükler. Bunun sonucunda; hücre çoğalması, apoptoz, invazyon, metastaz, EMT (epitel-mezenkimal geçiş), anjiyogenez gibi süreçleri düzenleyen aşağı akım ("downstream") sinyal yolakları tetiklenir. ERBB ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak HER2, kendisine bağlanan tanımlanabilir bir liganda sahip olmadığı için, aktifleşme sürecinde, kendisiyle homomerik

veya ligand bağlanmış HER1, HER3, HER4'ten biri ile heteromerik dimerizasyon gerçekleştirir (Hsu ve Hung, 2016; Hayes, 2019).

Meme kanserlerinin %20-30'unda HER2'nin normalden fazla seviyede anlatımı yapılmaktadır. HER reseptörlerinin normalden fazla anlatımı en başta gen amplifikasyonundan, bunun yanı sıra da kinaz bölgesindeki mutasyonlardan ve HER reseptör ligandlarının birlikte anlatımından ("co-expression") kaynaklanmaktadır (Nami ve diğ., 2018). HER2'nin HER3 ile heterodimer oluşturarak aktivasyonu ve indüklediği aşağı akım sinyal yolakları Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



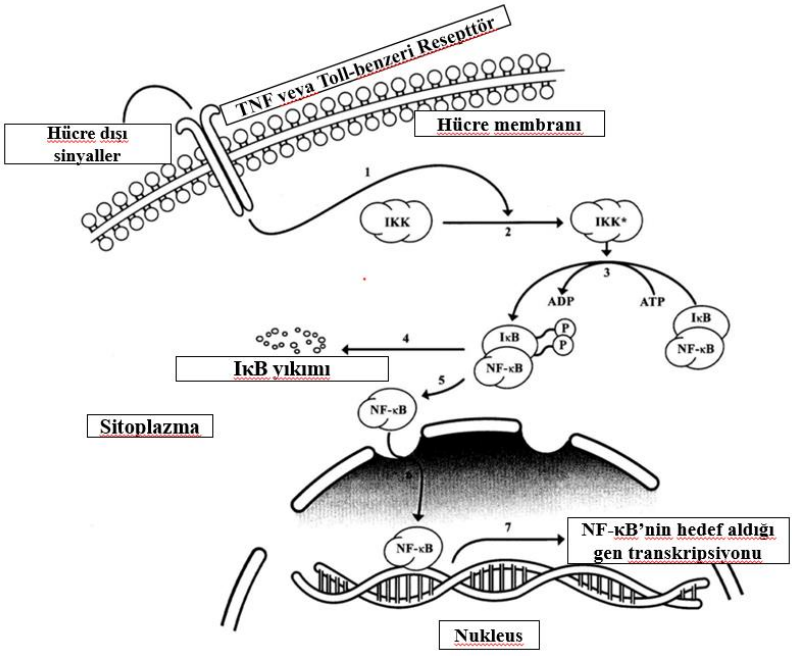
Şekil 2.4: HER2 aktivasyonu ve indüklediği aşağı akım sinyal yolakları (Arteaga ve diğ., 2011).

Trastuzumab (herceptin), pertuzumab, lapatinib ve neratinib, HER2-hedefli olarak geliştirilmiş ilaçlardır. Bir monoklonal antikor olan trastuzumab, HER2'nin hücre dışı bölgesini hedef alır. Bir diğer monoklonal antikor olan pertuzumab ise HER2'nin diğer HER reseptörleri ile dimerizasyonunu engeller. Lapatinib, intraselüler tirozin kinaz inhibitörüdür; hem HER2'nin hem de EGFR (HER1)'in intraselülar tirozin kinaz aktivitesini tersinir olarak inhibe eder.

Neratinib ise tersinir olmayanbir HER1/HER2 tirozin kinaz inhibitörüdür (Arteaga ve diğ., 2011).

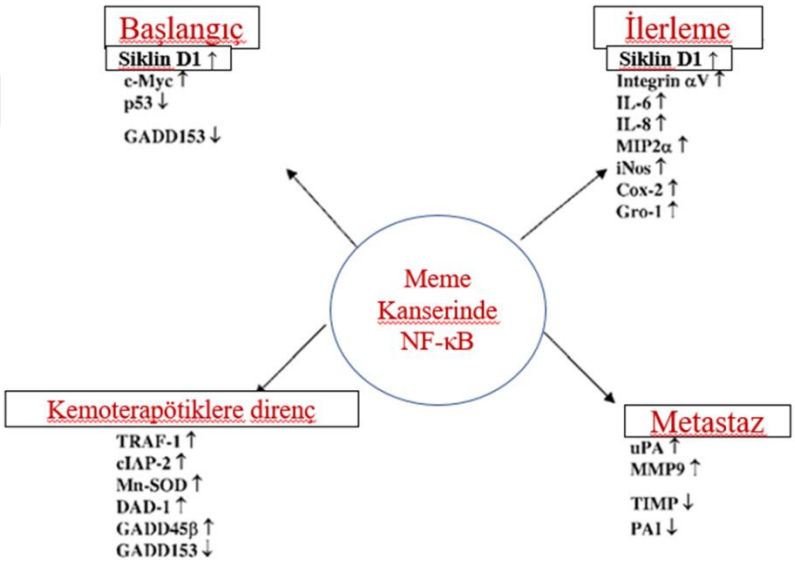
2.1.6. Meme Kanserinde NF-κB'nin Rolü

Nükleer faktör-κB (NF-κB), bir transkripsiyon faktörü süper ailesidir ve karsinogenez sürecinde anahtar rol oynar. NF-κB ailesinin; NF-κB1 (p105/p50), NF-κB2 (p100/p52), RelA (p65), RelB, c-Rel olmak üzere beş üyesi/alt birimi bulunmaktadır ve NF-κB, bu alt birimlerden oluşan homodimerik veya heterodimerik bir yapı sergiler. Dinlenme durumundaki hücrelerde NF-κB kompleksi, sitoplazmada κB inhibitör proteini IκB'ye bağlı olarak inaktif formdadır. NF-κB'nin aktivasyonu sitokinler, patojenler, büyüme faktörleri, ROS, UV radyasyonu, hipoksi ve kemoterapötik ajanlar gibi çok çeşitli hücre dışı uyaranlar tarafından indüklenir. Aktivasyon sürecinde, bu hücre dışı uyaranlarla indüklenen IκB kinaz kompleksi, IκB'yi fosforiller. Fosforillenen IκB, ubikitinlenir ve proteozom aktivitesiyle degrade olur. Serbest kalan NF-κB nükleusa gider ve hedef genlerin promotöründeki response elementlerine bağlanarak transkripsiyonu indükler (Şekil 2.5) (Wu ve Kral, 2005).



Şekil 2.5: NF-κB'nin aktivasyon mekanizması (Wu ve Kral, 2005).

NF-κB, karsinogenez açısından anahtar öneme sahip hücre proliferasyonu, hücre adhezyonu, anti-apoptoz, anjiyogenez, invazyon, metastaz süreçlerinde yer alan genlerin transkripsiyonel düzenlenmesinden sorumludur. NF-κB'nin meme kanserindeki rolüne bakıldığında, meme kanseri hücrelerinde NF-κB'nin DNA'ya bağlanma aktivitesinin yüksek ve NF-κB/Rel alt biriminin seviyesinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Nakshatri ve diğ., 1997; Sovak ve diğ., 1997). Sitoplazmadaki yüksek NF-κB/p65 seviyesinin, büyük ve yüksek evreli tümörlerle ilişkili olduğu belirlenmiştir (Al-Mutairi ve Habashy, 2023). Ayrıca NF-κB, meme kanserinde siklin D1, c-Myc, Akt, uPA, MMP-9, iNOS, COX-2, VEGF genlerinin anlatımını arttırmakta; p53 aktivitesini, bir apoptoz indükleyici gen olan GADD153 geninin anlatımını baskılamaktadır (Nakshatri ve Goulet, 2002). Bunların yanı sıra, NF-κB'nin; meme kanserinin başlangıç, ilerleme, metastaz ve kemoterapötiklere direnç aşamalarındaki hangi genleri, ne yönde etkilediği Şekil 2.6'da gösterilmiştir.

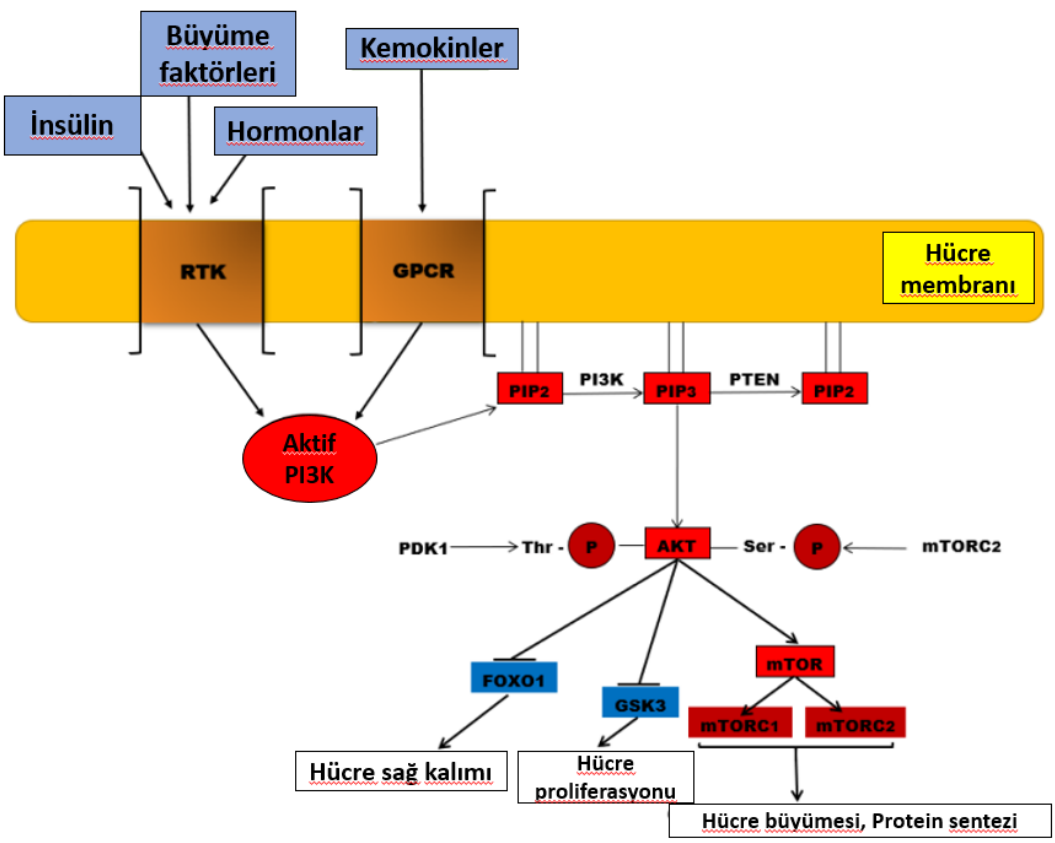


Şekil 2.6: Meme kanserinde NF-κB tarafından düzenlenen genler (Nakshatri ve Goulet, 2002).

2.1.7. Meme Kanserinde PI3K/Akt/mTOR Sinyal Yolağının Rolü

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı hücre metabolizması, hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağ kalımı, invazyon, migrasyon, apoptoz ve anjiyogenez gibi temel hücresel aktivitelerde anahtar rol oynayan kompleks bir sinyal yolağıdır.

Plazma membranına bağlı bir enzim olan PI3K (fosfoinositid 3-kinaz), reseptör tirozin kinazlar (RTK) ve G protein-eşlikli reseptörler (GPCR) tarafından aktifleştirilir. Bu reseptörlere ligand bağlanmasıyla aktifleşen PI3K, PIP2 (fosfatidilinositol 3,4-bifosfat)'nin PIP3 (3,4,5-trifosfat)'e fosforilasyonunu katalizler. Bunu Akt (protein kinaz B)'nin iki fosforilasyon süreci takip eder. Akt fosforilasyonlarından birini PDK1 (fosfoinositid-bağımlı kinaz-1), diğerini de mTORC2 (rapamisin kompleksi 2'nin mekanik hedefi) katalizler. Aktifleşen Akt, mTOR'u (memeli rapamisin hedefi) fosforiller ve bunun sonucunda hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağ kalımı indüklenir. PTEN (fosfataz ve tensin homoloğu), bu sinyal yolağının negatif düzenleyicisidir ve bir tümör supresör olarak görev yapar (Şekil 2.7) (Miricescu ve diğ., 2021).



Şekil 2.7: PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı (Miricescu ve diğ., 2021).

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı, meme kanserinde mutasyonların en sık görüldüğü yolaktır. Yapılan profilleme çalışmaları en sık gözlenen somatik mutasyonun PIK3CA geninde olduğunu göstermiştir. Meme kanserinde PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı ile ilişkili hangi genlerde hangi tip değişimler olduğu Tablo 2.4'de belirtilmiştir (Chia ve diğ., 2015).

Tablo 2.4: Meme kanserinde PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağındaki mutasyonlar (Chia ve diğ., 2015).

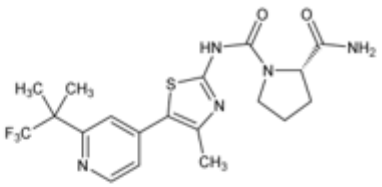
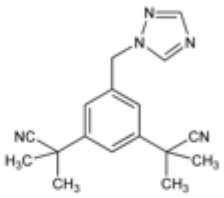
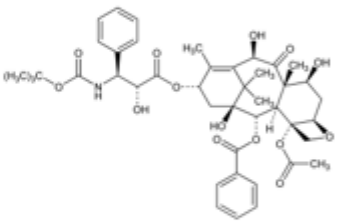
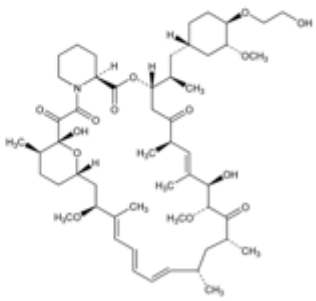
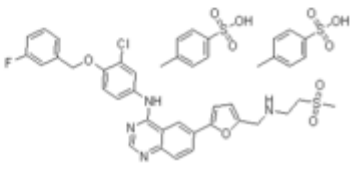
Gen	Genetik Değişim	Sinyal yolağındaki etkisi
PIK3CA	Fonksiyon kazandıran mutasyon	PI3K sinyali hiperaktivasyonu
PTEN	Fonksiyon kaybettiren mutasyon veya epigenetik sessizleşme	PI3K sinyali hiperaktivasyonu
Akt1	Fonksiyon kazandıran mutasyon	Akt hiperaktivasyonu
Akt2	Amplifikasyon	Akt hiperaktivasyonu
PDK1	Amplifikasyon veya normalden fazla anlatım	PDK1 (Akt ve TORC1) hiperaktivasyonu

2.1.8. Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

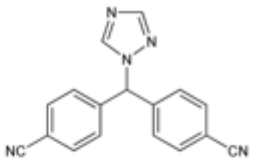
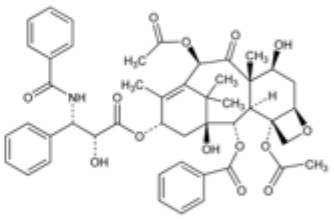
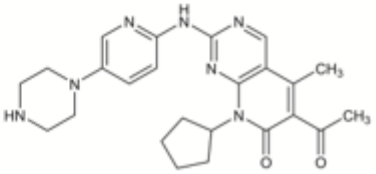
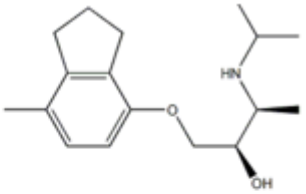
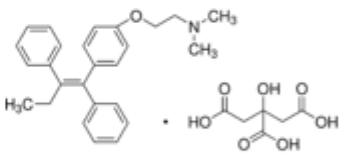
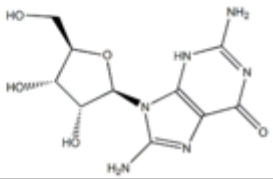
Meme kanseri tedavisinde kullanılan, FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlar etkilerini östrojen sentezi, hücre döngüsü, PI3K sinyal yolağı, mTOR sinyal yolağı, HER2 tirozin kinaz aktivitesi ve apoptoz gibi farklı moleküler mekanizmalar üzerinden gerçekleştirirler. Bu ilaçlardan bazılarının moleküler yapıları (The Merck Index Online, 2023) ve etki mekanizmaları (National Cancer Institute, 2023) Tablo 2.5'de yer almaktadır.

Pasifik porsuk ağacı olarak bilinen *Taxus brevifolia*'dan izole edilen Paclitaxel ve Avrupa porsuk ağacı (European yew tree) olarak bilinen *Taxus baccata*'dan izole edilen Docetaxel bitkisel kökenli ilaçlardır (Francis ve diğ., 1995).

Tablo 2.5: Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaç Adı	Molekül Yapısı	Etki Mekanizması
Alpelisib		PI3K inhibitörü
Anastrozole		Aromataz inhibitörü
Docetaxel		Tübüline bağlanır, G2/M fazında hücre tutuklaması meydana getirir
Everolimus		mTOR inhibitörü
Lapatinib ditosylate		HER1, HER2 ve Akt kinazların fosforilasyonunu tersinir olarak inhibe eder ve ayrıca siklin D proteinini inhibe eder

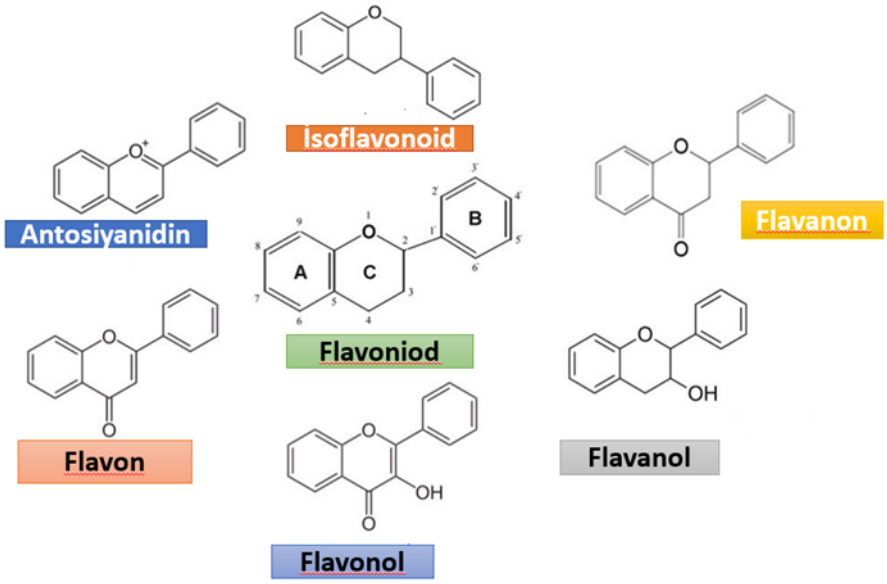
Tablo 2.5 (devam): Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Letrozole		Aromataz inhibitörü
Paclitaxel		Tübüline bağlanır, hücre bölünmesini inhibe eder, ayrıca Bcl-2 proteinine bağlanıp fonksiyonunu inhibe ederek apoptozu indükler
Palbociclib		CDK inhibitörü, CDK4 ve CDK6'yı inhibe eder
Pertuzumab		HER2 tirozin kinaz inhibitörü
Tamoxifen citrate		Estradiolün östrojen reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder
Trastuzumab		HER2'ye bağlanır

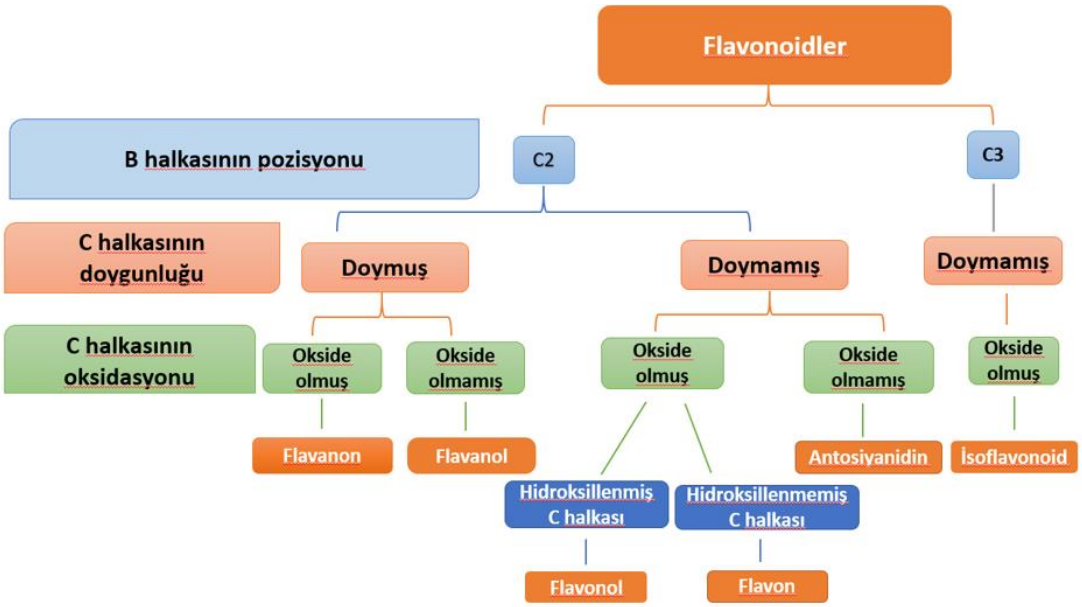
2.2. ANTİKANSER ÖZELLİKLİ DOĞAL BİLEŞİKLER

2.2.1. Flavonoidler

Polifenolik bileşikler olan flavonoidler, bitkiye renk ve aroma kazandırılmasından sorumlu, bitkinin gelişiminde ve UV' ye karşı korunmasında rol oynayan bitkisel ikincil metabolitlerdir. Flavonoidler antikanser, antibakteriyal, antiviral, antioksidan, antidiyabetik, antialerjik ve antiinflamatuar aktivitelere sahiptir. (Tapas ve diğ., 2008; Mathesisus, 2018). Meyve ve sebzeler, baklagiller, tahıllar, narenciyeler, kırmızı orman meyveleri, kırmızı şarap ve çay flavonoid içerikli başlıca diyet kaynaklarıdır. Flavonoidlerin temel kimyasal yapısını, 15 karbona sahip bir karbon iskeleti oluşturmaktadır. Bu karbon iskeletinde iki adet aromatik benzen halkası (A ve B halkası) ve bu halkalara bağlı bir adet heterosiklik piran halkası (C halkası) yer almaktadır. Flavonoidler, C halkasında B halkasının bağlandığı karbona ve C halkasının doymamışlık ve oksidasyon seviyesine göre; flavonlar, flavanonlar, isoflavonoidler, flavonoller, flavanoller ve antosiyaninler olmak üzere altı sınıfa ayrılırlar (Kopustinskiene ve diğ., 2020). Flavonoidlerin kimyasal yapıları Şekil 2.8'de ve flavonoid sınıflarının kimyasal yapılarındaki farklılıklar Şekil 2.9'da yer almaktadır.



Şekil 2.8: Flavonoidler ve kimyasal yapıları (Kopustinskiene ve diğ., 2020).



Şekil 2.9: Flavonoidlerin kimyasal yapıları arasındaki farklılıklar (Abotaleb ve diğ., 2019).

Flavonoidler, şekerle bağlı olduklarında glikozit yapı, şekerle bağlı olmadıklarında aglikon yapı gösterirler. Sitozolik pH'da, fenolat anyonlarının ve nötral fenollerin bir karışımını meydana getirirler. Zayıf hidrofobik asitler olan flavonoidler, lipofilik özellikleri sayesinde hücresel ve mitokondriyal membranlardan geçebilme potansiyeline sahiptirler (Kopustinskiene ve diğ., 2020).

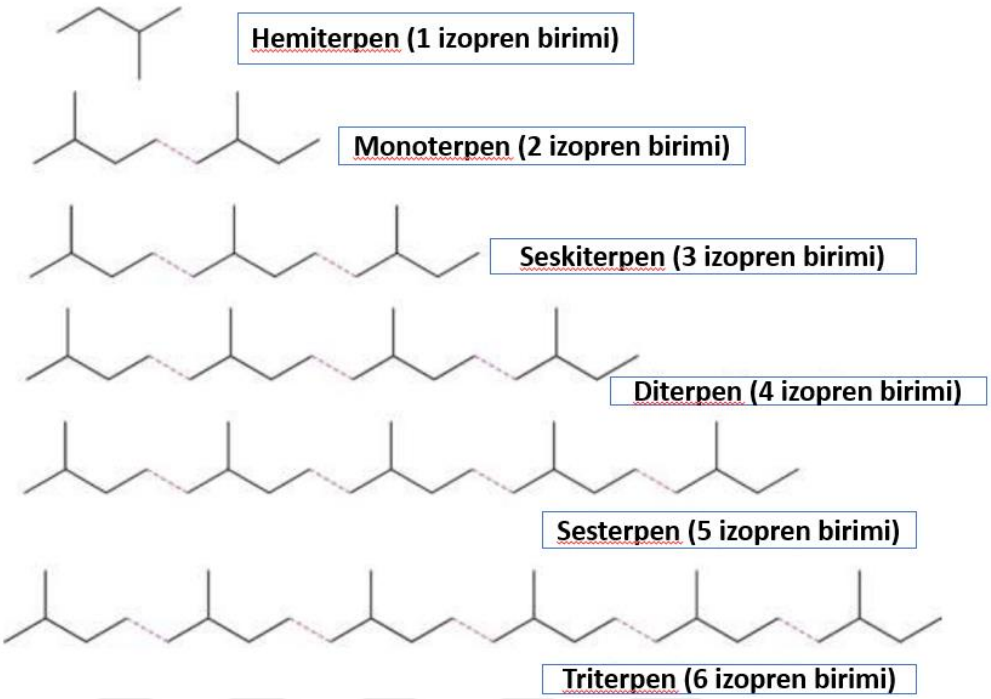
Flavonoidlerin alt sınıflarından biri olan flavanonlar, turunçgillerde bulunurlar. Kimyasal yapılarında doymuş ve okside olmuş bir C halkasına sahiptirler. Başlıca flavanonlar hesperitin, naringenin, eriodiktioldür. Bir diğer flavonoid alt sınıfı olan flavanollar, muz, elma, yaban mersini, armut ve şeftalide bulunmaktadırlar. Kimyasal yapı özelliği, doymuş ve okside olmamış bir C halkası ve bu halkada C3'e bağlı bir hidroksil grubu içermesidir. Kateşin, epikateşin, epigallokateşin, epikateşin gallat ve epigallokateşin gallat bu sınıfta yer almaktadır. Flavonollar; lahana, marul, soğan, üzüm ve kırmızı orman meyvelerinde bulunmaktadırlar. Doymamış bir C halkasına sahiptirler. Bu C halkası, C3'te hidroksillenmiş ve C4'te oksidedir. Kersetin, mirisetin, kamferol, galangin ve fisetin bu sınıfta yer almaktadır. Flavonlar, doymamış bir C halkasına sahiptirler. Bu C halkasında C3'te hidroksillenme yoktur, C4'te bir ketonik grup bulunmaktadır. Başlıca flavonlar apigenin, krisin, luteolin, tangeritindir. Kereviz, maydanoz, nane, kırmızıbiber ve *Ginkgo biloba* flavon açısından zengin kaynaklardır. Antosiyanidinler, okside olmamış ve doymamış flavonoidlerdir. C halkasında pozisyon-3

(C3)'te ve B halkasında pozisyon-3, 4 ve 5'te hidroksillenmişlerdir. Suda çözünebilir özellikte olan antosiyanidinler, pH'ya bağımlı bitki pigmentasyonundan sorumlu bitki pigmentleri olarak işlev yaparlar. Siyanidin, delfinidin, malvidin, pelargonidin ve peonidin en iyi bilinen antosiyanidinlerdir; kızılcık, siyah frenk üzümü, siyah üzüm, yaban mersini, çilek ve böğürtlen gibi meyvelerde bulunurlar. İsoflavonoidler, soya fasülyesi ve legümenlerde bulunurlar. Kimyasal yapısına bakıldığında, B halkasının, C halkasındaki pozisyon-3 (C3)'e bağlı olduğu görülmektedir. En iyi bilinen isoflavonoidler genistein ve daidzeindir (Panche ve diğ., 2016; Abotaleb ve diğ., 2019, Kopustinskiene ve diğ., 2020).

2.2.2. Terpenler

İsoprenoidler olarak da bilinen terpenler, sekonder metabolitlerin en büyük ve en fazla çeşitlilik gösteren grubudur. Terpenler, çoğunlukla bitkiler ve yanı sıra da hayvanlar tarafından üretilirler. En iyi bilinen işlevleri bitkilerde güzel koku sağlama, ısıya karşı koruma, kimyasal sinyalizasyon ve bitki patojenlerine karşı savunma olan terpenlerin; antiviral, antimikrobiyal, antifungal, antihiperglisemik, antiinflamatuar, antiparazitik, antidepresan, antidiyabetik ve antikanser aktiviteleri olmak üzere farklı tıbbi işlevleri de bulunmaktadır (Cox-Georgian ve diğ., 2019).

Terpenlerin temel kimyasal yapısında her biri beş karbonlu olan izopren (C_5H_8) birimleri yer almaktadır. İzopren birimleri terpenlerin temel yapı taşıdır ve terpenler, bu izopren birimlerinin sayısına göre sınıflandırılırlar. Terpenlerin genel formülü $(C_5H_8)_n$ şeklindedir ve bu formüldeki n, izopren birimi sayısını temsil eder. Hemiterpenler bir izopren biriminden oluşmakta ve beş karbon atomu içermektedirler. İki izopren biriminden oluşan monoterpenlerin ($C_{10}H_{16}$) yapısında 10 karbon atomu yer almaktadır. Seskiterpenler ($C_{15}H_{24}$) üç izopren biriminden, diterpenler ($C_{20}H_{32}$) dört izopren biriminden, sesterpenler ($C_{25}H_{40}$) beş izopren biriminden, triterpenler altı izopren biriminden (30 karbon atomu) ve tetraterpenler ise sekiz izopren biriminden (40 karbon atomu) oluşurlar (Paduch ve diğ., 2007; Perveen, 2018) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Terpenler ve içerdikleri izopren birimi sayıları (Perveen, 2018).

Basit hidrokarbonlar olan terpenlerin, farklı fonksiyonel gruplarla kimyasal modifikasyonu sonucu ortaya çıkan bileşikler terpenoidler olarak isimlendirilir. Limonen ve kantaridin monoterpenoidler sınıfında; artemisinin seskiterpenoidler sınıfında; tanşinon IIA, triptolid, psödolarik asit B, oridonin ve andrografolid diterpenoidler sınıfında; kelastrol, kukurbitasin, alisol B ve pakimik asit triterpenoidler sınıfında; likopen ise tetraterpenoidler sınıfında yer alan terpenoidlere örnek olarak verilebilir (Huang ve diğ., 2012). Başlıca terpenoidler ve elde edildikleri kaynak bitkiler Tablo 2.6'da listelenmiştir.

Tablo 2.6: Başlıca terpenoidler ve elde edildikleri kaynak bitkiler.

Terpenoid Sınıfı	**Bileşik**	**Bileşiğin Kaynağı**
Monoterpenoid	Limonen	*Citrus limon* L.
	Kantaridin	*Mylabris phalerata Pallas*
Seskiterpenoid	Artemisinin	Artemisia *annua* L.
	Partenolid	*Tanacetum parthenium*
Diterpenoid	Tanşinon IIA	*Salvia miltiorrhiza* Bge
	Triptolid	*Tripterygium wilfordii* Hook. f
	Psödolarik asit B	*Pseudolarix amabilis* (Nelson)Rehd
	Andrografolid	*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees
	Oridonin	*Rabdosia rubescens*(Hemsl.)Hara
	Taxol	*Taxus brevifolia*
Triterpenoid	Kelastrol	*Tripterygium wilfordii* Hook. f
	Kukurbitasin	*Cucumis melo* L.
	Alisol B	*Alisma orientalis* (Sam.)Juzep
	Pakimik asit	*Poria cocos* (Schw.)Wolf
	Ursolik asit	*Ocimum sanctum, Vaccinium myrtillus*
	Betulinik asit	*Betula alba, Syncarpia glomulifera, Prunus delcis*
	Lupeol	*Aegle marmelos*
Tetraterpenoid	Likopen	*Lycopersicon esculentum* Miller
	Lutein	*Spinacia oleracea* (Ispanak)

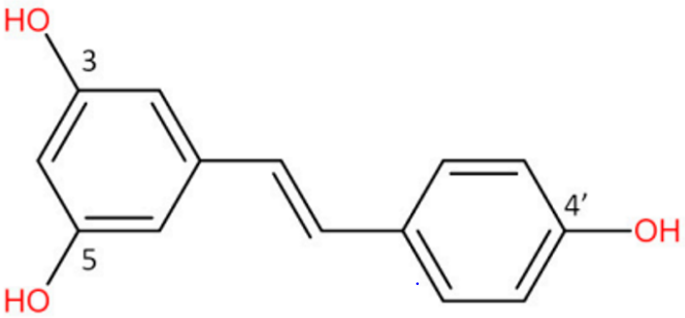
2.2.3. Stilbenler

Stilbenler moleküler ağırlıkları 210-270 g/mol arasında değişen doğal oluşumlu bileşiklerdir. Polifenolik bileşiklerin bir sınıfı olan stilbenlerin işlevi, viral veya mikrobiyal saldırılar, aşırı ultraviyole radyasyonu ve hastalık gibi çevresel tehditlere karşı bitkiyi korumaktır. Stilbenler ortak kimyasal yapılarında bir adet C_6-C_2-C_6 temel iskeletine sahiptirler ve bir eten çift bağı ile bağlanmış iki adet fenil grubu içerirler (Roupe ve diğ., 2006, Tsai ve diğ., 2017).

Resveratrol ve pterostilben en iyi bilinen stilbenlerdir. Resveratrolün trimetoksistilben, tetrametoksistilben ve pentametoksistilben olmak üzere metillenmiş türevleri; dihidroksistilben, tetrahidroksistilben ve heksahidroksistilben olmak üzere de hidroksillenmiş türevleri bulunmaktadır (Ferraz da Costa ve diğ., 2020).

Resveratrol (3,4',5-trihidroksi-*trans*-stilben), flavonoid sınıfına dahil olmayan bir polifenoldür (Şekil 2.11). Stilbenoid yapıya sahip ve doğal oluşumlu bir fitoaleksin olan resveratrol; üzüm, elma, yaban mersini, erik ve yer fıstığının da dahil olduğu 70'ten fazla bitki tarafından UV

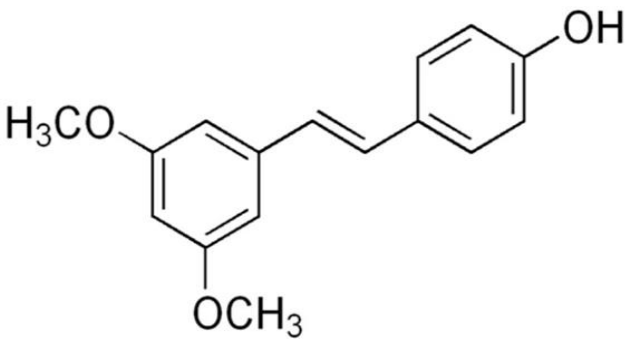
radyasyonu gibi çevresel stres koşullarına ve mikrobiyal enfeksiyona yanıt olarak üretilir (Signorelli ve Ghidoni, 2005, Koushki ve diğ., 2018). Resveratrol hem *trans* hem *cis* izomerik formlarda (Frémont, 2000) bulunmakla birlikte, yaygın olan formu *trans* izomeridir. Resveratrolün; antikanser, kemopreventif, antioksidan, antiviral, antiinflamatuar, kardyioprotektif ve nöroprotektif anlamda insan sağlığına yönelik birçok faydası bulunmaktadır (Shishodia ve Aggarwal, 2005).



Resveratrol
(3,4′,5-trihidroksi-trans-stilben)

Şekil 2.11: Resveratrolün kimyasal yapısı.

Pterostilben (*trans*-3,5-dimetoksi-4′-hidroksistilben), resveratrolün dimetillenmiş doğal bir analoğudur (Şekil 2.12). Aynı resveratrol gibi, flavonoid sınıfına dahil olmayan polifenolik bir bileşik ve fitoaleksindir. Pterostilben ile resveratrol arasındaki temel kimyasal fark; pterostilbenin iki metoksi ve bir hidroksil grubu içerirken, resveratrolün üç hidroksil grubu içermesidir (McCormack ve McFadden, 2012). Pterostilben, özellikle yaban mersini ("blueberry") ve üzümde bulunmaktadır. Yağda çözünebilen pterostilbenin yapısında bulunan iki metoksi grubu, bileşiğin lipofilik özelliğini arttırmakta ve bu da bileşiğe, biyoyararlanım açısından avantaj kazandırmaktadır (Chen ve diğ., 2017). Pterostilben; antikanser, antidiyabetik, antihipertansif ve antihiperlipidemik aktiviteye sahiptir. Buna ilâve olarak hem antioksidan ve antiinflamatuar özellikleri, hem de merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır (Kosuru ve diğ., 2016).



(3,5-dimetoksi-4′-hidroksistilben)

Şekil 2.12: Pterostilbenin kimyasal yapısı.

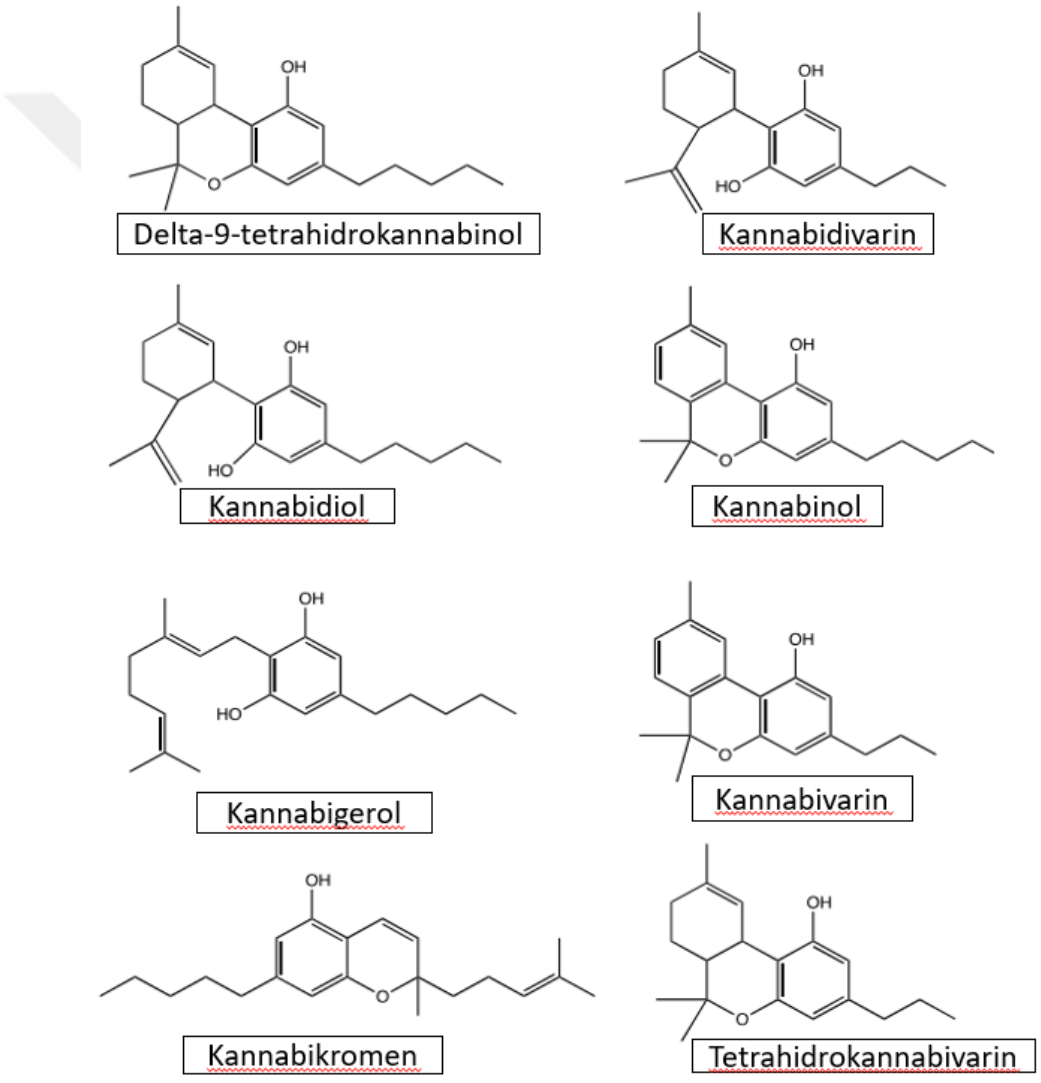
2.2.4. Kannabinoidler

Aktif kimyasal bileşikler olan ve hücre fonksiyonlarını farklı hücresel yolaklar üzerinden etkileyen kannabinoidler; endokannabinoidler, fitokannabinoidler ve sentetik kannabinoidler olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. Endokannabinoidler insan vücudu tarafından üretilirler, sentetik kannabinoidler ise yapay olarak sentezlenirler. Oleamid ve pregnenolon endokannabinoidlere iki örnektir. Fitokannabinoidler ise *Cannabis sativa* bitkisi tarafından üretilirler.

İzole edilmiş 100'ün üzerinde kannabinoid bulunmasına rağmen, bunların içerisinde ancak bazıları biyoaktivite açısından önem taşımaktadır. Tetrahidrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD), kannabigerol (CBG), kannabikromen (CBC), kannabinol (CBN), kannabidivarin (CBDV), kannabivarin (CBV) en önemli kannabinoidlerdir. Psikoaktif özellikte olan ve aynı zamanda intoksifikasyona yol açan THC ile psikoaktif özellikte olmayan ve intoksifikasyona yol açmayan CBD, en fazla çalışılmış olan kannabinoidlerdir (Kovalchuk ve Kovalchuk, 2020; Tomko ve diğ., 2020). Kannabinoidlerin kimyasal yapıları Şekil 2.13'de yer almaktadır.

Kannabinoidler hücreler üzerindeki etkilerini, G protein-eşlikli reseptörler (GPCR'ler) olan kannabinoid reseptör tip 1 (CB-R1) ve kannabinoid reseptör tip 2 (CB-R2) aracılığıyla gerçekleştirirler. CB-R1 reseptörleri ağırlıklı olarak merkezi sinir sisteminde bulunmakla birlikte, nöral olmayan diğer hücrelerde de anlatımları yapılmaktadır. Kannabinodilerin psikoaktif etkilerinin büyük bir çoğunluğu bu CB-R1 reseptörü aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptörler insan vücudunda, CB-R2 reseptörlerine oranla daha baskındır. CB-R2 reseptörleri

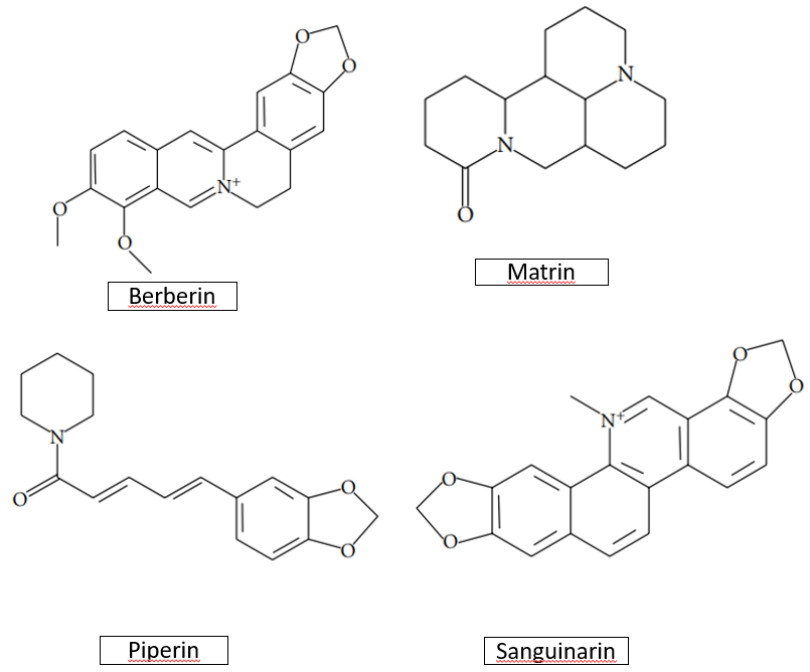
ise özellikle bağışıklıktan sorumlu dokularda yoğun olarak bulunmakla birlikte, merkezi sinir sistemi hücrelerinde de anlatımı yapılmaktadır (Mackie, 2008; Bridgeman ve Abazia, 2017). Bu kannabinoid reseptörlerinin aktifleşmesi sonucunda adenilat siklaz inhibisyonu, Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu, K^{+} kanallarının aktifleşmesi ve MAPK ("mitogen activated protein kinase"), PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz) sinyal yolaklarının aktivasyonu ve COX-2 sinyal yolağının modülasyonu gibi olaylar meydana gelir (Javid ve diğ., 2016).



Şekil 2.13: Kannabinoidlerin kimyasal yapıları (Tomko ve diğ., 2020).

2.2.5. Alkaloidler

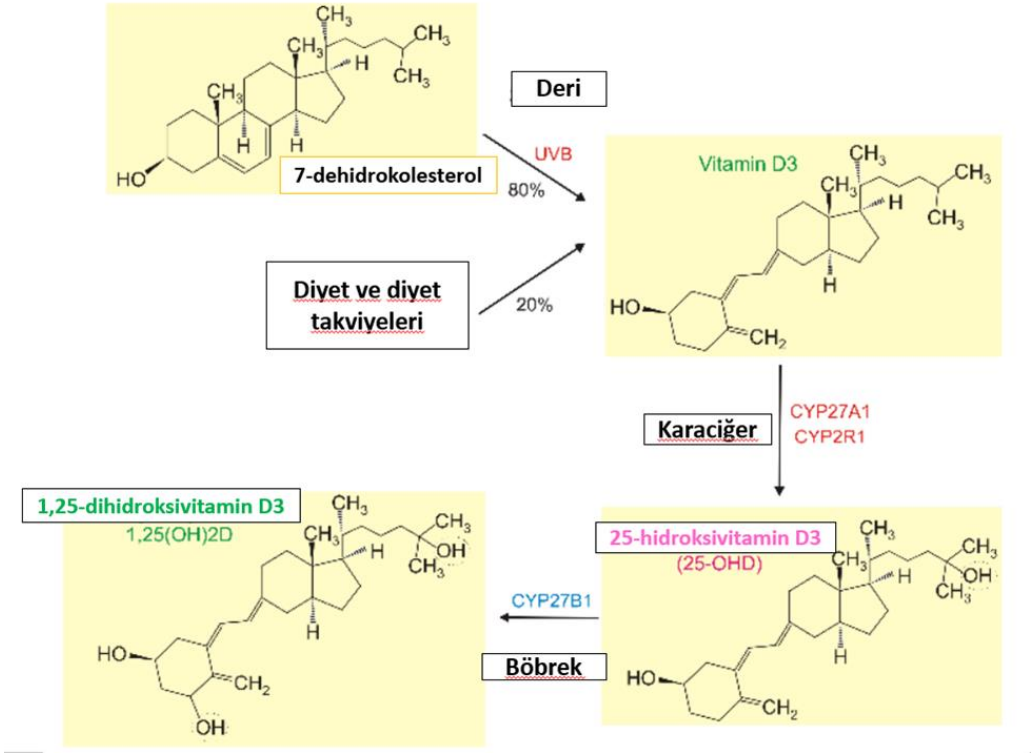
Alkaloidler yapılarında azot atomu taşıyan organik bileşiklerdir. Kimyasal yapıları heterosiklik halka sistemlerinden oluşan alkaloidlerin büyük bir çoğunluğu bitkilerden elde edilir. Alkaloidler insan sağlığı üzerinde antikanser, antiinflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal, antihipertansif, antiaritmik, antidiyabetik, diüretik, antiallerjik ve antiastimatik olmak üzere farklı farmakolojik aktivitelere sahiptirler. *Rhizoma coptidis*'den izole edilen berberin, *Sophora flavescens*'dan izole edilen matrin, *Piper nigrum* L.'den izole edilen piperin, Papaveracea ailesinden izole edilen sanguinarin antikanser aktivite açısından öneme sahip alkaloidlerdir (Lu ve diğ., 2012; Qiu ve diğ., 2014). Ayrıca *Catharanthus roseus*'den elde edilen vinkristin ve vinblastin, kemoterapötik ilaç olarak kanser tedavisinde kullanılmakta olan alkaloidlerdir. Bazı alkaloidlerin kimyasal yapısı Şekil 2.14'de gösterilmiştir.



Şekil 2.14: Bazı alkaloidlerin kimyasal yapıları.

2.2.6. D Vitamini

Bir sekosteroid hormon olan D vitamini, bitkisel kaynaklı D2 vitamini (ergokalsiferol) ve hayvansal kaynaklı D3 vitamini (kolekalsiferol) olarak iki gruba ayrılır. D vitamininin bu iki formu da diyet kaynaklarından elde edilebilir ve biyolojik olarak aktifleştirilmeleri gerekir. D3 vitamini ayrıca güneş ışığı etkisiyle insan derisinde (epidermiste) de üretilir. Deri, 290-320 nm UV-B radyasyonuyla karşılaştığında, bir perkürsör molekül olan 7-dehidrokolesterol'den D3 vitamini sentezlenme süreci tetiklenir. İki aşamalı olan bu sentez sürecinin ilk aşamasında karaciğerde, karbon 25 atomu, CYP2R1/CYP27A1 enzimleri (sitokrom P450 enzimleri) tarafından hidroksillenir ve 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3) molekülü oluşur. İkinci aşama böbrekte gerçekleşir ve 25(OH)D3 molekülü, CYP27B1 enzimi tarafından karbon 1 atomunda hidroksillenerek 1,25$(OH)_2D_3$ molekülü oluşur. D3 vitamininin aktif formu bu *1α,25-dihidroksivitamin D3* (1,25$(OH)_2D_3$) molekülüdür (Welsh, 2007; Vanhevel ve diğ., 2022) (Şekil 2.15).



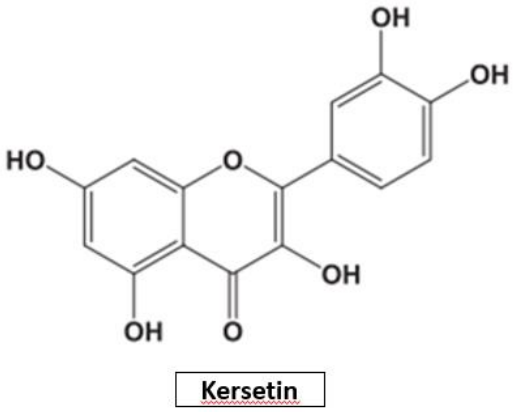
Şekil 2.15: D vitamininin sentezlenme süreci.

D vitamini, kalsiyum ve fosfat homeostazisindeki klasik rolünün dışında; hücre proliferasyonu, farklılaşması gibi farklı hücresel süreçlerdeki sinyal yolaklarında da düzenleyici etkiye sahiptir. D vitamini biyolojik fonksiyonlarını bir nükleer reseptör olan vitamin D reseptörü (VDR)'ne bağlanarak, genomik yolak üzerinden gerçekleştirir. Genomik yolakta, D vitamini önce VRD'ye bağlanır ve ardından retinoid-X-reseptörü (RXR) ile heterodimerik bir kompleks oluşturur. Bu komples nükleusa gider ve hedef genlerin promotörlerindeki vitamin D yanıt elementlerine (VDRE) bağlanarak söz konusu genlerin anlatımlarını düzenler (El-Sharkawy ve Malki, 2020).

2.3. ANTİKANSER ÖZELLİKLİ DOĞAL BİLEŞİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

2.3.1. Flavonoidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları

Bir flavonol olan kersetin (Şekil 2.16) en önemli antikanser aktivitelerini hücre döngüsünde G1, G1/S veya G2/M fazlarında hücrenin tutuklanmasına neden olarak gerçekleştirir. Meme kanseri hücrelerine uygulanan kersetin, CDK inhibitörü olan p21 proteininin anlatımını arttırmakta ve buna bağlı olarak pRb'nin fosforilasyon seviyesini azaltarak, hücre dögüsünde G1/S geçişini durdurmaktadır. Bunun yanı sıra G2/M geçişi düzenleyicilerinden olan siklin B1 ve CDK1'in seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (Jeong ve diğ., 2009). Ayrıca kersetin, uygulandığı MCF-7 hücrelerinde CDK2, siklin A ve siklin B proteinlerinin ekpresyonlarını azaltarak ve yanı sıra da p53 ve p57 proteinlerinin anlatımlarını arttırarak, S fazında hücre tutuklamasına neden olmaktadır (Chou ve diğ., 2010). Kersetinin meme kanseri hücrelerindeki diğer antikanser etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları Tablo 2.7'de özetlenmiştir.

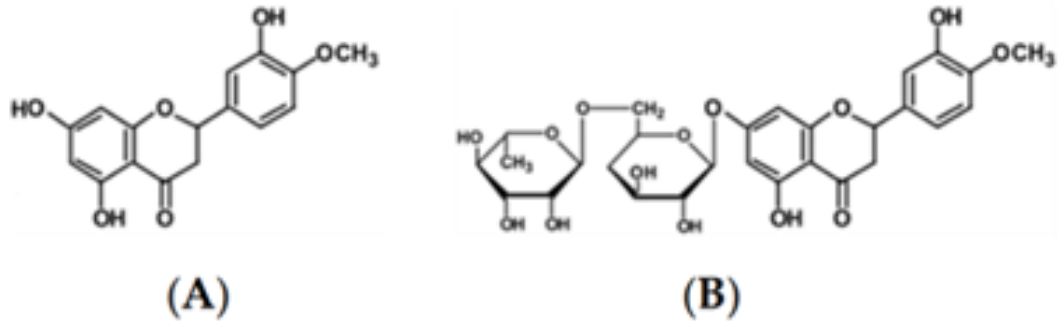


Şekil 2.16: Kersetinin kimyasal yapısı.

Tablo 2.7: Kersetinin meme kanseri hücreleri üzerine antikanser etkileri.

Meme Kanseri Hücre Hattı	Kersetinin Etkisi	Mekanizma	Kaynak
MCF-7 MDA-MB-231 T47D	EMT'nin baskılanması	E-kaderin artar Vimentin ve MMP-2 azalır	Cao ve diğ., 2018
MDA-MB-231	Apoptozun indüklenmesi	Mitokondri ve kaspaz-3-bağımlı yolak	Chien ve diğ., 2009
MCF-7	Apoptozun indüklenmesi	Bax ve kaspaz-3 seviyesinde artış, Bcl-2 gen anlatımında azalış	Khorsandi ve diğ., 2017
MCF-7 MDA-MB-231	EMT, anjiyogenez ve invazyonun inhibisyonu	Vimentin, N-kaderin, Snail, MMP-2, MMP-9 ve VEGFR-2 seviyelerinde azalış, E-kaderin seviyesinde artış	Balakrishnan ve diğ., 2016
MCF-7 MDA-MB-231	Metastazın inhibisyonu Glikoz alımının inhibisyonu	MMP-2, MMP-9 ve VEGF seviyelerinde azalış, GLUT1 protein seviyesinde azalış, Akt/mTOR sinyal yolağının inhibisyonu	Jia ve diğ., 2018

Bir flavanon olan hesperetin, hesperidinin glikozide olmamış (aglikon) formudur. Hesperidin, bir flavanon glikozididir ve hesperitine bir disakkarid olan rutinoz bağlanmasıyla oluşur (Roohbakhsh ve diğ., 2015) (Şekil 2.17). Benzer bileşikler olan hesperetin ve hesperidin, meme kanseri hücrelerindeki antikanser aktivitelerini de benzer moleküler mekanizmalar üzerinden gerçekleştirirler. Hücre proliferasyonunun inhibisyonu, apoptozun indüklenmesi, hücre döngüsünün durdurulması ("cell cycle arrest"), tümör büyümesinin, anjiyogenezin ve metastazın baskılanması olarak özetlenebilecek bu mekanizmalarda hesperitin ve hesperidinin hedef aldığı moleküller farklılık gösterebilmektedir.



Şekil 2.17: Hesperetin (A) ve hesperidinin (B) kimyasal yapıları.

MDA-MB-231 hücrelerinde, hesperetin; glukoz transporter 1 (GLUT1) protein seviyesini azaltarak, glukoz transporter 4 (GLUT4)' ün hücre periferine dağılımını inhibe ederek, insulin reseptör-beta alt birimi (IR-beta) ve Akt fosforilasyonunu baskılayarak glukoz alımını azaltmakta ve bunun sonucu olarak da hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir (Yang ve diğ., 2013).

HER2-pozitif SK-BR-3 hücrelerinde, hesperetin, hücre büyümesini inhibe edici ve apoptoz indükleyici bir etkiye sahiptir. Hesperetinin bu hücrelerde HER2 tirozin kinaz (HER2-TK) aktivitesini inhibe ettiği, hücrelerin G2 fazında tutuklanmasına yol açtığı, kaspaz-8 ve kaspaz-3 aktifleştirmesi sonucu apoptozu indüklediği belirlenmiştir (Chandrika ve diğ., 2016).

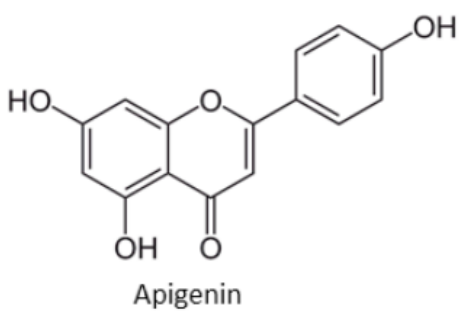
Hesperetinin MCF-7 hücrelerinde, siklin-bağımlı kinazlar olan CDK2 ile CDK4'ün ve aynı zamanda siklin D ve E'nin anlatımını azalttığı, $p21^{Cip1}$ and $p27^{Kip1}$ anlatımını arttırdığı ve böylece hücre döngüsünü G1 fazında durdurduğu; buna ek olarak, Bcl-2 protein düzeyini azaltıp Bax düzeyini arttırdığı ve apoptozu indüklediği belirlenmiştir (Choi, 2007).

Hesperidin, MDA-MB-231 hücrelerinde programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1)'in anlatımını inhibe etmektedir. Bunu da Akt ve NF-κB sinyal yolaklarını baskılaması sonucu gerçekleştirmektedir. Ayrıca hesperidin, bu hücre hattında matriks metalloproteinazların (MMP-9 ve MMP-2) salgılanmasını inhibe ederek metastatik fenotipi baskılamaktadır (Kongtawelert ve diğ., 2020).

Ayrıca meme kanseri kök hücresi (BCSC) özelliği gösteren MCF-7 mamosferlerinde (3D) yapılan çalışmada hesperidinin hücre peroliferasyonunu, mamosfer ve koloni oluşumunu, hücre

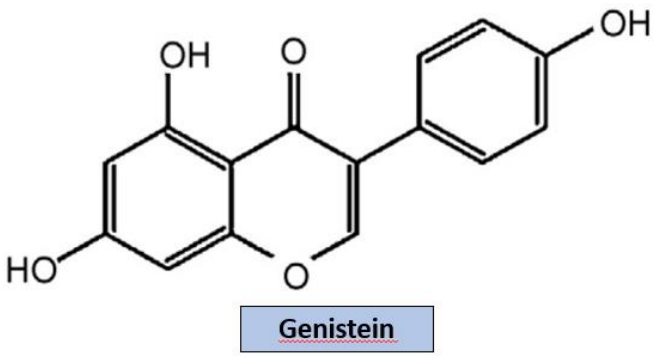
migrasyonunu inhibe ettiği; G0/G1 fazında hücre tutuklaması meydana getirdiği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Apoptoz sürecinde Bcl-2'nin mRNA seviyesinde azalmaya, p53 seviyesinde ise artışa neden olduğu ve bunlara ek olarak, EMT'de rol oynayan MMP-9 anlatımında düşüşe neden olduğu belirlenmiştir (Hermawan ve diğ., 2021).

Flavonların bir üyesi olan apigenin (Şekil 2.18), meme kanseri hücrelerindeki antikanser etkilerini hücre döngüsü, epigenetik mekanizmalar, NF-κB sinyal yolağı ve apoptoz üzerinden gerçekleştirir. Hücre spesifik olarak bakıldığında MDA-MB-231 hücrelerinde CDK1, siklin A ve siklin B anlatımlarını baskıladığı, histon H3 asetilasyonuna bağlı olarak $p^{21WAF1/CIP1}$ anlatımında artış ve G2/M fazında hücre tutuklaması meydana getirdiği (Tseng ve diğ., 2017); SKBR3 hücrelerinde aktif kaspaz-3, kaspaz-8 ve PARP seviyesinde artışa neden olduğu ve apoptozu indüklediği (Seo ve diğ., 2015); MCF-7 ve MCF-7 HER2 hücrelerinde ise NF-κB sinyal yolağını bloke ettiği (Seo ve diğ., 2012) belirlenmiştir.



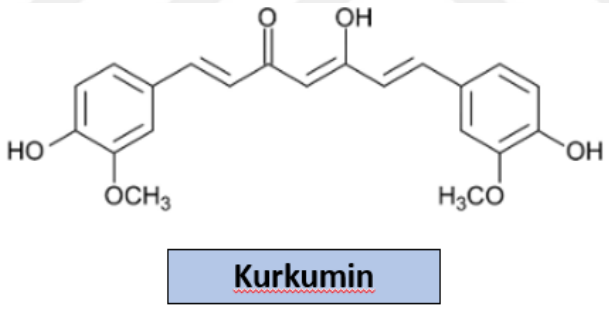
Şekil 2.18: Apigeninin kimyasal yapısı.

Bir izoflavonoid olan genisteinin (Şekil 2.19) meme kanseri hücrelerindeki antikanser mekanizmaları hücre döngüsü, apoptoz ve hücre proliferasyonunun inhibisyonuyla ilişkilidir. Genisteinin, siklin B anlatımını baskıladığı ve hücre döngüsünün G2/M fazında hücre tutuklaması meydana getirdiği bilinmektedir (Kobayashi ve diğ., 2002). Bütün bunlara ek olarak genisteinin, NF-κB/p65 protein seviyesini ve NF-κB'nin DNA'ya bağlanma aktivitesini azalttığı; Bax protein seviyesini arttırırken, Bcl-2 protein seviyesini azalttığı ve kaspaz-3'ün aktifleşmesini sağladığı; epigenetik modifikasyonlar sayesinde p21 ve p16 tümör suppressör genlerinin anlatımlarını arttırdığı belirlenmiştir (He ve Chen, 2013).



Şekil 2.19: Genisteinin kimyasal yapısı.

Polifenolik bir bileşik olan kurkumin, *Curcuma longa* (zerdeçal) bitkisinden izole edilir. Kurkumin, turuncu-sarı renkte ve kristal yapıda lipofilik bir bileşiktir (Seca ve Pinto, 2018) (Şekil 2.20).



Şekil 2.20: Kurkuminin kimyasal yapısı.

Kurkumin, meme kanseri hücreleri üzerindeki antikanser etkisini farklı mekanizmalarla gösterir. CDK/siklin komplekslerini hedef alan kurkumin; CDK4-siklin D1 birleşmesini bloke ederek, siklin E'nin proteazom-aracılı yıkımını ve CDK inhibitörlerinin anlatımlarında artışı stimüle ederek antiproliferatif etki gösterir. Ayrıca, p53-bağımlı yolak üzerinden ve proapoptotik Bax proteininin seviyesini arttırarak apoptozu indükler. Kurkuminin antikanser aktivitesi, NF-κB'nin ve VEGF izomerlerinin anlatım seviyelerini azaltmasıyla da ilişkili bulunmuştur (Song ve diğ., 2019).

2.3.2. Terpenoidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları

Bütün terpenoid sınıflarına genel olarak bakıldığında; terpenoidlerin antikanser etki mekanizmalarının hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi, apoptozun indüklenmesi, anjiyogenezin ve metastazın inhibisyonu, topoizomeraz I enziminin inhibisyonu, hücre döngüsünün durdurulması, çoklu ilaç direnci (MDR)'nin tersine çevrilmesi ve tümör hücre rediferansiyasyonunun indüklenmesi olduğu görülmektedir (Huang ve diğ., 2012).

Monoterpenlerden olan olan limonen, perilil alkol ve perilik asit; MCF-7, T4TD, MDA-MB-231 hücrelerinde siklin D1 anlatımını azaltarak, hücre döngüsünü G1/S fazında durdurmakta ve hücre büyümesini inhibe etmektedir (Bardon ve diğ., 1998).

Limonen ve perilil alkol başta olmak üzere monoterpenlerin en önemli antikanser aktivitelerinden bir diğeri, post-translasyonel izoprenilasyon süreci üzerinde meydana getirdiği inhibe edici etkidir. İzoprenilasyon, proteinin karboksil ucunda veya ona yakın bulunan Cys bakiyesine lipofilik bir izoprenoid grubunun kovalent olarak bağlanmasıdır. Genellikler, prenillenmiş proteinler hücre büyümesini ve transformasyonunu düzenledikleri için, bu proteinlerin prenilasyonunu inhibe etmesi monoterpenlerin antitümör aktivitelerinden biri olarak kabul edilir (Crowell, 1997).

Bir diterpen olan tanşinon IIA'nın, MDA-MB-231 hücrelerinde; Bax, p21 ve kaspaz-8 protein seviyelerini arttırıp, Bcl-2 proteininin anlatımını azaltarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Su ve Lin, 2008).

Triterpenlerden olan ursolik asitin, MDA-MB-231 hücrelerinde Akt, mTOR ve Jun N-terminal kinaz (JUNK) sinyal yolaklarının fosforilasyonunu baskılayıp, bunun sonucunda MMP-2 ve u-PA proteinlerinin anlatımını inhibe ettiği ve böylece anti-invazif etki gösterdiği belirlenmiştir (Yeh ve diğ., 2010).

Bir diğer triterpen olan betulinik asitin ise meme kanseri hücreleri üzerinde çok yönlü antikanser etkileri bulunmaktadır. Betulinik asit, p21 proteinin anlatımını arttırarak veya siklin D1'i inhibe ederek hücre döngüsünün G1 fazında hücre tutuklamasına yol açmaktadır. Ayrıca betulinik asit, NF-κB ekspreyonunu ve aktivasyonunu inhibe ederek, NF-κB - aracılı sinyal yolaklarını baskılamaktadır. MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde topoizomeraz I ve II enzimlerini inhibe eden betulinik asit, birçok farklı meme kanseri hücre hattında mitokondriyal

yolak üzerinden apoptozu da indüklemektedir. Betulinik asit VEGF, VEGFR1 ve VEGFR2'yi inhibe ederek anti-anjiyojenik etki; MMP'lerin ve integrinlerin anlatımını azaltarak ise anti-metastatik etki göstermektedir (Luo ve diğ., 2016).

Tetraterpenoid sınıfında yer alan ve aynı zamanda bir karotenoid olan likopenin, MCF-7, SK-BR-3 ve MDA-MB-468 hücrelerinde ERK1/2 aktivasyonunu indüklediği, siklin D1'i baskılayıp p21 seviyesinde arttışa neden olduğu ve hücre döngüsünü G0/G1 fazında durdurduğu, sadece MDA-MB-468 hücrelerinde Akt ve mTOR fosforilasyonunu inhibe ettiği ve pro-apoptotoik Bax protein seviyesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir (Takeshima ve diğ., 2014). Ayrıca likopen, MDA-MD-231 hücrelerinde TNFα-indüklü NF-κB p65 alt biriminin nükleer translokasyonunu ve IκB kinaz aktivitesini inhibe ederek NF-κB sinyal yolağını baskılamakta, bunun sonucunda da NF-κB'ye duyarlı genlerin anlatım seviyelerini azaltmaktadır (Assar ve diğ., 2016).

2.3.3. Stilbenlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları

Resveratrolün antikanser aktivitesinde hedef aldığı mekanizmalar inflamasyon ve oksidatif stres, hücre döngüsü, apoptoz, hormon sinyalizasyonu, anjiyogenez, metastazdır. Ayrıca resveratrol epigenetik düzenlenmelerde de etkilidir.

Faz I sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden, faz II detoksifikasyon enzimlerini indükleyen resveratrol; reaktif oksijen türleri oluşumunu, siklooksijenazı (COX) ve inflamatuar sitokinleri azaltarak oksidatif stres ve inflamasyon miktarını düşürür (Ferraz da Costa ve diğ., 2020). Buna tezat yönde, resveratrolün aynı zamanda pro-oksidan işlevi de bulunmaktadır. Kanser hücrelerinde oksidatif stresi arttırarak oksidatif hasar yaratır ve böylece hücre ölümünü tetikler. Resveratrol uygulanmış MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında, ROS seviyelerinin yükseldiği ve hücre senesensinin meydana geldiği gözlemlenmiştir (Ji ve diğ., 2018).

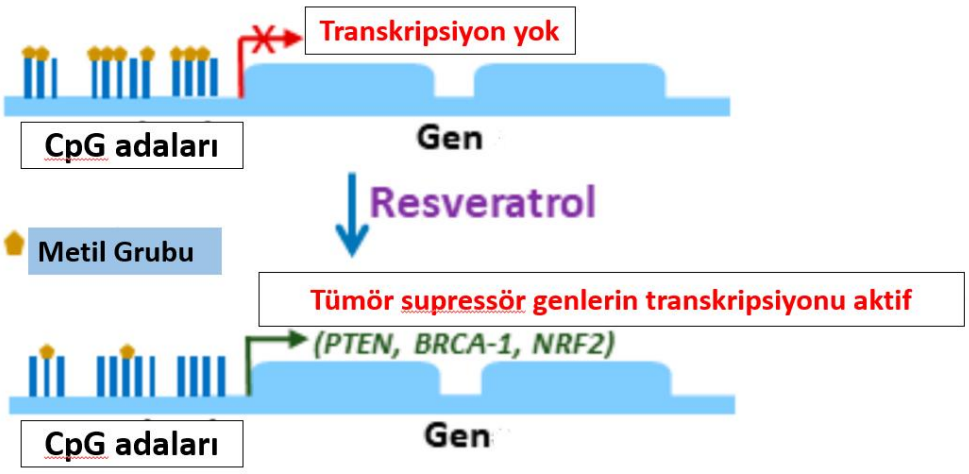
Resveratrol, siklinler ve siklin-bağımlı kinazlar (CDKs)'dan oluşan hücre döngüsü düzenleyici mekanizmayı modüle ederek hücre tutuklaması meydan getirir (Kim ve diğ., 2004).

VEGF üretimini baskılayarak doğrudan bir mekanizmayla, HIF-1 (hipoksi indüklenebilir faktör-1) üretimini inhibe edip bu sayede VEGF salınımını engelleyerek de dolaylı bir

mekanizmayla antianjiyojenik etki gösterir (Talib ve diğ., 2020). Resveratrolün antimetastatik etkisi, MMP-2 ve MMP-9 başta olmak üzere MMP'lerin anlatımını ve aktivitesini azaltmasıyla meydana gelir. Lee ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada resveratrolün, 4T1 fare meme kanseri hücrelerinde MMP-9 aktivitesini azaltarak hem *in vitro* hem *in vivo* ortamda metastazı inhibe ettiği gösterilmiştir.

Resveratrol apoptotik süreçlerdeki etkisini, seramid üretimini ve Fas ligand (FasL) gibi apoptotik reseptörlerin anlatımını arttırarak ve mitokondriyal apoptotik yolağı indükleyerek, nükleer faktör κ B (NF-κB), siklooksijenaz-2 (COX-2), fosfatidilinositol 3– kinaz (PI3K), and mTOR gibi antipoptotik aracıları/molekülleri inhibe ederek meydana getirir (Ashrafizadeh ve diğ., 2021).

Epigenetik mekanizmalar ve resveratrol ilişkisine dair yapılmış çalışmalarla, resveratrolün meme kanserindeki tümör supresör genlerinin epigenetik yoldan yeniden aktivasyonunu sağladığı anlaşılmıştır (Şekil 2.21) (Farhan ve diğ., 2019). Resveratrolün MCF-7 hücrelerinde, meme kanserinde tanımlanmış bir tümör supresör gen olan fosfataz-tensin homoloğu (PTEN) geninin promotör bölgesindeki DNA metilasyonunu azaltarak, bu genin anlatımını indüklediği belirlenmiştir (Stefanska ve diğ., 2012).



Şekil 2.21: Resveratrolün epigenetik yoldan tümör supresör genlere etkisi (Farhan ve diğ., 2019).

Pterostilben antikanser aktivitesini; oksidatif stresi ve inflamasyonu önleyici, proliferasyonu, anjiyogenezi, invazyonu, metastazı inhibe edici ve apoptoz indükleyici mekanizmalar üzerinden gerçekleştirir.

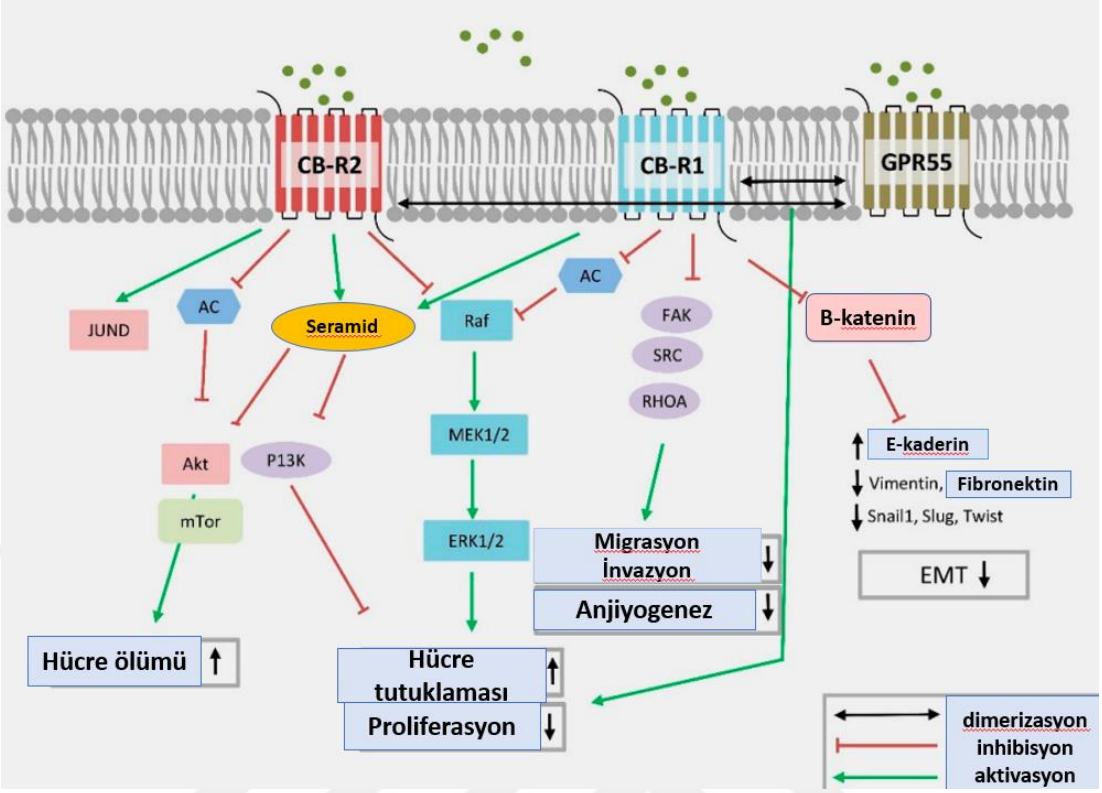
İnflamatuar enzimler olan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir-nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimlerini inhibe eden pterostilben, aynı zamanda antioksidan emzimleri olan glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzimlerinin miktarında artış sağlar (Kosuru ve diğ., 2016).

Pterostilben meme kanserinde, hücre tipine baplı olarak, G0/G1, G2/M noktalarında veya S fazında hücre tutuklaması meydana getirir. Hücre döngüsü üzerindeki bu etkisini siklin-bağımlı kinaz-2 (CDK-2), siklin D1, telomerazı inhibe ederek ve p21 miktarında artış meydana getirerek gerçekleştirir. Pterostilben, meme kanseri üzerindeki bir diğer antitümör etkisi olan apoptoz indükleyici etkisini hem mitokondriyal hem de Fas-aracılı apoptotik yolaklar üzerinden meydana getirir. Pro-apoptotik proteinler olan Bax ve Bid proteinlerinin anlatımını arttırırken, anti-apoptotik protein olan Bcl-2 ve survivin proteinlerinin anlatımını azaltır. Pterostilben, mezenkimal proteinler olan vimentin ve N-kaderin seviyelerini azaltarak ve junktional protein olan E-kaderin miktarını arttırarark epiteliyal-mezenkimal geçişi (EMT) inhibe eder. MMP-2 ve MMP-9 miktarını azaltarak da metastaz üzerinde inhibe edici etki gösterir (Wakimoto ve diğ., 2017; Levenson and Kumar, 2020).

2.3.4. Kannabinoidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları

Kannabinoidlerin genel antikanser aktiviteleri tümör hücre proliferasyonunun, tümör invazyonu ile metastazının, anjiyogenezin ve kemoterapötik direncin inhibisyonunu ve apoptozun indüklenmesini kapsamaktadır.

Kannabinoid reseptörü-aracılı mekanizmada, kannabinoidler kendi kannabinoid reseptörlerine bağlanarak meme kanseri üzerindeki antikanser mekanizmaları başlatırlar. Hücre döngüsünü, CB-R1'e bağlandıklarında G1/S fazında, CB-R2'ye bağlandıkların da ise G2/M fazında durdururlar. Yine CB-R2'ye bağlandıklarında, transkripsiyon faktörü jun-D'yi aktive ederek veya Akt'yi inhibe ederek apoptozu indüklerler. CB-R1 üzerinden, FAK/SRC/RhoA yolağını baskılayarak hücre migrasyonunu inhibe ederler. Yine CB-R1 üzerinden beta-katenini baskılayarak, epiteliyal-mezenkimal geçişi (EMT) inhibe ederler (Kisková ve diğ., 2019) (Şekil 2.22).



Şekil 2.22: Kannabinoidlerin meme kanserinde CB-R-aracılı antitümör aktivitesi (Kisková ve diğ., 2019).

Tetrahidrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD) ve kannabinol (CBN); tümör hücrelerinde çoklu ilaç direnci (MDR)'nin oluşumunda büyük rol oynayan ATP-bağlayan kaset taşıyıcıları (ABC transporters) ailesinin üyeleri olan P-glikoproteini (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir (Holland ve diğ., 2007; Tournier ve diğ., 2010). Kannabinoidlerin meme kanseri hücrelerindeki hücre-spesifik antitümör aktiviteleri Tablo 2.8'de özetlenmiştir.

Tablo 2.8: Kannabinoidlerin meme kanseri hücrelerindeki antitümör aktiviteleri.

Kannabinoid	Meme Kanseri Hücre Hattı	Antitümöral Aktivite	Kaynak
THC	MDA-MB-231, MDA-MB-468, SKBR-3, MCF-7, T47D	Apoptozun indüklenmesi Cdc2 baskılanması G2/M geçişinde hücre tutuklaması	Caffarel ve diğ., 2006
CBD	MCF-7, MDA-MB-231	G1/S geçişinde hücre tutuklaması Kaspaz-3 aktivasyonu ile apoptoz	Ligresti ve diğ., 2006
CBD, CBC ve CBG	MCF-7	Hücre proliferasyonunun inhibisyonu	Ligresti ve diğ., 2006
THC, CBD	MDA-MB-231, MDA-MB-436	Antiproliferatif etki ID-1 üzerinden invazyonun baskılanması	McAlllister ve diğ., 2007
CBD	SUM159, SCP2	Proliferasyonun, koloni oluşumunun ve migrasyonun inhibisyonu	Elbaz ve diğ., 2015
CBD	4T1 ve MVT-1 ksenografları	Tümör büyümesinin, anjiyogenezin ve metastazın inhibisyonu	Elbaz ve diğ., 2015
CBD	6D (Daha malign fenotipe sahip MCF-7)	Migrasyon ve invazyonun baskılanması, EMT inhibisyonu, Normal epitel organizasyonun ve hücre kontaktlarının yeniden sağlanması	García-Morales ve diğ., 2020

2.3.5. Alkaloidlerin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları

Berberinin, TNBC hücrelerinde kaspaz-3 ve -9 -aracılı apoptozu indüklediği belirlenmiştir (Zhao ve diğ., 2017). Matrin, MDA-MB-231 hücrelerinde proliferasyonu ve invazyonu inhibe etmektedir. Hedef moleküller açısından analiz edildiğinde, matrinin antikanser etkisinin Bcl-2/Bax protein oranını, MMP-9, MMP-2, EGF, VEGFR1, Akt, NF-KB protein seviyelerini azaltarak; bunların ek olarak da Akt fosforilasyonunu ve NF-KB p-65'in DNA'ya bağlanma aktivitesini inhibe ederek gerçekleştirdiği görülmektedir (Yu ve diğ., 2009). Piperinin de, 4T1 hücrelerinde apoptozu indüklediği ve yanı sıra G2/M fazındaki hücre miktarı yüzdesini artırdığı gösterilmiştir (Lai ve diğ., 2012).

2.3.6. D Vitamininin Meme Kanseri Hücrelerindeki Antikanser Etki Mekanizmaları

D vitaminin meme kanseri hücrelerindeki antikanser aktivitelerinden ilki, aromataz anlatımının düzenlenmesiyle ilişkilidir. Aromataz, androjenik perkürsörlerden östrojen sentezini katalizleyen bir enzimdir. Kalsitrol, aromataz anlatımını iki farklı yolak üzerinden baskılar. Birincisinde, ilgili genin promotöründeki vitamin-D response elementleri aracılığıyla aromataz

transkripisiyonunu inhibe eder. İkinci yolakta ise aromataz transkripsiyonunun major stimulanı olan prostaglandinlerin (PGs) seviyesini azaltarak dolaylı inhibisyon gerçekleştirir (Krishnan ve diğ., 2010).

Bir diğer antikanser mekanizma olarak, D3 vitamininin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde NF-κB aktivitesini inhibe ettiği belirlenmiştir (Tse ve diğ., 2010). Yine MCF-7 hücrelerinde 1,25(OH)2D3, ER seviyesini düşürmekte ve yanı sıra hücre büyümesi gibi östrojenik cevapları zayıflatmaktadır (Swami ve diğ., 2000). 1,25(OH)2D3, MCF10CA1a ve MDA-MB-231 hücrelerinde E-kaderin anlatımını arttırıp, N-kaderin anlatımını azaltarak, hem EMT'yi hem de hücrelerin metastatik kapasitesini inhibe etmektedir (Wilmanski ve diğ., 2016). D3 vitamini hücre döngüsünü inhibe edici, apoptoz indükleyici etkilere de sahiptir. MCF-7 hücrelerinde siklin D3-CDK4/6, CDK6-siklin D1/3 kinaz aktivitelerini inhibe ettiği belirlenmiştir (Verlinden ve diğ., 1998; Jensen ve diğ., 2001). D vitamininin hücre döngüsü, apoptoz ve anjiyogenez üzerindeki etkileri Tablo 2.9'da özetlenmiştir.

Tablo 2.9: D vitamininin meme kanseri hücrelerindeki antikanser etki mekanizmaları.

D Vitamini	Hücre döngüsü üzerindeki etkisi	Kaynak
$1,25(OH)_2D_3$	Siklin D1 transkripsiyonunu azaltır, p21 ve p27 anlatımlarını arttırır, hücre döngüsünün G1 fazında hücre tutuklaması meydana getirir	Verlinden ve diğ., 1998
$1,25(OH)_2D_3$	Siklin D1/CDK4 aktivasyonunu engeller, c-MYC anlatımını azaltır, G1 fazında hücre tutuklaması meydana getirir	Jensen ve diğ., 2001
	Pro-apoptotik etkisi	
$1,25(OH)_2D_3$	Bax, Bak seviyelerini arttırır, Bcl-2 seviyesini, Ras anlatımını, MEK ve ERK1/2 fosforilasyonunu azaltır	Vanhevel ve diğ., 2022
	Anjiyogenezi inhibe edici etkisi	
$1,25(OH)_2D_3$	VEGF salınımını azaltır	Ben-Shoshan ve diğ., 2007

2.4. VERİ VE VERİ TABANI YÖNETİM SİSTEMLERİ

Günümüz dünyasında eğitimden, ekonomiye, hukuktan, ticarete hemen her alanda olduğu gibi, bilim ve özellikle yaşam bilimleri alanlarında da veri çok büyük bir değere sahiptir. Hedefe yönelik doğru verilerin toplanması, depolanması ve bu verilerin işlenerek bilgi çıkarımı sağlanması; hem söz konusu alanla ilgili karar verme süreçlerine yön vermek açısından, hem de bir sonraki araştırma adımlarını doğru belirleyebilme açısından büyük önem taşımaktadır.

2.4.1. Verinin Tanımı ve Veri Tipleri

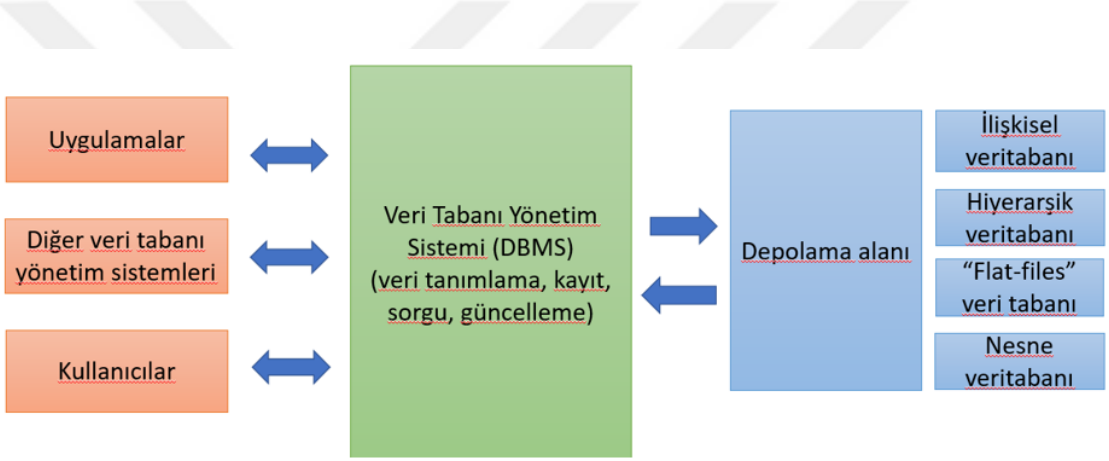
Veri, temel anlamda, yapılandırılmış veri ("structured data") ve yapılandırılmamış veri ("unstructured data") olarak iki kategoriye ayrılır. Yapılandırılmış veri, hem insanlar hem de bilgisayarlar tarafından tanımlanabilir ve erişilebilir, standardize edilmiş parçalara bölünmüş veridir. Önceden tanımlanmış formatlarda organize edilen yapılandırılmış veri, ilişkisel veri tabanlarında veya SQL (yapılandırılmış sorgu dili, "structured query language") destekli veri ambarlarında depolanır. Yapılandırılmış veriye örnek olarak elektronik hasta kayıtlarındaki isim, telefon numarası, yaş, kilo, boy, kan basıncı, kan şekeri düzeyi verileri sıralanabilir (Nancy ve Maheswari, 2020).

Yapılandırılmamış veri ise önceden belirlenmiş bir formata göre organize edilmemiş veridir. Bu nedenle yapılandırılmamış veriler analiz edilmeden önce bir ön işleme aşaması gerektirir. Kalitatif özellikteki yapılandırılmamış veriler, önceden belirlenmiş bir veri modeline sahip

olmadıkları için ilişkisel olmayan veri tabanlarında veya NoSQL veri tabanlarında saklanırlar. Fotoğraflar, ses kayıtları, videolar, elektronik postalar, sosyal medya aktiviteleriyle oluşan veriler ve her çeşit doküman yapılandırılmamış veri örnekleridir (Eberendu, 2016).

2.4.2. Veri Tabanı Yönetim Sistemleri

Veriler sistematik olarak organize edilerek veri tabanlarında depolanır ve saklanır. Veri tabanları veriye erişime, veri eklemeye ve güncellemeye, sorgulama yapmaya, gerekli verinin alınmasına imkân veren bilgisayar destekli sistemlerdir. Veri tabanı yönetim sistemi ("Database Management System, DBMS") ise veri tabanının yönetimini ve veri tabanına erişimi sağlar. Bir veri tabanı yönetim sisteminin genel yapısı Şekil 2.23'de gösterilmektedir.



Şekil 2.23: Bir veri tabanı yönetim sisteminin genel yapısı.

En iyi bilinen veri tabanı tipi, ilişkisel veri tabanı ("relational database")'dır. İlişkisel veri tabanı, Codd'un (1970) ilişkisel veri modeline dayanmaktadır. İlişkisel veri tabanında temel prensip, verilerin birbiriyle ilişkilendirildiği bir tablo formatında saklanmasıdır. Veri, her bir veri kaydının bir satırda tutulduğu ve o veriye ait her bir özelliğin de bir kolonda yer aldığı tablolarda depolanır. İlişkisel veri tabanının kullanım amacı veriyi, veri tekrarını önleyerek, veri bütünlüğü içerisinde etkin şekilde saklamaktır.

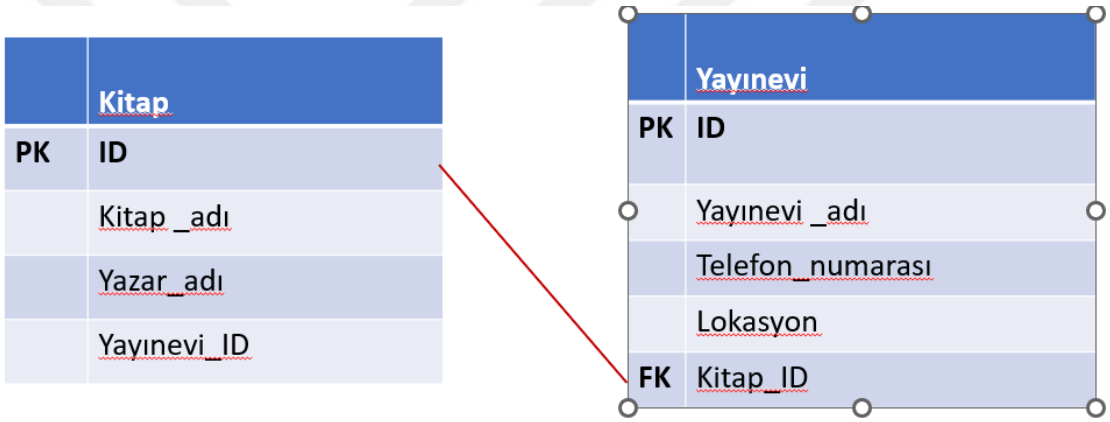
Microsoft SQL Server, IBM DB2, Oracle, MySQL ve Microsoft Access ilişkisel veri tabanı yönetim sistemlerinin en bilinen örnekleridir (Bassil, 2012).

İlişkisel veri tabanları, veri sorgulama ve erişiminde SQL adı verilen yapılandırılmış sorgu dilini kullanır. Yeni veri eklemenin, var olan veriyi güncellemenin veya silmenin, veri geri

alımının, sorgulama ve raporlamanın kolaylığı, ilişkisel veri tabanının kullanıcılar açısından tercih edilir özelliklerindendir (Jatana, 2012).

2.4.3. İlişkisel Veri Tabanlarında Birincil ve İkincil Anahtarlar

İlişkisel veri tabanlarında tablolar arasındaki ilişkiler (bağlantılar), tablolara ait birincil anahtarlar ("primary key", PK) ve ikincil (yabancı) anahtarlar ("foreign key", FK) kullanılarak kurulur. Bir tablonun birincil anahtarı özelliğindeki kolon/alan ("field") genellikle "ID" kolon/alan adıyla isimlendirilir. Aralarında ilişki kurulacak iki tablodan ilkinin birincil anahtarı, aynı zamanda diğer tablonun ikincil anahtarıdır ve bu iki anahtarın bağlantılandırılmasıyla tablolar arası ilişki kurulur (Akadal, 2021) (Şekil 2.24).



Şekil 2.24: İki tablo arasında anahtarlar kullanılarak ilişki kurulması.

2.4.4. Yaşam Bilimleri Alanlarında İlişkisel Veri Tabanı Temelli Çalışmalar

İlişkisel veri tabanı temelli veri yönetiminden, yaşam bilimlerinin birçok farklı branşında yararlanılmaktadır. Literatür taraması yapıldığında farmakognozi (Mumtaz ve diğ., 2016), botanik (Uddin ve Lee, 2020), farmakoloji (Lv ve diğ., 2022) vb. alanlarda ilişkisel veri tabanı temelli çalışma örneklerine rastlanmaktadır.

Uddin ve Lee tarafından (2020) yapılan bir çalışmada, Bangladeş'teki tıbbi bitkiler için bir veri tabanı (MPB 3.1 database) hazırlanmıştır. Veri tabanında 1208 adet tıbbi bitkiye ait veri (bitkilerin bilimsel ismi, ailesi, yetişme habitatı, bitkilerin hangi kısmının kullanıldığı, hangi tıbbi amaçla kullanıldığı) yer almaktadır. Veri tabanının tasarımında "MySQL relational database management system" kullanılmıştır.

Neveu ve diğ. (2010) tarafından yapılan bir başka çalışmada, gıdalardaki polifenol içeriği verilerini depolayan "Phenol-Explorer" isimli bir veri tabanı hazırlanmıştır. Veri tabanının ilk tasarımında MS Access kullanılmış, tasarım sürecinin sonunda tüm veriler, aynı zamanda web arayüzü olarak kullanılan MySQL'e aktarılmıştır.

Bir başka çalışmada ise ilaç tasarımı amacıyla kullanılabilir tıbbi bitkiler veri tabanı hazırlanmıştır (Mumtaz ve diğ., 2016). "Medical Plants Database for Drug Designing (MPD3)" adı verilen veri tabanının yapılandırılmasında MS Access kullanılmıştır.

Bir diğer literatür örneğinde (Özdemir, 2021) "Drug-Drug Gene Interaction Catalogue (DDGICat)" adı verilen bir veri tabanı yer almaktadır. Söz konusu veri tabanındaki veriler, DrugBank, PharmGKB, Ensembl, KEGG Drug, ONC High, vb. diğer farklı veri tabanlarından elde edilmiştir. DDGICat veri tabanı içeriği; ilaçları, ilaç hedef proteinlerini, ilaçla ilişkili SNP'leri, ilaç-ilaç etkileşimlerini, ilaç-gen etkileşimlerini ve ilaç-ilaç-gen etkileşimlerini kapsamaktadır. Veri tabanının tasarımında, açık kaynaklı bir ilişkisel veri tabanı yönetim sistemi olan PostgreSQL kullanılmıştır.

Lv ve diğ. (2022) tarafından geliştirilen "Antibiotic Combination Database (ACDB)" isimli veri tabanı, antibiyotik kombinasyonlarına ait sürekli artış gösteren verileri bir araya getirmek ve ihtiyaç duyulduğunda AI-destekli modeller geliştirmek için hazır veri deposu oluşturmak amacıyla tasarlanmıştır. 6175 antibiyotik kombinasyonunu, 304 nadir bileşiği ve 460 bakteri suşunu kapsamaktadır. Veri tabanının yapılandırılmasında MySQL kullanılmıştır.

Bu dört literatür örneği; ilişkisel veri tabanı yönetim sistemlerinin, yaşam bilimlerinin farklı branşlarında veri depolama ve araştırmacıların o veriye erişimini sağlamada oldukça fonksiyonel olduğunu vurgulamaktadır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. LİTERATÜR TARAMASI VE VERİ TABANINA DAHİL EDİLEN ÇALIŞMALARIN SEÇİLMESİ

Doğal ve sentetik bileşiklerin meme kanseri hücre hatları üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara yönelik literatür taraması yapıldı. Literatür taramasında Schoolar Google ve Science Direct veri tabanları kullanıldı. Seçilecek çalışmaların sitotoksisite analiz sonuçlarını ve % inhibisyon verilerini içermesi ve analiz edilen bileşiklerin tekli analiz edilmiş olması, çalışma seçimindeki dahil edilme kriterleri olarak belirlendi. Literatür taramasında ve çalışmaların seçiminde 2000-2022 yılları arasında yapılmış çalışmalar değerlendirmeye alındı. Veri tabanına dahil edilmek üzere seçilen yayınlar Tablo 3.1'de listelenmiştir.

Tablo 3.1: Veri tabanına dahil edilen yayınlar.

Yayın ID	Yayın Adı	Yayın Yılı	Yazar
1	Pterostilbene Inhibits Breast Cancer *In Vitro* Through Mitochondrial Depolarization and Induction of Caspase-Dependent Apoptosis	2010	Alosi ve diğ.
2	Effects of *Galium aparine* extract on the cell viability, cell cycle and cell death in breast cancer cell lines	2016	Atmaca ve diğ.
3	Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast cancer cells by novel platinum(II) complexes	2013	Bielawski ve diğ.
4	Capsaicin may induce breast cancer cell death through apoptosis-inducing factor involving mitochondrial dysfunction	2011	Chang ve diğ.
5	Apigenin Induces Apoptosis through a Mitochondria/Caspase Pathway in Human Breast Cancer MDA-MB-453 Cells	2009	Choi ve Kim
6	Quercetin-mediated Cell Cycle Arrest and Apoptosis Involving Activation of a Caspase Cascade through the Mitochondrial Pathway in Human Breast Cancer MCF-7 Cells	2010	Chou ve diğ.
7	*Garcinia morella* fruit, a promising source of antioxidant and anti-inflammatory agents induces breast cancer cell death via triggering apoptotic pathway	2018	Choudhury ve diğ.
8	Potent Inhibitory Action of Red Wine Polyphenols on Human Breast Cancer Cells	2000	Damianaki ve diğ.

Tablo 3.1 (devam): Veri tabanına dahil edilen yayınlar.

9	Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferation and induces apoptosis via Bcl-2 and Bax regulation	2012	Duo ve diğ.
10	Olive oil oleuropein has anti-breast cancer properties with higher efficiency on ER-negative cells	2013	Elamin ve diğ.
11	Genistein decreases the breast cancer stem-like cell population through Hedgehog pathway	2013	Fan ve diğ.
12	Cytotoxic Activity of *Piper cubeba* Extract in Breast Cancer Cell Lines	2015	Graidist ve diğ.
13	Lycopene and Beta-carotene Induce Cell-Cycle Arrest andApoptosis in Human Breast Cancer Cell Lines	2014	Gloria ve diğ.
14	Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells	2009	Han ve diğ.
15	*Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell	2002	Hu ve diğ.
16	Anticancer Activities of an Anthocyanin-Rich Extract From Black Rice Against Breast Cancer Cells In Vitro and In Vivo	2010	Hui ve diğ.
17	Benzylidene derivatives of andrographolide inhibit growth of breast and colon cancer cells *in vitro* by inducing G1 arrest and apoptosis	2008	Jada ve diğ.
18	Cytotoxic activity of some marine brown algae against cancer cell lines	2010	Khanavi ve diğ.
19	Stevioside mediated chemosensitization studies and cytotoxicity assay on breast cancer cell lines MDA-MB-231 and SKBR3	2019	Khare ve Chandra
20	Inhibition of Breast Cancer Cell Proliferation by Style Constituents of Different *Crocus* Species	2007	Chryssanthi ve diğ.
21	Hesperidin Suppressed Proliferations of both Human Breast Cancer and Androgen-dependent Prostate Cancer Cells	2010	Lee ve diğ.
22	Sulforaphane, a Dietary Component of Broccoli/Broccoli Sprouts, Inhibits Breast Cancer Stem Cells	2010	Li ve diğ.
23	Diosmin-induced senescence, apoptosis and autophagy in breast cancer cells of different p53 status and ERK activity	2017	Lewinska ve diğ.
24	Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma	2006	Ligresti ve diğ.
25	In vitro anti-proliferative activities of ellagic acid	2004	Losso ve diğ.
26	Antitumor effects of crocin on human breast cancer cells	2015	Lu ve diğ.

Tablo 3.1 (devam): Veri tabanına dahil edilen yayınlar.

27	Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis in human breast cancer T47D cells through down-regulation of PI3K/AKT and Telomerase	2017	Moradzadeh ve diğ.
28	Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human breast cancer cell lines	2001	Nakagawa ve diğ.
29	Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator	2001	Nakagawa ve diğ.
30	Antioxidant activity, total phenolic content and cytotoxic activity of various types of eggplants	2007	Asmah ve diğ.
31	Cytotoxic effect of sanguiin H-6 on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast carcinoma cells	2017	Park ve diğ.
32	Berberine induces apoptosis in breast cancer cells (MCF-7) through mitochondrial-dependent pathway	2010	Patil ve diğ.
33	Antitumor effect of novel berberine derivatives in breast cancer cells	2013	Pierpaoli ve diğ.
34	In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells	2017	Peng ve diğ.
35	Sulforaphane induces cell type–specific apoptosis in human breast cancer cell lines	2007	Pledgie-Tracy ve diğ.
36	The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human brest cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle	2002	Pozo-Guisado ve diğ.
37	In Vitro Inhibition of Proliferation of Estrogen-Dependent and Estrogen-Independent Human Breast Cancer Cells Treated with Carotenoids or Retinoids	2001	Prakash ve diğ.
38	Cytotoxic response of breast cancer cell lines, MCF 7 and T 47 D to triphala and its modification by antioxidants	2006	Sandhya ve Mishra
39	Cell growth inhibitory action of an unusual labdane diterpene, 13-*epi*-sclareol in breast and uterine cancers *in vitro*	2007	Sashidhara ve diğ.
40	Apigenin Inhibits Growth of Breast Cancer Cells: The Role of ERα and HER2/neu	2015	Scherbakov ve Andreeva
41	Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red Raspberry, and Strawberry Extracts Inhibit Growth and Stimulate Apoptosis of Human Cancer Cells In Vitro	2006	Seeram ve diğ.
42	Curcumin exerts multiple supprussive effects on human breast carcinoma cells	2002	Shao ve diğ.
43	Anticancer activity of silver and copper embedded chitin nanocomposites against human breast cancer (MCF-7) cells	2017	Solairaj ve diğ.

Tablo 3.1 (devam): Veri tabanına dahil edilen yayınlar.

44	Juglanin induces apoptosis and autophagy in human breast cancer progression via ROS/JNK promotion	2017	Sun ve diğ.
45	Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lycopene against three subtypes of human breast cancer cell lines	2014	Takeshima ve diğ.
46	Cytotoxic Effect of Turkish Propolis on Liver, Colon, Breast, Cervix and Prostate Cancer Cell Lines	2015	Turan ve diğ.
47	In vitro Studies on anticancer activity of fungal taxol against human breast cancer cell line MCF-7 cells	2012	Vennila ve diğ.
48	Two Novel 14-Epi-Analogues of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibit the Growth of Human Breast Cancer Cells in Vitro and in Vivo	2000	Verlinden ve diğ.
49	Antiproliferative effect of natural tetrasulfides in human breast cancer cells is mediated through the inhibition of the cell division cycle 25 phosphatases	2011	Viry ve diğ.
50	Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines	2018	Vukovic ve diğ.
51	Beta-Tocotrienol Exhibits More Cytotoxic Effects than Gamma-Tocotrienol on Breast Cancer Cells by Promoting Apoptosis via a P53-Independent PI3-Kinase Dependent Pathway	2020	Idriss ve diğ.
52	Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines	2013	Wyrębska ve diğ.
53	Cytotoxicity of *Xanthium strumarium* against Breast Cancer Cell Lines	2018	Alsabah ve diğ.
54	Hesperetin impairs glucose uptake and inhibits proliferation of breast cancer cells	2013	Yang ve diğ.
55	Selective Cytotoxic Activities of Two Novel Synthetic Drugs on Human Breast Carcinoma MCF-7 Cells	2009	Badisa ve diğ.
56	Cytotoxicity and cell cycle analysis of *Asparagus laricinus Burch*. and *Senecio asperulus DC*. on breast and prostate cancer cell line	2019	Mfengwana ve diğ.
57	Cytotoxicity of triterpenoids from *Clerodendrum glabrum* against triple negative breast cancer cells in vitro	2020	Teclegeorgish ve diğ.
58	Gallic acid and curcumin induce cytotoxicity and apoptosis in human breast cancer cell MDA-MB-231	2018	Moghtaderi ve diğ.
59	Galenia africana plant extract exhibits cytotoxicity in breast cancer cells by inducing multiple programmed cell death pathways	2020	Mohamed ve diğ.

Tablo 3.1 (devam): Veri tabanına dahil edilen yayınlar.

60	The Cytotoxic and Apoptotic Effects of *Scrophularia Atropatana* Extracts on Human Breast Cancer Cell	2017	Safarzadeh ve diğ.
61	Cytotoxic activity of *Macrosolen parasiticus* (L.) Danser on the growth of breast cancer cell line (MCF-7)	2015	Sodde ve diğ.
62	Evaluation of cytotoxic and chemotherapeutic properties of boldine in breast cancer using in vitro and in vivo model	2014	Paydar ve diğ.
63	Potential anticancer activity of Mn (II) complexes containing arginine dithiocarbamate ligand on MCF-7 breast cancer cell lines	2020	Prihantono ve diğ.
64	Cytotoxicity and cell cycle arrest induced by andrographolide lead to programmed cell death of MDA-MB-231 breast cancer cell line	2016	Banerjee ve diğ.
65	The plant-derived triterpenoid tingenin B is a potent anticancer agent due to its cytotoxic activity on cancer stem cells of breast cancer *in vitro*	2016	Cevatemre ve diğ.
66	Cytotoxic and apoptotic activity of *Scrophularia oxysepala* in MCF-7 human breast cancer cells	2013	Valiyari ve diğ.
67	Inhibitory and Cytotoxic Activities of Chrysin on Human Breast Adenocarcinoma Cells by Induction of Apoptosis	2016	Samarghandian ve diğ.
68	The Cytotoxic Effects of Thymol as the Major Component of *Trachyspermum ammi* on Breast Cancer (MCF-7) Cells	2019	Seresht ve diğ.
69	Potential anticancer activity of tanshinone IIA against human breast cancer	2005	Wang ve diğ.
70	Cytotoxicity evaluation of curcumin-loaded affibody-decorated liposomes against breast cancerous cell lines	**2021**	Moballegh-Nasery ve diğ.
71	In Vitro Cytotoxic Activity of *Origanum vulgare* L. on HCT-116 and MDA-MB-231 Cell Lines	2013	Grbović ve diğ.
72	Effect of Ag nanoparticles on viability of MCF-7 and Vero cell lines and gene expression of apoptotic genes	2021	Sangour ve diğ.
73	Caffeic Acid Phenethyl Ester and Ethanol Extract of Propolis Induce the Complementary Cytotoxic Effect on Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines	2015	Rzepecka-Stojko ve diğ.
74	Jadomycin breast cancer cytotoxicity is mediated by a copper-dependent, reactive oxygen species–inducing mechanism	2015	Hall ve diğ.
75	Cytotoxic activity and toxicity study of HF8, a poly-herbal formulation	2021	Abutaha ve diğ.
76	Lycopene-rich extract from red guava (*Psidium guajava* L.) displays cytotoxic effect against human breast adenocarcinoma cell line MCF-7 via an apoptotic-like pathway	2018	dos Santos ve diğ.

Tablo 3.1 (devam): Veri tabanına dahil edilen yayınlar.

77	Different Cytotoxic Effects of Vetiver Oil on Three Types of Cancer Cells, Mainly Targeting CNR2 on TNBC	2022	Hanifa ve diğ.
78	Synergistic induction of apoptosis by combination treatment with mesupron and auranofin in human breast cancer cells	2017	Lee ve diğ.
79	The antiproliferative activity of 3-deoxyanthocyanins extracted from red sorghum (*Sorghum bicolor*) bran through P53-dependent and Bcl-2 gene expression in breast cancer cell line	2013	Suganyadevi ve diğ.
80	Cytotoxic effects of peanut phenolics possessing histone deacetylase inhibitory activity in breast and cervical cancer cell lines	2016	Saenglee ve diğ.
81	The Cytotoxicity Effect of Resveratrol: Cell Cycle Arrest and Induced Apoptosis of Breast Cancer 4T1 Cells	2019	Wu ve diğ.
82	Resveratrol promotes oxidative stress to drive DLC1 mediated cellular senescence in cancer cells	2018	Ji ve diğ.
83	Resveratrol Chemosensitizes Breast Cancer Cells to Melphalan by Cell Cycle Arrest	2012	Casanova ve diğ.
84	Pro-Oxidant Effect of Resveratrol on Human Breast Cancer MCF-7 Cells is Associated with CK2 Inhibition	2022	Costa ve diğ.
85	Sesquiterpene lactones from *Ferula oopoda* and their cytotoxic properties	2014	Kasaian ve diğ.
86	Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells	2007	McAllister ve diğ.
87	Hesperetin and Naringenin sensitize HER2 positive cancer cells to death by serving as HER2 Tyrosine Kinase inhibitors	2016	Chandrika ve diğ.
88	The effect of vitamin D on MCF-7 breast cancer cell metabolism	2017	Saracligil ve diğ.
89	1a,25-Dihydroxyvitamin D3 Down-Regulates Estrogen Receptor Abundance and Suppresses Estrogen Actions in MCF-7 Human Breast Cancer Cells	2000	Swami ve diğ.
90	Differential Anticancer Activity of Pterostilbene Against Three Subtypes of Human Breast Cancer Cells	2017	Wakimoto ve diğ.

3.2. VERİ TABANININ TASARIMI

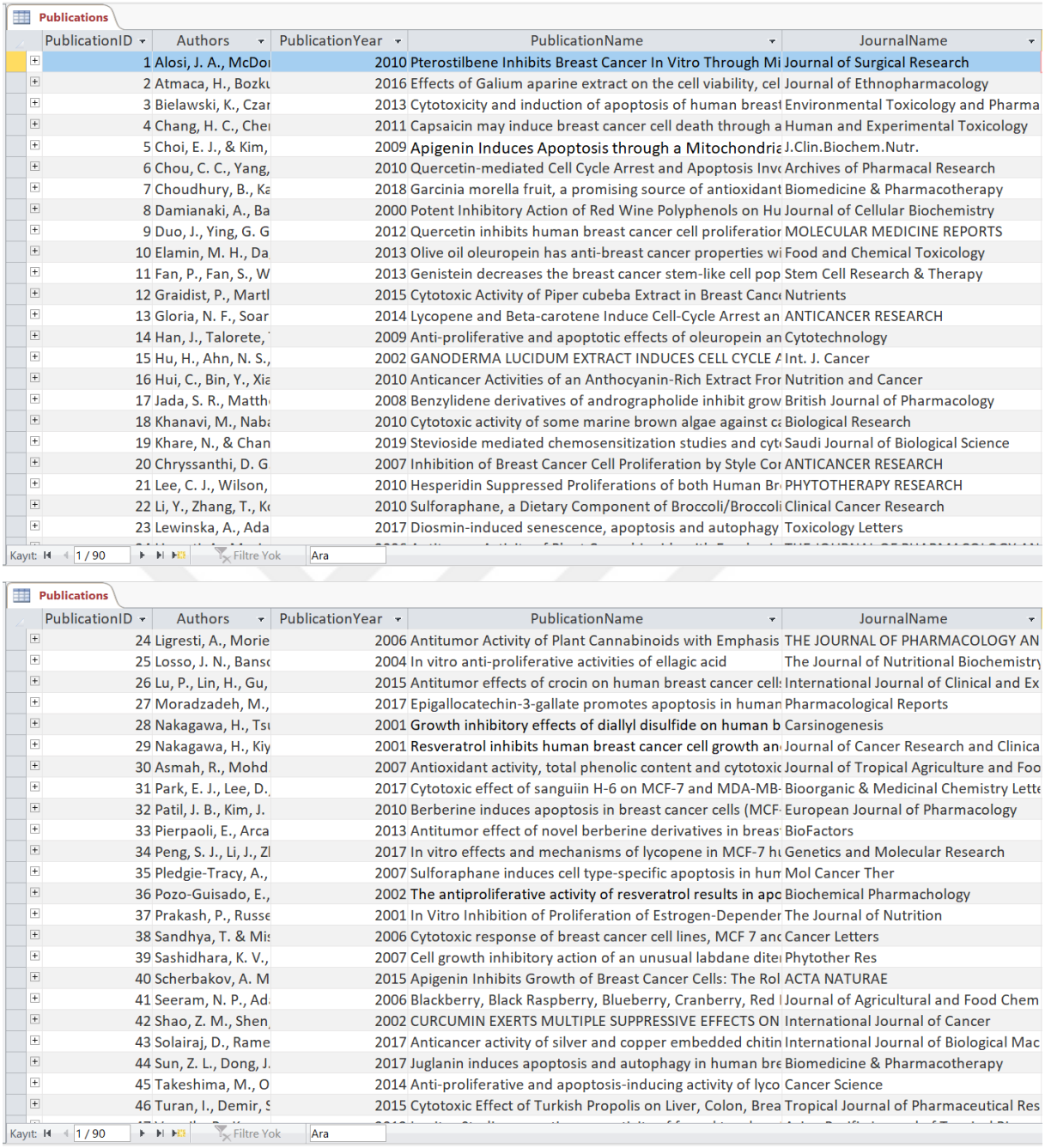
Veri tabanının tasarımında Microsoft Access (2007-2016 dosya formatı) kullanıldı. Önce veri tabanında yer alacak tablolar (tables) oluşturuldu ve bu tablolardaki alanlar/kolonlar (fields) belirlendi. Daha sonra seçilen çalışmalardan çıkarılan verilerle, veri tabanında ilgili tablo ve alanlara veri girişi yapıldı. Çalışmalardan verilerin süzülmesi ve veri tabanına girişleri manual olarak gerçekleştirildi.

3.2.1. Veri Tabanı Tablolarının Oluşturulması

Veri tabanı internet üzerinden son kullanıcıların erişimine açılacağından, tablo ve alan isimlerinin İngilizce olması gerektiğine karar verildi. Publications, Cell Lines, Compounds, Treatments, Cytotoxicity, Cytotoxicity Test Method isimli altı ayrı tablo oluşturuldu.

"Publications" isimli tabloda; "publication ID, authors, publication year, publication name, journal name" isimli beş ayrı kolon oluşturuldu ve dahil edilme kriterlerine göre seçilmiş 90 yayının (çalışmanın) yayın künyesi bilgileri ilgili satır ve kolonlara işlendi.

Her yayına, o yayın için spesifik ve o yayının kimlik numarası özelliğinde olan bir "Publication ID" verildi. "Publication ID", aynı zamanda bu tablonun birincil anahtarı (primary key) olarak belirlendi. Şekil 3.1'de "Publications" tablosunda yer alan 90 satır veri kaydının ilk 46 satırlık kısmı gösterilmiştir.



Publications

PublicationID	Authors	PublicationYear	PublicationName	JournalName
1	Alosi, J. A., McDo	2010	Pterostilbene Inhibits Breast Cancer In Vitro Through Mi	Journal of Surgical Research
2	Atmaca, H., Bozku	2016	Effects of Galium aparine extract on the cell viability, cel	Journal of Ethnopharmacology
3	Bielawski, K., Czar	2013	Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast	Environmental Toxicology and Pharma
4	Chang, H. C., Che	2011	Capsaicin may induce breast cancer cell death through a	Human and Experimental Toxicology
5	Choi, E. J., & Kim,	2009	Apigenin Induces Apoptosis through a Mitochondria	J.Clin.Biochem.Nutr.
6	Chou, C. C., Yang,	2010	Quercetin-mediated Cell Cycle Arrest and Apoptosis Inv	Archives of Pharmacal Research
7	Choudhury, B., Ka	2018	Garcinia morella fruit, a promising source of antioxidant	Biomedicine & Pharmacotherapy
8	Damianaki, A., Ba	2000	Potent Inhibitory Action of Red Wine Polyphenols on Hu	Journal of Cellular Biochemistry
9	Duo, J., Ying, G. G	2012	Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferatior	MOLECULAR MEDICINE REPORTS
10	Elamin, M. H., Da	2013	Olive oil oleuropein has anti-breast cancer properties wi	Food and Chemical Toxicology
11	Fan, P., Fan, S., W	2013	Genistein decreases the breast cancer stem-like cell pop	Stem Cell Research & Therapy
12	Graidist, P., Martl	2015	Cytotoxic Activity of Piper cubeba Extract in Breast Canc	Nutrients
13	Gloria, N. F., Soar	2014	Lycopene and Beta-carotene Induce Cell-Cycle Arrest an	ANTICANCER RESEARCH
14	Han, J., Talorete,	2009	Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein an	Cytotechnology
15	Hu, H., Ahn, N. S.,	2002	GANODERMA LUCIDUM EXTRACT INDUCES CELL CYCLE A	Int. J. Cancer
16	Hui, C., Bin, Y., Xia	2010	Anticancer Activities of an Anthocyanin-Rich Extract Fror	Nutrition and Cancer
17	Jada, S. R., Matth	2008	Benzylidene derivatives of andrographolide inhibit grow	British Journal of Pharmacology
18	Khanavi, M., Nab	2010	Cytotoxic activity of some marine brown algae against ca	Biological Research
19	Khare, N., & Chan	2019	Stevioside mediated chemosensitization studies and cyt	Saudi Journal of Biological Science
20	Chryssanthi, D. G	2007	Inhibition of Breast Cancer Cell Proliferation by Style Cor	ANTICANCER RESEARCH
21	Lee, C. J., Wilson,	2010	Hesperidin Suppressed Proliferations of both Human Br	PHYTOTHERAPY RESEARCH
22	Li, Y., Zhang, T., K	2010	Sulforaphane, a Dietary Component of Broccoli/Broccoli	Clinical Cancer Research
23	Lewinska, A., Ada	2017	Diosmin-induced senescence, apoptosis and autophagy	Toxicology Letters

Kayıt: 1 / 90 Filtre Yok Ara

Publications

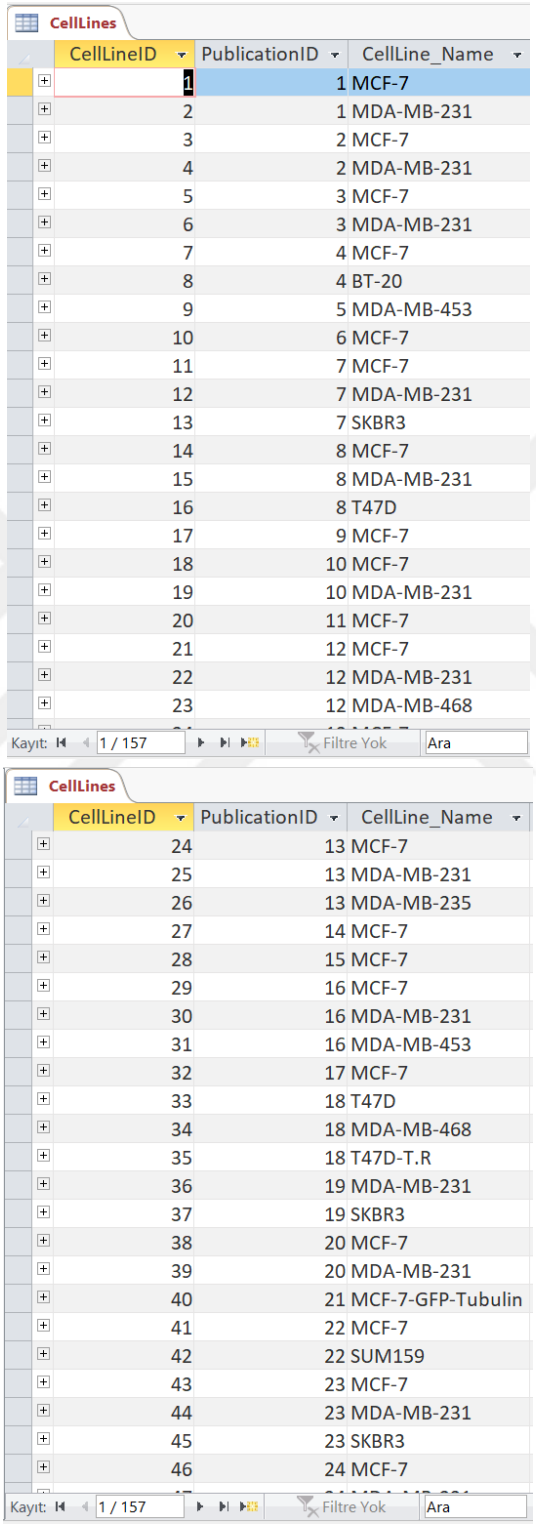
PublicationID	Authors	PublicationYear	PublicationName	JournalName
24	Ligresti, A., Morie	2006	Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis	THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AN
25	Losso, J. N., Bansc	2004	In vitro anti-proliferative activities of ellagic acid	The Journal of Nutritional Biochemistry
26	Lu, P., Lin, H., Gu,	2015	Antitumor effects of crocin on human breast cancer cell:	International Journal of Clinical and Ex
27	Moradzadeh, M.,	2017	Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis in human	Pharmacological Reports
28	Nakagawa, H., Tsu	2001	Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human b	Carsinogenesis
29	Nakagawa, H., Kiy	2001	Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth an	Journal of Cancer Research and Clinica
30	Asmah, R., Mohd	2007	Antioxidant activity, total phenolic content and cytotoxic	Journal of Tropical Agriculture and Foo
31	Park, E. J., Lee, D.	2017	Cytotoxic effect of sanguiin H-6 on MCF-7 and MDA-MB-	Bioorganic & Medicinal Chemistry Lette
32	Patil, J. B., Kim, J.	2010	Berberine induces apoptosis in breast cancer cells (MCF-	European Journal of Pharmacology
33	Pierpaoli, E., Arca	2013	Antitumor effect of novel berberine derivatives in breas	BioFactors
34	Peng, S. J., Li, J., Zl	2017	In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 hu	Genetics and Molecular Research
35	Pledgie-Tracy, A.,	2007	Sulforaphane induces cell type-specific apoptosis in hum	Mol Cancer Ther
36	Pozo-Guisado, E.,	2002	The antiproliferative activity of resveratrol results in apo	Biochemical Pharmachology
37	Prakash, P., Russe	2001	In Vitro Inhibition of Proliferation of Estrogen-Depender	The Journal of Nutrition
38	Sandhya, T. & Mis	2006	Cytotoxic response of breast cancer cell lines, MCF 7 and	Cancer Letters
39	Sashidhara, K. V.,	2007	Cell growth inhibitory action of an unusual labdane diter	Phytother Res
40	Scherbakov, A. M	2015	Apigenin Inhibits Growth of Breast Cancer Cells: The Rol	ACTA NATURAE
41	Seeram, N. P., Ad	2006	Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red	Journal of Agricultural and Food Chem
42	Shao, Z. M., Shen,	2002	CURCUMIN EXERTS MULTIPLE SUPPRESSIVE EFFECTS ON	International Journal of Cancer
43	Solairaj, D., Rame	2017	Anticancer activity of silver and copper embedded chitin	International Journal of Biological Mac
44	Sun, Z. L., Dong, J.	2017	Juglanin induces apoptosis and autophagy in human bre	Biomedicine & Pharmacotherapy
45	Takeshima, M., O	2014	Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lyco	Cancer Science
46	Turan, I., Demir, S	2015	Cytotoxic Effect of Turkish Propolis on Liver, Colon, Brea	Tropical Journal of Pharmaceutical Res

Kayıt: 1 / 90 Filtre Yok Ara

Şekil 3.1: Veri tabanının "publications" tablosunda yer alan yayın künyesi kayıtları.

"Cell Lines" isimli tablo, seçilen yayınlarda kullanılmış meme kanseri hücre hatlarının yer aldığı tablodur. Her bir yayında kullanılan her bir meme kanseri hücre hattına kendisine özgü (kimlik numarası özelliğinde) olan bir "Cell Line ID" verildi, aynı meme kanseri hücre hatlarının birden fazla yayında (çalışmada) kullanılmasından kaynaklanabilecek karışıklık önlendi. "Cell Line ID", bu tablonun birincil anahtarı ("primary key") olarak belirlendi.

Şekil 3.2'de, seçilen yayınlarda kullanılmış meme kanseri hücre hatlarına ait 157 satır kaydın ilk 46 satırlık kısmı yer almaktadır.



CellLines

CellLineID	PublicationID	CellLine_Name
1	1	MCF-7
2	1	MDA-MB-231
3	2	MCF-7
4	2	MDA-MB-231
5	3	MCF-7
6	3	MDA-MB-231
7	4	MCF-7
8	4	BT-20
9	5	MDA-MB-453
10	6	MCF-7
11	7	MCF-7
12	7	MDA-MB-231
13	7	SKBR3
14	8	MCF-7
15	8	MDA-MB-231
16	8	T47D
17	9	MCF-7
18	10	MCF-7
19	10	MDA-MB-231
20	11	MCF-7
21	12	MCF-7
22	12	MDA-MB-231
23	12	MDA-MB-468

Kayıt: 1 / 157 Filtre Yok Ara

CellLines

CellLineID	PublicationID	CellLine_Name
24	13	MCF-7
25	13	MDA-MB-231
26	13	MDA-MB-235
27	14	MCF-7
28	15	MCF-7
29	16	MCF-7
30	16	MDA-MB-231
31	16	MDA-MB-453
32	17	MCF-7
33	18	T47D
34	18	MDA-MB-468
35	18	T47D-T.R
36	19	MDA-MB-231
37	19	SKBR3
38	20	MCF-7
39	20	MDA-MB-231
40	21	MCF-7-GFP-Tubulin
41	22	MCF-7
42	22	SUM159
43	23	MCF-7
44	23	MDA-MB-231
45	23	SKBR3
46	24	MCF-7

Kayıt: 1 / 157 Filtre Yok Ara

Şekil 3.2: Veri tabanında yer alan meme kanseri hücre hatları.

Seçilen çalışmalarda analiz edilmiş bileşiklerin detaylarını içeren “Compounds” isimli tabloda “Compound ID, publication ID, compound name, compound class, origin, solvent/extract type” isimli altı ayrı kolon oluşturuldu. Her bir yayında analiz edilen her bir bileşik (veya bitki ekstresi) için ona spesifik (kimlik numarası özelliğinde) bir “Compound ID” verildi. Seçilen yayınlarda ağırlıklı olarak bileşikler analiz edilmiş olsa da aralarında bitki ekstrelerinin de çalışıldığı yayınlar bulunmaktadır. Bu şekilde bitki ekstresi kullanılan ve o bitkinin iki farklı kimyasalla oluşturulan ekstresinin analiz edildiği durumlarda (Safarzadeh ve diğ., 2017), o bitkinin her ekstraksiyon tipi için ayrı bir “Compound ID” tanımlandı. “Compound ID”, aynı zamanda bu tablonun birincil anahtarı (“primary key”) olarak belirlendi.

İlgili yayında söz konusu bileşiğin sınıfına, orijinine, çözücüsü ve ekstraksiyonuna dair veri bulunamadığı durumlarda, tabloda kolonlarda o verilerle ilgili bölümler boş bırakıldı. Şekil 3.3’de seçilen çalışmalarda analiz edilmiş toplam 171 bileşik kaydına ait ilk 35 satır gösterilmiştir.

Compounds

CompoundID	PublicationID	CompoundName	CompoundClass	Origin	Solvent (or Extract Type)
1	1	Pterostilbene	analogue of resveratrol		DMSO
2	2	Galium aparine extract		Galium aparine	MeOH extract
3	3	Pt2(3-ethylpyridine)4(berenil)2 (Pt10)	dinuclear platinum(II) compound		
4	3	Pt2(3-butylpyridine)4(berenil)2 (Pt11)	dinuclear platinum(II) compound		
5	4	Capsaicin			
6	5	Apigenin	flavone subclass of flavonoids		DMSO
7	6	Quercetin	flavonoid		
8	7	Garcinia morella extract		Garcinia morella	GFCH (chloroform fraction)
9	8	Resveratrol	Red wine polyphenols		absolute ethanol
10	8	Quercetin	Red wine polyphenols		absolute ethanol
11	8	Catechin	Red wine polyphenols		absolute ethanol
12	8	Epicatechin	Red wine polyphenols		absolute ethanol
13	9	Quercetin	flavonoid		DMSO
14	10	Oleuropein	phenolic compound	olive leaf	
15	11	Genistein	isoflavone		DMSO
16	12	Piper cubeba extract		Piper cubeba	Methanolic and dichloromethane
17	13	Lycopene	carotenoid		
18	13	Beta-carotene	carotenoid		
19	14	Oleuropein	phenolic compound	olive oil	
20	14	Hydroxytyrosol	phenolic compound	olive oil	
21	15	Ganoderma lucidum extract		oriental fungus	alcohol extract
22	16	Anthocyanin-Rich Extract from Black Rise(AEBR)		Oryza sativa L. indica	
23	17	Andrographolide			

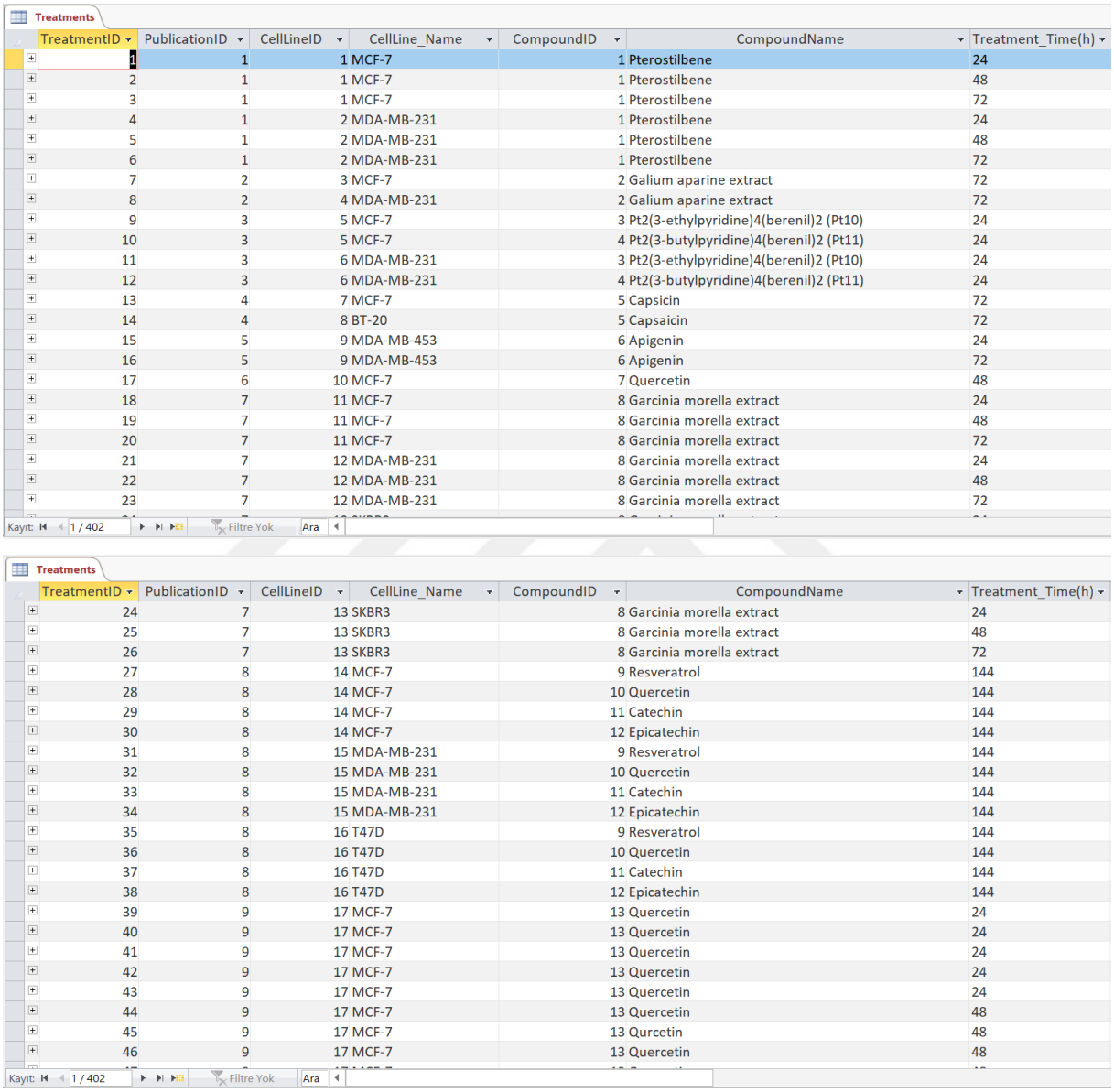
Kayıt: 1 / 171 Filtre Yok Ara

Compounds

CompoundID	PublicationID	CompoundName	CompoundClass	Origin	Solvent (or Extract Type)
24	17	SRJ09 (andrographolide derivative)			
25	17	SRJ10 (andrographolide derivative)			
26	17	SRJ23 (andrographolide derivative)			
27	18	Sargassum swartzii extract			methanolic extract and partition fr
28	18	Cystoseira myrica extract			methanolic extract and partition fr
29	18	Colpomenia sinuosa extract			methanolic extract and partition fr
30	19	Stevioside		Stevia rebaudiana	
31	20	Crocus sativus extract		Crocus sativus (styles)	methanol:water
32	20	C. boryi ssp. tournefortii extract		C. boryi ssp. tournefortii (s	methanol:water
33	20	C. boryi ssp. boryi extract		C. boryi ssp. boryi (styles)	methanol:water
34	20	C. niveus extract		C. niveus (styles)	methanol:water
35	21	Hesperidin	flavonoid		DMSO

Şekil 3.3: Veri tabanının “compounds” tablosunda yer alan bileşik kayıtları.

Seçilen çalışmalardaki hangi bileşiğin, hangi meme kanseri hücre hattına ne kadar süreyle uygulandığı verilerini içeren “Treatments” tablosunda sekiz ayrı kolon oluşturuldu. Şekil 3.4’de 402 satırlık veri kaydının ilk 46 satırı görülmektedir.



Treatments

TreatmentID	PublicationID	CellLineID	CellLine_Name	CompoundID	CompoundName	Treatment_Time(h)
1	1	1	MCF-7	1	Pterostilbene	24
2	1	1	MCF-7	1	Pterostilbene	48
3	1	1	MCF-7	1	Pterostilbene	72
4	1	2	MDA-MB-231	1	Pterostilbene	24
5	1	2	MDA-MB-231	1	Pterostilbene	48
6	1	2	MDA-MB-231	1	Pterostilbene	72
7	2	3	MCF-7	2	Galium aparine extract	72
8	2	4	MDA-MB-231	2	Galium aparine extract	72
9	3	5	MCF-7	3	Pt2(3-ethylpyridine)4(berenil)2 (Pt10)	24
10	3	5	MCF-7	4	Pt2(3-butylpyridine)4(berenil)2 (Pt11)	24
11	3	6	MDA-MB-231	3	Pt2(3-ethylpyridine)4(berenil)2 (Pt10)	24
12	3	6	MDA-MB-231	4	Pt2(3-butylpyridine)4(berenil)2 (Pt11)	24
13	4	7	MCF-7	5	Capsicin	72
14	4	8	BT-20	5	Capsaicin	72
15	5	9	MDA-MB-453	6	Apigenin	24
16	5	9	MDA-MB-453	6	Apigenin	72
17	6	10	MCF-7	7	Quercetin	48
18	7	11	MCF-7	8	Garcinia morella extract	24
19	7	11	MCF-7	8	Garcinia morella extract	48
20	7	11	MCF-7	8	Garcinia morella extract	72
21	7	12	MDA-MB-231	8	Garcinia morella extract	24
22	7	12	MDA-MB-231	8	Garcinia morella extract	48
23	7	12	MDA-MB-231	8	Garcinia morella extract	72

Kayıt: 1 / 402 Filtre Yok Ara

Treatments

TreatmentID	PublicationID	CellLineID	CellLine_Name	CompoundID	CompoundName	Treatment_Time(h)
24	7	13	SKBR3	8	Garcinia morella extract	24
25	7	13	SKBR3	8	Garcinia morella extract	48
26	7	13	SKBR3	8	Garcinia morella extract	72
27	8	14	MCF-7	9	Resveratrol	144
28	8	14	MCF-7	10	Quercetin	144
29	8	14	MCF-7	11	Catechin	144
30	8	14	MCF-7	12	Epicatechin	144
31	8	15	MDA-MB-231	9	Resveratrol	144
32	8	15	MDA-MB-231	10	Quercetin	144
33	8	15	MDA-MB-231	11	Catechin	144
34	8	15	MDA-MB-231	12	Epicatechin	144
35	8	16	T47D	9	Resveratrol	144
36	8	16	T47D	10	Quercetin	144
37	8	16	T47D	11	Catechin	144
38	8	16	T47D	12	Epicatechin	144
39	9	17	MCF-7	13	Quercetin	24
40	9	17	MCF-7	13	Quercetin	24
41	9	17	MCF-7	13	Quercetin	24
42	9	17	MCF-7	13	Quercetin	24
43	9	17	MCF-7	13	Quercetin	24
44	9	17	MCF-7	13	Quercetin	48
45	9	17	MCF-7	13	Qurcetin	48
46	9	17	MCF-7	13	Quercetin	48

Kayıt: 1 / 402 Filtre Yok Ara

Şekil 3.4: Veri tabanının “treatments” tablosundaki veri kayıtları.

Her bir bileşik uygulamasına (“treatment”), “meme kanseri hücre hattı - bileşik (veya bitki ekstresi) - uygulama süresi” kombinasyonuna spesifik bir “Treatment ID” verildi (“Treatment ID”, aynı zamanda tablonun birincil anahtarıdır). Örneğin, “Publication ID 1” ile tanımlanmış yayında (Alosi ve diğ., 2010), pterostilben bileşiğinin MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarındaki analizlerine ait altı Treatment ID tanımlanmıştır (Şekil 3.4). MCF-7’de 24, 48, 72 saatlik uygulamalar sırasıyla Treatment ID 1, Treatment ID 2 ve Treatment ID 3; MDA-MB-231 hücre hattındaki 24, 48, 72 saatlik uygulamalar ise Treatment ID 4, Treatment ID 5 ve Treatment ID 6 ile tanımlanmıştır.

Veri tabanının beşinci tablosu olan “Cytotoxicity” isimli tablo, bileşiklerin, meme kanseri hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkilerinin; bileşiğin dozu, % inhibisyon ve % canlı kalma oranı (% survival rate) verileri olarak yer aldığı tablodur. On ayrı kolondan oluşmaktadır (Şekil 3.5). İlk kolonda yer alan “ID”, Cytotoxicity tablosunun birincil anahtarı (primary key) olarak belirlendi.

Standart sapması belirtilmemiş verilerin, “+/- SD “ kolonlarındaki bölümleri boş bırakıldı. Şekil 3.5’te “Cytotoxicity” tablosunda yer alan 402 satır veri kaydının ilk 46 satırlık bölümü gösterilmiştir.

Cytotoxicity

ID	PublicationID	TreatmentID	Dose	+/-SD_of_Dose	Unit_of_Dose	%Inhibition	+/-SD_of_%Inhibition	%SurvivalRate	+/-SD_of_%SurvivalRate
1	1	1	59.42	7.89	micromolar	50			
2	1	2	40.51	10.72	micromolar	50			
3	1	3	26.42	10.84	micromolar	50			
4	1	4	56.37	17.56	micromolar	50			
5	1	5	29.60	4.77	micromolar	50			
6	1	6	20.21	2.88	micromolar	50			
7	2	7	503		ug/ml	50			
8	2	8	486		ug/ml	50			
9	3	9	45	2	micromolar	50			
10	3	10	20	2	micromolar	50			
11	3	11	30	2	micromolar	50			
12	3	12	11	2	micromolar	50			
13	4	13	200		micromolar			58.50	2.5
14	4	14	200		micromolar			36.24	2.3
15	5	15	59.44		micromolar	50			
16	5	16	35.15		micromolar	50			
17	6	17	92.4		micromolar	50			
18	7	18	5.18	0.38	ug/ml	50			
19	7	19	4.84	0.22	ug/ml	50			
20	7	20	3.98	0.15	micromolar	50			
21	7	21	6.25	0.62	ug/ml	50			
22	7	22	5.40	0.36	ug/ml	50			
23	7	23	3.75	0.3	ug/ml	50			

Kayıt: 1 / 402 Filtre Yok Ara

Şekil 3.5: Veri tabanının “cytotoxicity” tablosunda yer alan veri kayıtları.

Cytotoxicity

ID	PublicationID	TreatmentID	Dose	+/-SD_of_Dose	Unit_of_Dose	%Inhibition	+/-SD_of_%Inhibition	%SurvivalRate	+/-SD_of_%SurvivalRate
24	7	24	4.56	0.22	ug/ml	50			
25	7	25	2.49	0.52	ug/ml	50			
26	7	26	2.18	0.13	ug/ml	50			
27	8	27	13.7	8.3	pM	50			
28	8	28	4.4	5.6	pM	50			
29	8	29	0.4	0.3	pM	50			
30	8	30	0.2	1.2	pM	50			
31	8	31	5.2	9.1	pM	50			
32	8	32	2.4	8.2	pM	50			
33	8	33	9.3	8.9	pM	50			
34	8	34	7.4	9.2	pM	50			
35	8	35	0.1	1.2	pM	50			
36	8	36	0.1	0.2	pM	50			
37	8	37	0.1	0.7	pM	50			
38	8	38	0.8	0.2	pM	50			
39	9	39	12.5		umol/l	11.4			
40	9	40	25		umol/l	20			
41	9	41	50		umol/l	32			
42	9	42	100		umol/l	54			
43	9	43	200		umol/l	71.4			
44	9	44	12.5		umol/l	11.6			
45	9	45	25		umol/l	26			
46	9	46	50		umol/l	43.8			

Kayıt: 1 / 402 Filtre Yok Ara

Şekil 3.5 (devam): Veri tabanının "cytotoxicity" tablosunda yer alan veri kayıtları.

"Cytotoxicity Test Method" isimli tabloda, seçilen çalışmalarda kullanılmış sitotoksisite analiz yöntemlerine yer verildi ve "method ID, publication ID, cytotoxicity test method" isimli üç ayrı kolon oluşturuldu. "Cytotoxicity Test Method" tablosunda yer alan 90 satır veri kaydının ilk 46 satırı Şekil 3.6'da gösterilmiştir.

CytotoxicityTest_Method

MethodID	PublicationID	CytotoxicityTest_Method
1	1	MTT
2	2	XTT
3	3	MTT
4	4	WST-1
5	5	MTT
6	6	Trypan blue exclusion and PI-exclusion methods
7	7	MTT
8	8	Tetrazolium salt assay
9	9	MTT
10	10	WST-1
11	11	Measuring the amount of formazan dye
12	12	MTT
13	13	MTT
14	14	MTT
15	15	MTT
16	16	MTT
17	17	MTT
18	18	MTT
19	19	MTT
20	20	MTT
21	21	Sulforhodamine B assay
22	22	MTS
23	23	MTT

Kayıt: 1 / 90 Filtre Yok Ara

Şekil 3.6 Veri tabanının "cytotoxicity test method" tablosunda yer alan veri kayıtları.

CytotoxicityTest_Method

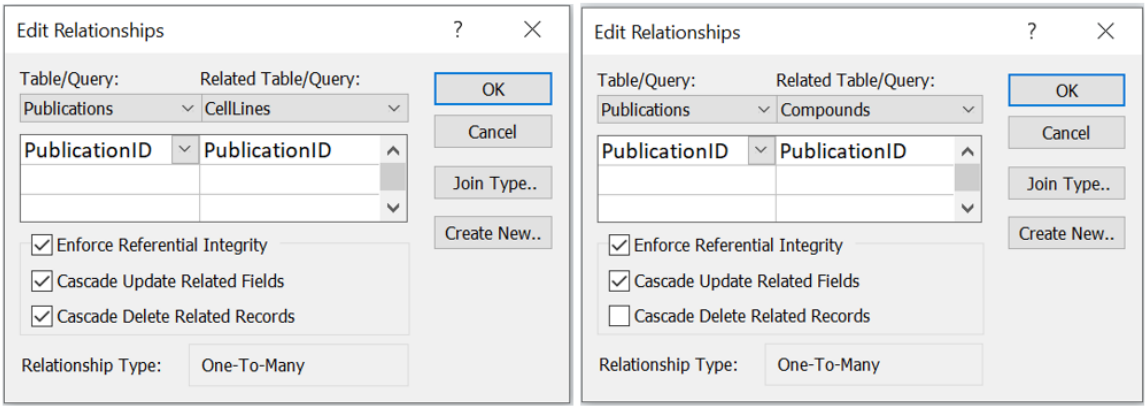
MethodID	PublicationID	CytotoxicityTest_Method
24	24	Crystal Violet vital staining
25	25	Luciferase-based assay using ATP bioluminescence
26	26	MTT
27	27	MTT
28	28	MTT
29	29	MTT
30	30	MTT
31	31	
32	32	MTT
33	33	Alamar Blue assay
34	34	MTT
35	35	MTT
36	36	MTT
37	37	Electronic coulter counter
38	38	MTT
39	39	MTT
40	40	MTT
41	41	Luminescent cell viability assay
42	42	
43	43	MTT
44	44	MTS
45	45	WST
46	46	MTT

Kayıt: 1 / 90 Filtre Yok Ara

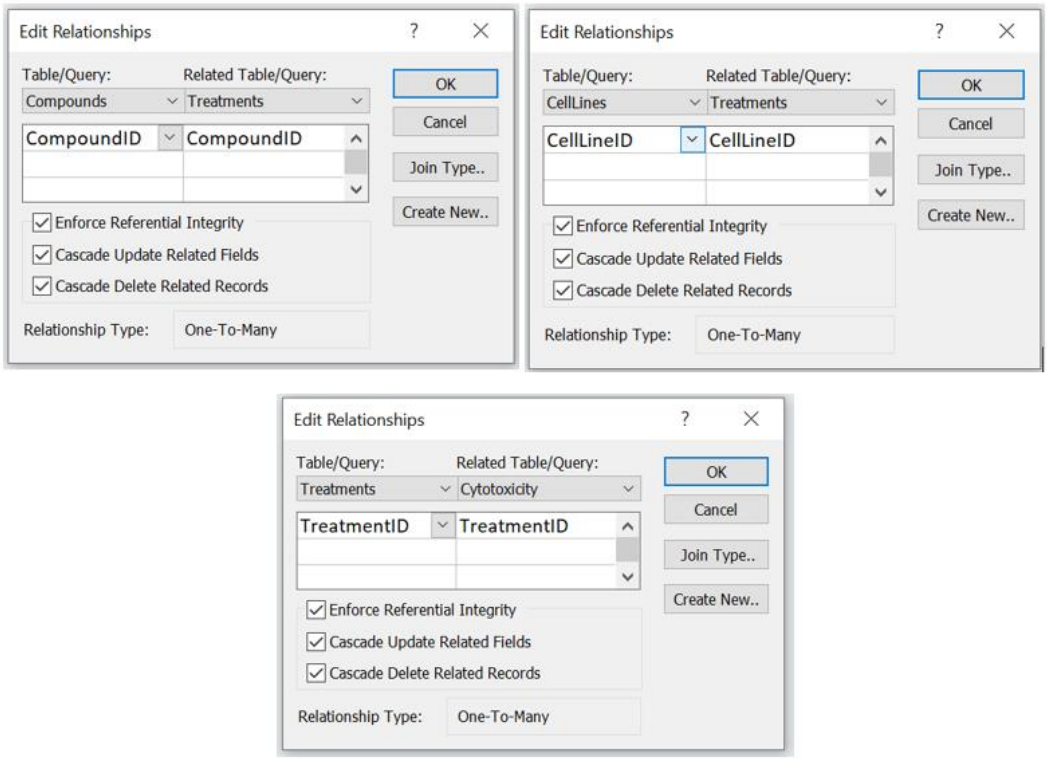
Şekil 3.6 (devam): Veri tabanının "cytotoxicity test method" tablosunda yer alan veri kayıtları.

3.2.2. Tablolar Arasında İlişki Kurulması

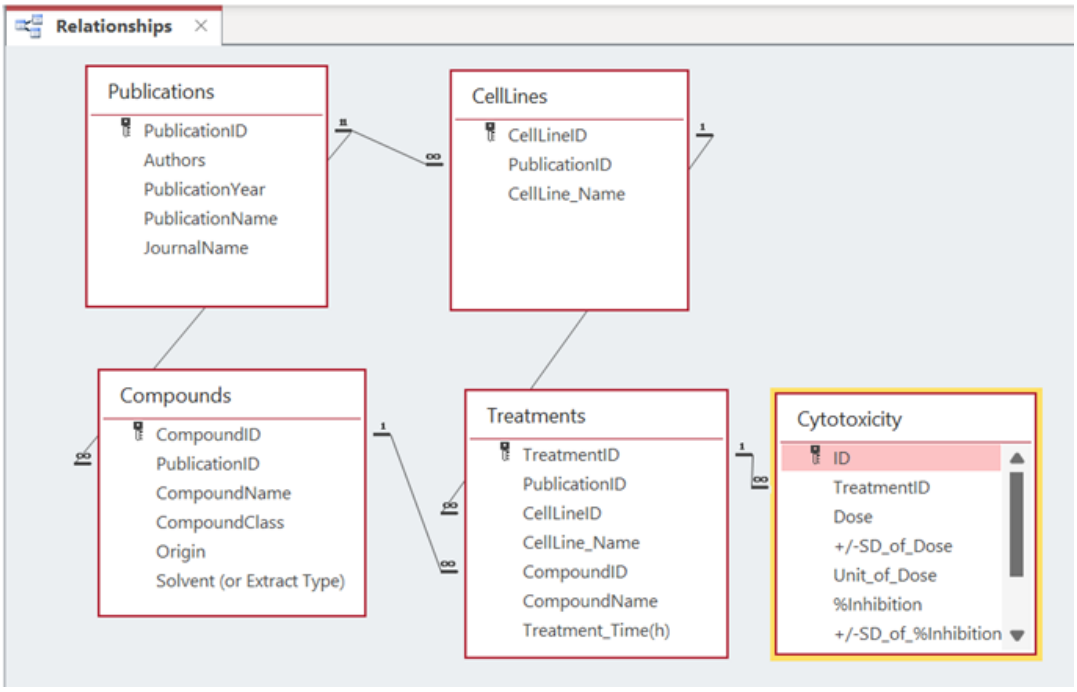
Veri tabanının tabloları arasında ilişki (relationship) kuruldu. Tablolar arasındaki ilişkilerin hepsi bire-çok ilişki ("one-to-many relationship")'dir. Şekil 3.7'de tablolar arası ilişkilerin kurulma aşamaları, Şekil 3.8'de ise veri tabanındaki ilişkilerin genel görünümü yer almaktadır.



Şekil 3.7: Tablolar arası ilişkilerin kurulma aşamaları.



Şekil 3.7 (devam): Tablolar arası ilişkilerin kurulma aşamaları.



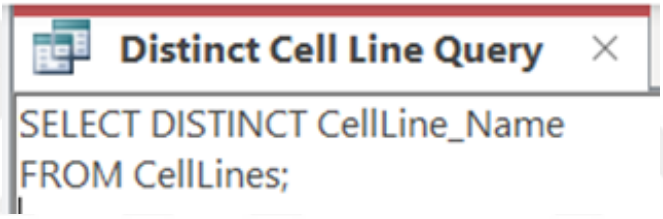
Şekil 3.8: Veri tabanındaki ilişkilerin genel görünümü.

3.3. SQL SORGULARI VE VERİ TABANININ İŞLERLİĞİNİN TEST EDİLMESİ

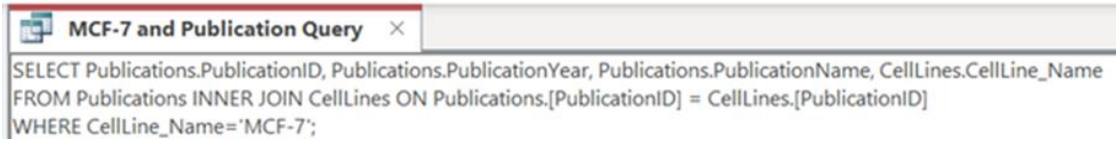
Hem veri tabanına dahil edilen 90 çalışmadaki meme kanseri hücre hatları ve bileşikler bağlamındaki odak noktalarını görmek hem de veri tabanının işlerliğini test etmek amacıyla aşağıdaki SQL sorguları yapıldı:

- Kaç farklı meme kanseri hücre hattı kullanıldığı ve bunların neler olduğu
- MCF-7 hücre hattının kullanıldığı çalışma sayısı
- Kersetinin kaç çalışmada kullanıldığı ve bu çalışmaların hangileri olduğu
- Resveratrolün kaç çalışmada kullanıldığı ve bu çalışmaların hangileri olduğu

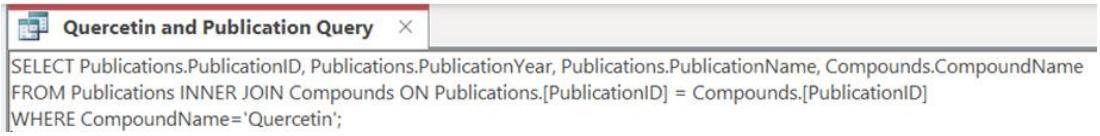
Her bir sorgu için farklı SQL sorgu komutları oluşturuldu (Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11, Şekil 3.12).



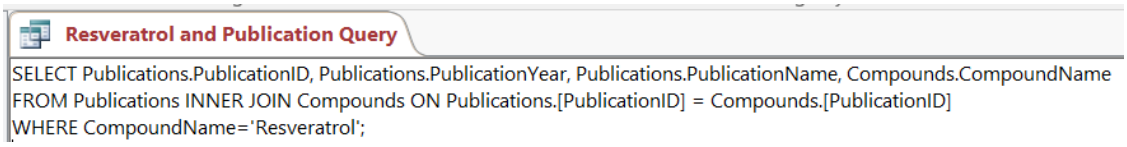
Şekil 3.9: Farklı meme kanseri hücre hatları için SQL sorgu komutu.



Şekil 3.10: MCF-7 hücrelerinin kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu komutu.

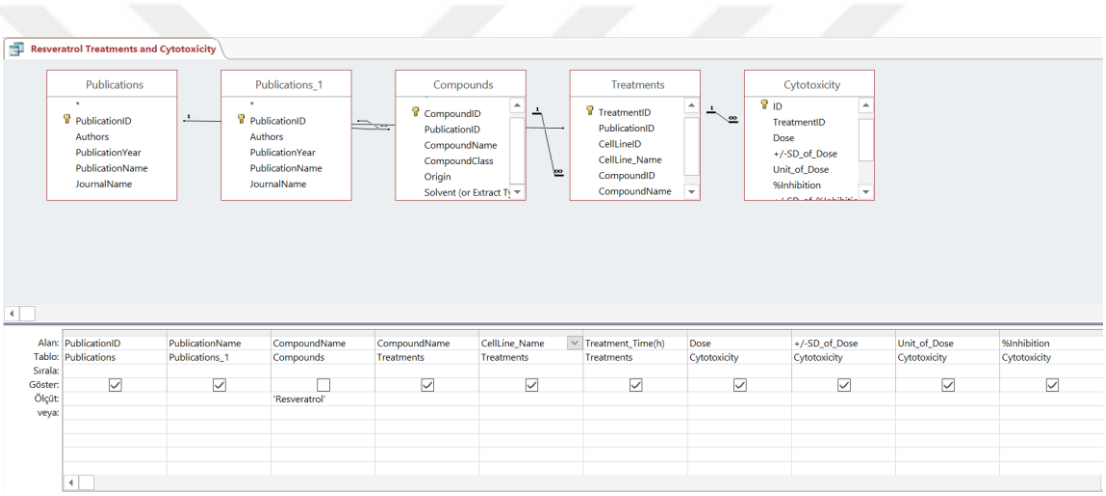


Şekil 3.11: Kersetinin kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu komutu.



Şekil 3.12: Resveratrolün kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu komutu.

Veri tabanında yer alan yayınlar içerisinde resveratrolün analiz edildiği uygulamalar ve sitotoksisite sonuçları "yayın - hücre hattı - uygulama süresi – doz - doz birimi - % inhibsiyon" kombinasyonuyla sorgulandı. Bu sorguda SQL komutu yerine, Access sorgu tasarımı seçeneği kullanıldı (Şekil 3.13).

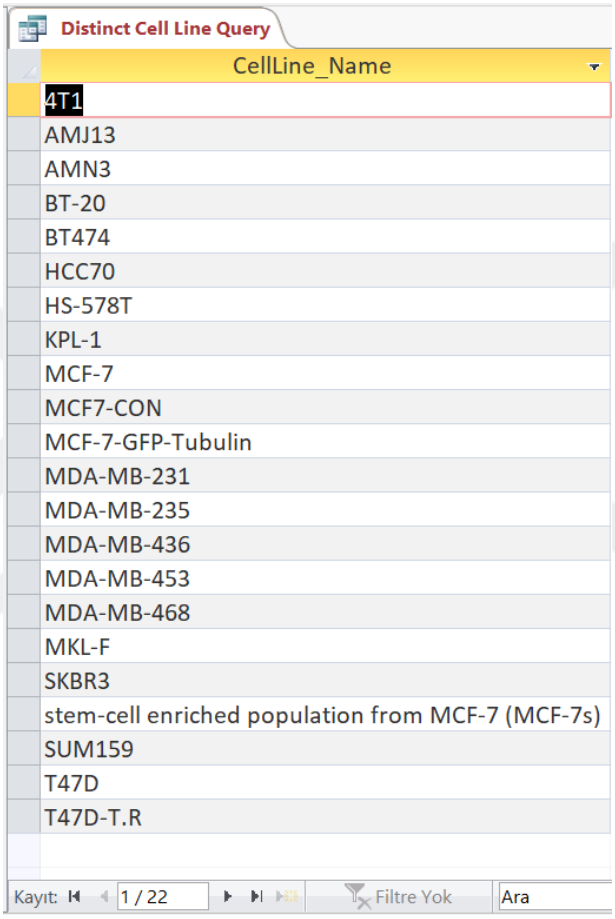


Şekil 3.13: Resveratrol analizlerinin ve sitotoksisite sonuçlarının sorgusu.

Yukarıda açıklanan sorguların internet ortamında son kullanıcılar tarafından da yapılabilmesi için, "A Database of Cytotoxic Compounds on Breast Cancer Cells" adı verilen veri tabanının "dccbcc.istanbul.edu.tr" adresinden erişime açılması sağlandı.

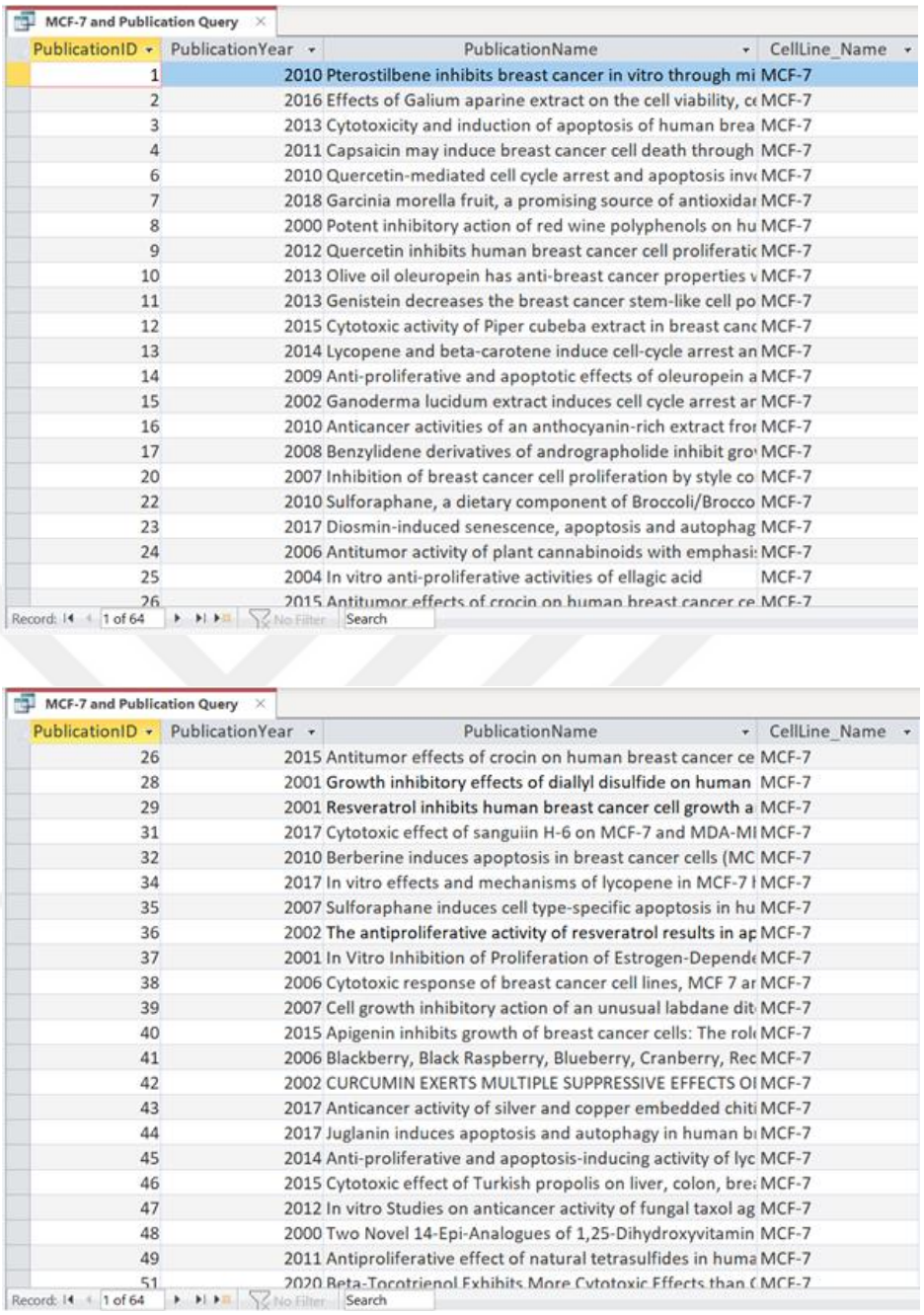
4. BULGULAR

Veri tabanında yer alan 90 yayında kullanılmış toplam 157 meme kanseri hücre hattının kaç farklı tip hücre hattı içerdiğine dair yapılan SQL sorgu sonucunda, 22 farklı hücre hattı içerdiği belirlenmiştir. SQL sonucu ve bu hücre hatlarının neler olduğu Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Veri tabanında yer alan farklı hücre hatları için SQL sorgu sonucu.

Yapılan bir diğer SQL sorgu sonucunda, en fazla çalışılmış meme kanseri hücre hatının, 90 yayının 71'inde çalışılmış MCF-7 hücre hattı olduğu belirlenmiştir. SQL sorgu sonuçlarına Şekil 4.2'de yer verilmiştir.



MCF-7 and Publication Query

PublicationID	PublicationYear	PublicationName	CellLine_Name
1	2010	Pterostilbene inhibits breast cancer in vitro through mi	MCF-7
2	2016	Effects of Galium aparine extract on the cell viability, c	MCF-7
3	2013	Cytotoxicity and induction of apoptosis of human brea	MCF-7
4	2011	Capsaicin may induce breast cancer cell death through	MCF-7
6	2010	Quercetin-mediated cell cycle arrest and apoptosis inv	MCF-7
7	2018	Garcinia morella fruit, a promising source of antioxidar	MCF-7
8	2000	Potent inhibitory action of red wine polyphenols on hu	MCF-7
9	2012	Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferatic	MCF-7
10	2013	Olive oil oleuropein has anti-breast cancer properties v	MCF-7
11	2013	Genistein decreases the breast cancer stem-like cell po	MCF-7
12	2015	Cytotoxic activity of Piper cubeba extract in breast canc	MCF-7
13	2014	Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest an	MCF-7
14	2009	Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein a	MCF-7
15	2002	Ganoderma lucidum extract induces cell cycle arrest ar	MCF-7
16	2010	Anticancer activities of an anthocyanin-rich extract fro	MCF-7
17	2008	Benzylidene derivatives of andrographolide inhibit gro	MCF-7
20	2007	Inhibition of breast cancer cell proliferation by style co	MCF-7
22	2010	Sulforaphane, a dietary component of Broccoli/Brocco	MCF-7
23	2017	Diosmin-induced senescence, apoptosis and autophag	MCF-7
24	2006	Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasi	MCF-7
25	2004	In vitro anti-proliferative activities of ellagic acid	MCF-7
26	2015	Antitumor effects of crocin on human breast cancer ce	MCF-7

Record: 1 of 64 No Filter Search

MCF-7 and Publication Query

PublicationID	PublicationYear	PublicationName	CellLine_Name
26	2015	Antitumor effects of crocin on human breast cancer ce	MCF-7
28	2001	Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human	MCF-7
29	2001	Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth a	MCF-7
31	2017	Cytotoxic effect of sanguiin H-6 on MCF-7 and MDA-MI	MCF-7
32	2010	Berberine induces apoptosis in breast cancer cells (MC	MCF-7
34	2017	In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 I	MCF-7
35	2007	Sulforaphane induces cell type-specific apoptosis in hu	MCF-7
36	2002	The antiproliferative activity of resveratrol results in ap	MCF-7
37	2001	In Vitro Inhibition of Proliferation of Estrogen-Depende	MCF-7
38	2006	Cytotoxic response of breast cancer cell lines, MCF 7 ar	MCF-7
39	2007	Cell growth inhibitory action of an unusual labdane dit	MCF-7
40	2015	Apigenin inhibits growth of breast cancer cells: The rol	MCF-7
41	2006	Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Rec	MCF-7
42	2002	CURCUMIN EXERTS MULTIPLE SUPPRESSIVE EFFECTS OI	MCF-7
43	2017	Anticancer activity of silver and copper embedded chiti	MCF-7
44	2017	Juglanin induces apoptosis and autophagy in human bi	MCF-7
45	2014	Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lyc	MCF-7
46	2015	Cytotoxic effect of Turkish propolis on liver, colon, brea	MCF-7
47	2012	In vitro Studies on anticancer activity of fungal taxol ag	MCF-7
48	2000	Two Novel 14-Epi-Analogues of 1,25-Dihydroxyvitamin	MCF-7
49	2011	Antiproliferative effect of natural tetrasulfides in huma	MCF-7
51	2020	Beta-Tocotrienol Exhibits More Cytotoxic Effects than C	MCF-7

Record: 1 of 64 No Filter Search

Şekil 4.2: MCF-7 hücre hattının kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu sonucu.

MCF-7 and Publication Query

PublicationID	PublicationYear	PublicationName	CellLine_Name
51	2020	Beta-Tocotrienol Exhibits More Cytotoxic Effects than (	MCF-7
52	2013	Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide a	MCF-7
53	2018	Cytotoxicity of Xanthium strumarium against breas	MCF-7
55	2009	Selective Cytotoxic Activities of Two Novel Synthetic Dr	MCF-7
56	2019	Cytotoxicity and cell cycle analysis of Asparagus laricin	MCF-7
57	2020	Cytotoxicity of triterpenoids from Clerodendrum glabr	MCF-7
59	2020	Galenia africana plant extract exhibits cytotoxicity in br	MCF-7
60	2017	The Cytotoxic and Apoptotic Effects of Scrophularia Atr	MCF-7
61	2015	Cytotoxic activity of Macrosolen parasiticus (L.) Danser	MCF-7
63	2020	Potential anticancer activity of Mn (II) complexes conta	MCF-7
64	2016	Cytotoxicity and cell cycle arrest induced by andrograp	MCF-7
66	2013	Cytotoxic and apoptotic activity of Scrophularia oxysep	MCF-7
67	2016	Inhibitory and Cytotoxic Activities of Chrysin on Humar	MCF-7
68	2019	THE CYTOTOXIC EFFECTS OF THYMOL AS THE MAJOR C	MCF-7
69	2005	Potential anticancer activity of tanshinone IIA against h	MCF-7
70	2020	Cytotoxicity evaluation of curcumin-loaded affibody-de	MCF-7
72	2021	Effect of Ag nanoparticles on viability of MCF-7 and Ve	MCF-7
75	2021	Cytotoxic activity and toxicity study of HF8, a poly-herb	MCF-7
76	2018	Lycopene-rich extract from red guava (Psidium guajava	MCF-7
78	2017	Synergistic induction of apoptosis by combination trea	MCF-7
79	2013	The antiproliferative activity of 3-deoxyanthocyanins e	MCF-7
80	2016	Cytotoxic effects of peanut phenolics possessing histor	MCF-7

Record: 1 of 64 Search

MCF-7 and Publication Query

PublicationID	PublicationYear	PublicationName	CellLine_Name
82	2018	Resveratrol promotes oxidative stress to drive	MCF-7
83	2012	Resveratrol chemosensitizes breast cancer cells	MCF-7
84	2022	Pro-oxidant effect of resveratrol on human	MCF-7
85	2014	Sesquiterpene lactones from Ferula oopoda	MCF-7
88	2017	The effect of vitamin D on MCF-7 breast cancer	MCF-7
89	2000	1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 down-regulates	MCF-7
90	2017	Differential anticancer activity of pterostilbene	MCF-7

Şekil 4.2 (devam): MCF-7 hücre hattının kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu sonucu

Bileşikler için yapılan SQL sorgu sonucunda, veri tabanında yer alan 90 yayın içerisinde en fazla çalışılmış bileşiğin resveratrol olduğu, kersetinin de ikinci sıradaki en fazla çalışılmış bileşik olarak onu takip ettiği belirlenmiştir (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4).

Quercetin and Publication Query

PublicationID	PublicationYear	PublicationName	CompoundName
6	2010	Quercetin-mediated Cell Cycle Arrest and Apoptosis Involving	Quercetin
8	2000	Potent Inhibitory Action of Red Wine Polyphenols on Human	Quercetin
9	2012	Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferation and	Quercetin
40	2015	Apigenin Inhibits Growth of Breast Cancer Cells: The Role of	Quercetin
46	2015	Cytotoxic Effect of Turkish Propolis on Liver, Colon, Breast,	Quercetin

Şekil 4.3: Kersetinin kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu sonucu.

Resveratrol and Publication Query

PublicationID	PublicationYear	PublicationName	CompoundName
8	2000	Potent Inhibitory Action of Red Wine Polyphenols on	Resveratrol
29	2001	Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth	Resveratrol
36	2002	The antiproliferative activity of resveratrol results in	Resveratrol
80	2016	Cytotoxic effects of peanut phenolics possessing	Resveratrol
81	2019	The Cytotoxicity Effect of Resveratrol: Cell Cycle	Resveratrol
82	2018	Resveratrol promotes oxidative stress to drive DLC1	Resveratrol
83	2012	Resveratrol chemosensitizes breast cancer cells to	Resveratrol
84	2022	Pro-oxidant effect of resveratrol on human breast	Resveratrol
90	2017	Differential anticancer activity of pterostilbene against	Resveratrol

Şekil 4.4: Resveratrolün kullanıldığı çalışmalar için SQL sorgu sonucu.

Veri tabanındaki resveratrol uygulamaları ve sitotoksisite değerlerine dair yapılan sorgu sonuçları Şekil 4.5'de yer almaktadır.

Resveratrol Treatments and Cytotoxicity

PublicationID	PublicationName	CompoundName	CellLine_Name	Treatment_Time(h)	Dose	+/-SD_of_Dose	Unit_of_Dose	%Inhibition
8	Potent Inhibitory Action of Red Wine	Resveratrol	MCF-7	144	13.7	8.3	pM	50
8	Potent Inhibitory Action of Red Wine	Resveratrol	MDA-MB-231	144	5.2	9.1	pM	50
8	Potent Inhibitory Action of Red Wine	Resveratrol	T47D	144	0.1	1.2	pM	50
29	Resveratrol inhibits human breast cancer cell	Resveratrol	KPL-1	72	149		micromolar	50
29	Resveratrol inhibits human breast cancer cell	Resveratrol	MCF-7	72	137		micromolar	50
29	Resveratrol inhibits human breast cancer cell	Resveratrol	MKL-F	72	105		micromolar	50
36	The antiproliferative activity of resveratrol	Resveratrol	MCF-7	36	150		micromolar	50
36	The antiproliferative activity of resveratrol	Resveratrol	MDA-MB-231	48	150		micromolar	60
80	Cytotoxic effects of peanut phenolics	Resveratrol	MCF-7	24	101.85	2.93	micromolar	50
80	Cytotoxic effects of peanut phenolics	Resveratrol	MCF-7	48	67.32	3.76	micromolar	50
80	Cytotoxic effects of peanut phenolics	Resveratrol	MCF-7	72	46.81	1.26	micromolar	50
81	The Cytotoxicity Effect of Resveratrol: Cell	Resveratrol	4T1	72	93		micromolar	50
82	Resveratrol promotes oxidative stress to	Resveratrol	MCF-7	24	100		micromolar	50.97
82	Resveratrol promotes oxidative stress to	Resveratrol	MDA-MB-231	24	100		micromolar	49.40
83	Resveratrol chemosensitizes breast cancer	Resveratrol	MCF-7	24	120		micromolar	50
83	Resveratrol chemosensitizes breast cancer	Resveratrol	MDA-MB-231	24	370		micromolar	50
84	Pro-oxidant effect of resveratrol on human	Resveratrol	MCF-7	24	238		micromolar	50
90	Differential anticancer activity of	Resveratrol	MCF-7	72	88.8	6.7	micromolar	50
90	Differential anticancer activity of	Resveratrol	SKBR3	72	75.3	3.1	micromolar	50
90	Differential anticancer activity of	Resveratrol	MDA-MB-468	72	49.3	1.2	micromolar	50

Şekil 4.5. Resveratrol uygulamaları ve sitotoksisite değerleri sorgu sonucu.

Veri tabanında yer alan yayınlarda hücre canlılığı analiz yöntemi olarak çoğunlukla kullanılan reaktifin adıyla anılan MTT [(3,(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difeniltetrazolyumbromür)] yöntemi kullanılmış olmakla birlikte, XTT [(sodium 3′-[1- (fenilaminokarbonil)- 3,4- tetrazolium]-bis (4-metoksi6-nitro) benzen sülfonik asit hidrat)], WST-1 [(2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H tetrazolyum)], PI (propidium iyodür), akan hücre ölçer sitometrisi ("flow cytometry"), tripan blue testi, Lusiferaz-temelli ATP biyolimünesans ("Luciferase-based assay using ATP bioluminescence") testi gibi farklı analiz yöntemlerine de rastlanmıştır.

Veri tabanında yer alan yayınların neredeyse hepsinde doğal bileşikler tercih edilmiş olmakla birlikte, sentetik bileşiklerin analiz edildiği az sayıda yayına da rastlanmıştır. Bu yayınlar platinum (II) bileşiklerinin (Bielawski ve diğ., 2013), andrografolidin benziliden türevlerinin (Jada ve diğ., 2008), berberinin sentetik türevlerinin (Pierpaoli ve diğ., 2013), kitin/gümüş ve kitin/bakır nanokompozitlerinin (Solairaj ve diğ., 2017), D3 vitamini sentetik analoglarının (Verlinden ve diğ., 2000), partenolidin sentetik analoğunun (Wyrębska ve diğ., 2013), gümüş nanopartiküllerinin (Sangour ve diğ., 2021), bir altın fosfin bileşiği olan olan auranofinin (Lee ve diğ., 2017) analiz edildiği yayınlardır.

Bu verilerin tamamını içeren veri tabanına "dccbcc.istanbul.edu.tr" web adresinden erişim sağlanabilecektir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu doktora tez çalışması kapsamında hazırlanan ilişkisel veri tabanı ve bu veri tabanından elde edilen sonuçlar bilimsel ve fonksiyonel olmak üzere iki açıdan değerlendirilmelidir. Fonksiyonel değerlendirme; veri tabanının tasarım süreci, son kullanıcıya sağlayacağı fayda ve uyarlanabilirliği gibi doğrudan veri tabanının kendisiyle ilgili olan noktaları kapsamaktadır. Bilimsel değerlendirme ise, veri tabanında yer alan verilerin odak noktalarının önemi ve ileriye yönelik sağlayacağı faydalarla ilişkilidir.

Kanser tedavisindeki en önemli yöntemlerden biri olan kemoterapötik ilaç tedavisinde, sitotoksik özellikli ve doğal bileşiklerden elde edilen ilaçlar çok önemli bir yere sahiptir.

Kemoterapi yönteminin başlangıcı sayılan 1930'lu yılların sonu ve 1940'lı yılların başından itibaren (Newmann ve Cragg, 2016), günümüze kadar 200'den fazla kanser ilacı geliştirilmiş ve onay alarak tedavilerde kullanıma sunulmuştur. Bu ilaçların önemli bir kısmını sitotoksik etkili antikanser ilaçlar oluşturmaktadır. Söz konusu sitotoksik kemoterapötik ilaçların önemli bir çoğunluğu; DNA/RNA sentezini inhibe ederek, DNA'yı alkilleyerek, DNA'ya bağlanarak veya DNA'yı keserek, topoizomeraz enzimlerini inhibe ederek, tübülin/mikrotübül yapısını bozup mitozu engelleyerek etki gösterir (Tablo 5.1) (Bailly ve diğ., 2020).

Tablo 5.1: Sitotoksik kemoterapötik ilaçlar (Bailly ve diğ., 2020).

Antimetabolitler
Azacitidine, Capecitabine, Cladribine Clofarabine, CPX-351, Cytarabine, Decitabine, Fludarabine, Fluorouracil, Gemcitabine, Methotrexate, Nelarabine, Pemetrexed, Pralatrexate, Raltitrexed, Trifluridine
DNA Alkilleyiciler
Altretamine, Bendamustine, Busulfan, Carboplatin, Carmustine, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamide, Dacarbazine, Estramustine, Fotemustine, Ifosfamide, Lobaplatin, Lomustine, Mechlorethamine, Melphalan, Miriplatin, Mitomycin C, Nedaplatin, Nimustine, Oxaliplatin, Procarbazine, Ranimustine, Semustine, Streptozotocin, Temozolomide, Thiotepa, Trabectedin, Treosulfan, Trofosfamide
DNA'ya bağlanan veya DNA'yı kesenler
Actinomycin D, Amsacrine, Mithramycin, Bleomycin, Peplomycin
DNA topoizomeraz inhibitörleri
Aclarubicin, Amrubicin, Belotecan, Daunorubicin, Doxil, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposide, Idarubicin, Irinotecan, Mitoxantrone, Nal-IRI, Pirarubicin, Pixantrone, Teniposide, Topotecan, Valrubicin, **Ingenol (çok yönlü etki)**
Tübülin ve mikrotübül inhibitörleri
Cabazitaxel, Docetaxel, Eribulin, Ixabepilone, Nab-paclitaxel, Paclitaxel, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinflunine, Vinorelbine

Kansere yönelik ilaç geliştirme çalışmalarının tarihçesine bakıldığında, 1940 ve 2014 yılları arasındaki zaman zarfında onay almış 175 küçük molekülün %49'unun doğrudan doğal kaynaklı veya dolaylı olarak onlardan türetilmiş maddeler olduğu görülmektedir (Newman ve Cragg, 2016).

Kanser tedavisinde kullanılan ve doğal bileşik özelliğinde olan ilaçların en iyi bilinenlerinden biri vinkristin (Vincrystine, VCR)'dir. Doğal bir alkaliod olan Vicristine, ilk olarak 1961 yılında *Vinca rosea* L. bitkisinden izole edilmiştir (Neuss ve diğ., 1962). 1963 yılında da, FDA tarafından lösemi tadavisi için klinikte kullanımı kabul edilmiştir (Škubník ve diğ., 2021).

Doğal bileşik olan bir diğer kemoterapi ilacı paklitaksel (Paclitaxel, PTX)'dir. Pasifik porsuk ağacı *Taxus brevifolia* Nutt. bitkisinden izole edilen paklitaksel tetrasiklik bir diterpenoiddir. 1992 yılında Taxol ticari ismi alan ilacın, sonraki ardışık yıllarda, FDA tarafından meme, ovaryum, akciğer kanseri ve Kaposi sarkoma tedavilerinde kullanılması onaylanmıştır (Weaver, 2014).

Homoharringtonine, bitki orijinli bir başka kemoterapi ilacıdır. Bitkisel bir alkaloid olan homoharringtonine, ilk defa 1963 yılında *Cephalotaxus harringtonia*'dan izole edilmiş, Powell ve arkadaşları tarafından (1972) yapısı çözümlenerek P-388 and L-1210 hücre hatları üzerindeki antilösemik etkileri belirlenmiştir (Lü ve Wang, 2014). Homoharringtonine, bir protein sentezi/mRNA translasyon inhibitörüdür. İnhibisyon etkisini mRNA translasyonunun uzama (elongasyon) aşamasında gösterir (Gandhi ve diğ., 2014).

Bu örneklerde de görüldüğü üzere, antikanser etkiye sahip doğal bileşikler yeni kanser ilaçları geliştirilebilmesi adına çok zengin bir kaynak oluşturmaktadır. Meme kanseri başta olmak üzere tüm kanser türleri için daha etkili, yan etkisi daha az veya hiç olmayan, ilaç direnci dezavantajını ortadan kaldıracak yeni ilaçlara ve bu ilaçlar için aday bileşiklere her zaman ihtiyaç vardır. İşte bu bağlamda, bu tez çalışması kapsamında hazırlanan ilişkisel veri tabanı, meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkili doğal bileşikleri (ve aynı zamanda daha nadir olarak sentetik bileşikleri) bir veri havuzu şeklinde araştırmacılara sunmaktadır.

Kullanıcı deneyimi anlamında, bu ilişkisel veri tabanının geleneksel literatür tarama veri tabanlarından da dikkate değer farklılıkları vardır. Öncelikle bu veri tabanı kullanıcıların, meme kanserinde etkili olabilecek bileşiklere ve bu bileşiklerin sitotoksik etki düzeylerine bir arada

erişmesine olanak verecek, araştırmacılara veriyi toplu görüntüleyebilme ve zaman kazanma gibi faydalar sağlayacaktır.

Kullanıcılar veri tabanındaki "Compounds" ve "Cell Lines" veri grupları içerisinde sorgulama yapabilecek ve seçtikleri bileşik veya hücre hattıyla bağlantılı veri tabanındaki diğer tüm verileri görüntüleyebilecektir. Örneğin kullanıcı resveratrol bileşiğini seçtiğinde, resveratrol ile ilişkili olan "hangi yayınlarda kullanıldığı, hangi hücre hatlarında test edildiği, uygulama süresi ve IC_{50} değerleri" gibi diğer tüm verileri görüntüleyebilecektir.

"A Database of Cytotoxic Compounds on Breast Cancer Cells" adı verilen ve "dccbcc.istanbul.edu.tr" adresinden son kullanıcıların erişime açılan veri tabanındaki veriler, yeni çıkan yayınlardaki verilerin eklenmesiyle, sürekli güncellenme ve zenginleştirilme potansiyeline sahiptir.

Tüm bunların yanı sıra, bu çalışma kapsamında ilişkisel veri tabanı tasarımında ve Access kullanımında kazanılan deneyim, gereklilik durumunda benzer amaçlı başka veri tabanlarının (örneğin, farklı tipte kanser hücreleri üzerinde etkili sitotoksik bileşikleri içerenlerin) tasarımı için de faydalı olacaktır.

Bu ilişkisel veri tabanındaki ikinci en önemli veri grubunu oluşturan meme kanseri hücre hatları incelendiğinde, bulgular bölümünde de ifade edildiği gibi hücre hatları veri grubunun odak noktasını MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin oluşturduğu görülmektedir.

MCF-7, bilindiği üzere ER-pozitif ve PR-pozitif, luminal A meme kanseri alt tipine ait bir hücre hattıdır. Agresifliği çok düşüktür, invazifliği yoktur ve düşük metastatik potansiyele sahip kabul edilir. MCF-7 hücre hattı ilk izole edilip tanımlanışından bu yana, 40 seneden daha uzun bir süredir, meme kanseri patolojisiyle ilgili çok önemli verilerin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Dünyada en fazla çalışılan meme kanseri hücre hattı olan MCF-7, yaklaşık 25.000 bilimsel yayında kullanılmıştır. MCF-7, özellikle ER-pozitif meme kanseri araştırmaları, aromataz inhibitörleri gibi ilaç araştırma ve keşifleri, ilaç anti-östrojen ilaç direnci (anti-hormon terapisine yönelik direnç) araştırmaları için çok uygun bir hücre hattıdır (Comşa ve diğ., 2015).

Bu bilgiler bağlamında meme kanseri çalışmaları için model hücre hattı olarak kabul edebileceğimiz MCF-7'nin, bu tez çalışması kapsamında hazırlanan veri tabanındaki

yayınlarda en fazla tercih edilmiş hücre hattı olması şaşırtıcı değildir. Hem MCF-7'nin çok iyi tanımlanmış olmasının hem de bu hücre hattıyla ilgili uzun yıllar boyunca kazanılmış tecrübelerin, sitotoksik ve antikanser etkili bileşiklere dair çalışmalarda araştırmacılar tarafından tercih edilmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Bir TNBC (üçlü negatif meme kanseri) hücre hattı olan MDA-MB-231 ise, yüksek agresiflik ve invazyon özelliğine sahiptir. Meme kanseri araştırmalarında en fazla kullanılan bir diğer hücre hattı olmasının yanı sıra; metastatik karakterinden dolayı, beyin ve akciğer gibi belirli bölgelere metastazda rol oynayan gen ve yolakların tanımlanmasında büyük öneme sahiptir (Bos ve diğ. 2009; Minn ve diğ., 2005). MDA-MB-231'in, veri tabanında yer alan çalışmalarda en fazla tercih edilen ikinci hücre hattı olmasının bu agresiflik özelliğiyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu yönden bakıldığında; MDA435S, BT549, Hs578T gibi yüksek agresifliğe sahip diğer hücre hatlarının da meme kanserinde antikanser etkili doğal bileşiklere yönelik araştırmalarda daha fazla kullanılmasında yarar olduğu düşünülmektedir.

Bütün bu değerlendirmelerin sonucunda bir tümevarım yapıldığında, bu veri tabanı; hem şimdi hem de yeni yayın ve verilerle güncellendikçe ileride, meme kanseri araştırmacıları için araştırma tasarımı aşamasında, bileşikler ve hücre hatları temelinde en çok tercih edilen veya daha az odaklanılanları görmek adına iyi bir referans kaynağı oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

Abotaleb, M., Samuel, S. M., Varghese, E., Varghese, S., Kubatka, P., Liskova, A., Büsselberg, D., 2019, Flavonoids in cancer and apoptosis, *Cancers*, 11(1), 28.

Abutaha, N. M., Farooq, M. F., Mohammed, A. Z., Alotaibi, A., Cordero, M. A. W., Bepari, A., Alarifi, S., 2021, Cytotoxic activity and toxicity study of HF8, a poly-herbal formulation, *Journal of King Saud University-Science*, 33(3), 101377.

Akadal, E., 2021, *Veritabanı Tasarlama Atölyesi*, Türkmen Kitabevi, İstanbul.

Al-Mutairi, M. S. and Habashy, H. O., 2023, Nuclear factor-κB clinical significance in breast cancer: An immunohistochemical study, *Medical Principles and Practice*, 32(1), 33-39.

Alosi, J. A., McDonald, D. E., Schneider, J. S., Privette, A. R., McFadden, D. W., 2010, Pterostilbene inhibits breast cancer in vitro through mitochondrial depolarization and induction of caspase-dependent apoptosis, *Journal of Surgical Research*, 161(2), 195-201.

Alsabah, A. S., Abd, A. H., Al-Shammari, A. M., 2018, Cytotoxicity of *Xanthium strumarium* against breast cancer cell lines, *Journal of Global Pharma Technology*, 10(3), 767-776.

Amarelle, L. and Lecuona, E., 2018, The antiviral effects of Na, K-ATPase inhibition: a minireview, *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2154.

Arteaga, C. L., Sliwkowski, M. X., Osborne, C. K., Perez, E. A., Puglisi, F., Gianni, L., 2011, Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(1), 16-32.

Ashrafizadeh, M., Taeb, S., Haghi-Aminjan, H., Afrashi, S., Moloudi, K., Musa, A. E., Najafi, M., Farhood, B., 2021, Resveratrol as an enhancer of apoptosis in cancer: A mechanistic review, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 21(17), 2327-2336.

Asmah, R., Fadzelly, A. M., Abdah, M. A., Eliana, A. N., Hafzan, Y., 2007, Antioxidant activity, total phenolic content and cytotoxic activity of various types of eggplants, *Journal of Tropical Agriculture and Food Science*, 35(1), 91-97.

Assar, E. A., Vidalle, M. C., Chopra, M., Hafizi, S., 2016, Lycopene acts through inhibition of IκB kinase to suppress NF-κB signaling in human prostate and breast cancer cells, *Tumor Biology*, 37, 9375-9385.

Atmaca, H., Bozkurt, E., Cittan, M., Tepe, H. D., 2016, Effects of Galium aparine extract on the cell viability, cell cycle and cell death in breast cancer cell lines, *Journal of Ethnopharmacology*, 186, 305-310.

Ayogu, J. I. and Odoh, A. S., 2020, Prospects and therapeutic applications of cardiac glycosides in cancer remediation, *ACS Combinatorial Science*, 22(11), 543-553.

Badisa, R. B., Darling-Reed, S. F., Joseph, P., Cooperwood, J. S., Latinwo, L. M., Goodman, C. B., 2009, Selective cytotoxic activities of two novel synthetic drugs on human breast carcinoma MCF-7 cells, *Anticancer Research*, 29(8), 2993-2996.

Bailly, C., Thuru, X., & Quesnel, B., 2020, Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times, *NAR Cancer*, 2(1).

Balakrishnan, S., Bhat, F. A., Raja Singh, P., Mukherjee, S., Elumalai, P., Das, S., Patra, C. R., Arunakaran, J., 2016, Gold nanoparticle–conjugated quercetin inhibits epithelial–mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness via EGFR/VEGFR-2-mediated pathway in breast cancer, *Cell Proliferation*, 49(6), 678-697.

Banerjee, M., Chattopadhyay, S., Choudhuri, T., Bera, R., Kumar, S., Chakraborty, B., Mukherjee, S. K., 2016, Cytotoxicity and cell cycle arrest induced by andrographolide lead to programmed cell death of MDA-MB-231 breast cancer cell line, *Journal of Biomedical Science*, 23(40).

Bardon, S., Picard, K., Martel, P., 1998, Monoterpenes inhibit cell growth, cell cycle progression, and cyclin D1 gene expression in human breast cancer cell lines, *Nutrition and Cancer*, 32(1), 1-7.

Bassil, Y., 2012, A comparative study on the performanceof the top DBMS systems, *Journal of Computer Science & Research*, 1(1), 20-31.

Ben-Shoshan, M., Amir, S., Dang, D. T., Dang, L. H., Weisman, Y., Mabjeesh, N. J., 2007, 1α,25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells, *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(4), 1433-1439.

Bielawski, K., Czarnomysy, R., Muszyńska, A., Bielawska, A., Popławska, B. 2013, Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast cancer cells by novel platinum (II) complexes. Environmental Toxicology and Pharmacology, 35(2), 254-264.

Bos, P. D., Zhang, X. H. F., Nadal, C., Shu, W., Gomis, R. R., Nguyen, D. X., Minn, A. J., Vijver, M. J., Gerald, W. L., Foekens, J. A., Massagué, J., 2009, Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain, *Nature*, 459(7249), 1005-1009.

Bridgeman, M. B. and Abazia, D. T., 2017, Medicinal cannabis: History, pharmacology, and implications for the acute care setting, *Pharmacy and Therapeutics*, 42(3), 180-188.

Caffarel, M. M., Sarrió, D., Palacios, J., Guzmán, M., Sánchez, C., 2006, Δ9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation, *Cancer Research*, 66(13), 6615-6621.

Cailleau, R., Olive, M., Cruciger, Q. V. J., 1978, Long-term human breast carcinoma cell lines of metastatic origin: Preliminary characterization, *In Vitro*, 14(11), 911-915.

Cao, L., Yang, Y., Ye, Z., Lin, B., Zeng, J., Li, C., Liang, T., Zhou, K., Li, J., 2018, Quercetin-3-methyl ether suppresses human breast cancer stem cell formation by

inhibiting the Notch1 and PI3K/Akt signaling pathways, *International Journal of Molecular Medicine*, 42(3), 1625-1636.

Casanova, F., Quarti, J., da Costa, D. C. F., Ramos, C. A., da Silva, J. L., Fialho, E., 2012, Resveratrol chemosensitizes breast cancer cells to melphalan by cell cycle arrest, *Journal of Cellular Biochemistry*, 113(8), 2586-2596.

Cevatemre, B., Botta, B., Mori, M., Berardozzi, S., Ingallina, C., Ulukaya, E., 2016, The plant-derived triterpenoid tingenin B is a potent anticancer agent due to its cytotoxic activity on cancer stem cells of breast cancer *in vitro*, *Chemico-Biological Interactions*, 260, 248-255.

Chandrika, B. B., Steephan, M., Kumar, T. S., Sabu, A., Haridas, M., 2016, Hesperetin and naringenin sensitize HER2 positive cancer cells to death by serving as HER2 tyrosine kinase inhibitors, *Life sciences*, 160, 47-56.

Chang, H. C., Chen, S. T., Chien, S. Y., Kuo, S. J., Tsai, H. T., Chen, D. R., 2011, Capsaicin may induce breast cancer cell death through apoptosis-inducing factor involving mitochondrial dysfunction, *Human and Experimental Toxicology*, 30(10), 1657-1665.

Chari, R. V. J., 2008, Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs, *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 98-107.

Chen, R. J., Lee, Y. H., Yeh, Y. L., Wu, W. S., Ho, C. T., Li, C. Y., Wang, B. J., Wang, Y. J., 2017, Autophagy-inducing effect of pterostilbene: A prospective therapeutic/preventive option for skin diseases, J*ournal of Food and Drug Analysis*, 25(1), 125-133.

Chen, Z., Xu, L., Shi, W., Zeng, F., Zhuo, R., Hao, X., Fan, P., 2020, Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels 1990–2017, *Breast Cancer Reserach and Treatment*, 180, 481–490.

Chia, S., Gandhi, S., Joy, A. A., Edwards, S., Gorr, M., Hopkins, S., Kondejewski, J., Ayoub, J. P., Califaretti, N., Rayson, D., Dent, S. F., 2015, Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer, *Current Oncology*, 22(1), 33-48.

Chien, S. Y., Wu, Y. C., Chung, J. G., Yang, J. S., Lu, H. F., Tsou, M. F., Wood, W. G., Kuo, S. J., Chen, D. R., 2009, Quercetin-induced apoptosis acts through mitochondrial- and caspase-3-dependent pathways in human breast cancer MDA-MB-231 cells, *Human & Experimental Toxicology*, 28(8), 493-503.

Choi, E. J., 2007, Hesperetin induced G1-phase cell cycle arrest in human breast cancer MCF-7 cells: Involvement of CDK4 and p21, *Nutrition and Cancer*, 59(1), 115-119.

Choi, E. J. and Kim, G. H., 2009, Apigenin induces apoptosis through a mitochondria/caspase-pathway in human breast cancer MDA-MB-453 cells, *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 44(3), 260-265.

Chou, C. C., Yang, J. S., Lu, H. F., Ip, S. W., Lo, C., Wu, C. C., Lin, J. P., Tang, N. Y., Chung, J. G., Chou, M. J., Teng, Y. H., Chen, D. R., 2010, Quercetin-mediated cell cycle arrest

and apoptosis involving activation of a caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF-7 cells, *Archives of Pharmacal Research*, 33(8), 1181-1191.

Choudhury, B., Kandimalla, R., Elancheran, R., Bharali, R., & Kotoky, J., 2018, *Garcinia morella* fruit, a promising source of antioxidant and anti-inflammatory agents induces breast cancer cell death via triggering apoptotic pathway, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 562-573.

Chryssanthi, D. G., Lamari, F. N., Iatrou, G., Pylara, A., Karamanos, N. K., Cordopatis, P., 2007, Inhibition of breast cancer cell proliferation by style constituents of different Crocus species, *Anticancer Research*, 27(1A), 357-362.

Clusan, L., Le Goff, P., Flouriot, G., Pakdel, F., 2021, A closer look at estrogen receptor mutations in breast cancer and their implications for estrogen and antiestrogen responses, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 756.

Codd, E. F., 1970, A relational model of data for large shared data banks, *Communications of ACM*, 13(6), 377-387.

Comşa, Ş., Cimpean, A. M., Raica, M., 2015, The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research, *Anticancer Research*, 35(6), 3147-3154.

Costa, P. S. D., Ramos, P. S., Ferreira, C., Silva, J. L., El-Bacha, T., Fialho, E., 2022, Pro-oxidant effect of resveratrol on human breast cancer MCF-7 cells is associated with CK2 inhibition, *Nutrition and Cancer*, 74(6), 2142-2151.

Cox-Georgian, D., Ramadoss, N., Dona, C., Basu, C., 2019, T*herapeutic and medicinal uses of terpenes*, Medical plants from farm to pharmacy, In: Joshee, N., Dhekney, S. A., Parajuli, P. (eds.), Chapter 15, Springer Cham, Switzerland, 333-359.

Crowell, P. L., 1997, Monoterpenes in breast cancer chemoprevention, *Breast Cancer Research and Treatment*, 46, 191-197.

Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J., 2017, Breast Cancer Cell Line Classification and Its Relevance with Breast Tumor Subtyping. *Journal of Cancer*, 8(16), 3131-3141.

Damianaki, A., Bakogeorgou, E., Kampa, M., Notas, G., Hatzoglou, A., Panagiotou, S., Gemetzi, C., Kouroumalis, E., Martin, P. M., Castanas, E., 2000, Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 78(3), 429-441.

Dorta, D. J., Pigoso, A. A., Mingatto, F. E., Rodrigues, T., Prado, I. M., Helena, A. F., Uyemura, S. A., Santos, A. C., Curti, C., 2005, The interaction of flavonoids with mitochondria: Effects on energetic processes, *Chemico-Biological Interactions*, 152, 67–78.

Dos Santos, R. C., Ombredane, A. S., Souza, J. M. T., Vasconcelos, A. G., Plácido, A., das GN Amorim, A., Barbosa, E. A., Lima, F. C. D. A., Ropke, C. D., Alves, M. M., Arcanjo, D. D. R., Carvalho, F. A. A., Delerue-Matos, C., Joanitti, G. A., de SA Leite, J. R., 2018, Lycopene-rich extract from red guava (*Psidium guajava* L.) displays cytotoxic effect

against human breast adenocarcinoma cell line MCF-7 via an apoptotic-like pathway, *Food Research International*, 105, 184-196.

Duo, J., Ying, G. G., Wang, G. W., Zhang, L., 2012., Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferation and induces apoptosis via Bcl-2 and Bax regulation, *Molecular Medicine Reports*, 5(6), 1453-1456.

Eberendu, A. C., 2016, Unstructured Data: an overview of the data of Big Data, *International Journal of Computer Trends and Technology*, 38(1), 46-50.

Elamin, M. H., Daghestani, M. H., Omer, S. A., Elobeid, M. A., Virk, P., Al-Olayan, E. M., Hassan, Z. K., Mohammed, O. B., Aboussekhra, A., 2013, Olive oil oleuropein has anti-breast cancer properties with higher efficiency on ER-negative cells, *Food and Chemical Toxicology*, 53, 310-316.

Elbaz, M., Nasser, M. W., Ravi, J., Wani, N. A., Ahirwar, D. K., Zhao, H., Oghumu, S., Satoskar, A. R., Shilo, K., Carson III, W. E., Ganju, R. K., 2015, Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of cannabidiol in breast cancer, *Molecular Oncology*, 9(4), 906-919.

El-Sharkawy, A. and Malki, A., 2020, Vitamin D signaling in inflammation and cancer: Molecular mechanisms and therapeutic implications, *Molecules*, 25(14), 3219.

Fan, P., Fan, S., Wang, H., Mao, J., Shi, Y., Ibrahim, M. M., Ma, W., Yu, X., Hou, Z., Wang, B., Li, L., 2013, Genistein decreases the breast cancer stem-like cell population through Hedgehog pathway, *Stem Cell Research & Therapy*, *4*, 1-10.

Farhan, M., Ullah, M. F., Faisal, M., Farooqi, A. A., Sabitaliyevich, U. Y., Biersack, B., Ahmad, A., 2019, Differential methylation and acetylation as the epigenetic basis of resveratrol's anticancer activity, *Medicines*, 6(1), 24.

Ferraz da Costa, D. C., Pereira Rangel, L., Martins-Dinis, M. M. D. D. C., Ferretti, G. D. D. S., Ferreira, V. F., Silva, J. L., 2020, Anticancer potential of resveratrol, β-lapachone and their analogues, *Molecules*, 25(4), 893.

Francis, P. A., Kris, M. G., Rigas, J. R., Grant, S. C., Miller, V. A., 1995, Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): active chemotherapeutic agents in lung cancer, *Lung Cancer*, 12, S163-S172.

Frémont, L., 2000, Biological effects of resveratrol, *Life sciences*, *66*(8), 663-673.

Gandhi, V., Plunkett, W., Cortes, J. E., 2014, Omacetaxine: a protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia, *Clinical Cancer Research*, 20(7), 1735-1740.

Garofano, F., Gonzalez-Carmona, M. A., Skowasch, D., Schmidt-Wolf, R., Abramian, A., Hauser, S., Strassburg, C. P., Schmidt-Wolf, I. G., 2019, Clinical trials with combination of cytokine-induced killer cells and dendritic cells for cancer therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4307.

García-Morales, L., Castillo, A. M., Tapia Ramírez, J., Zamudio-Meza, H., Domínguez-Robles, M. D. C., Meza, I., 2020, CBD reverts the mesenchymal invasive phenotype of breast cancer cells induced by the inflammatory cytokine IL-1β, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2429.

Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020, https://gco.iarc.fr/today, [Ziyaret Tarihi: 30 Aralık 2022].

Gloria, N. F., Soares, N., Brand, C., Oliveira, F. L., Borojevic, R., Teodoro, A. J., 2014, Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines, *Anticancer Research*, 34(3), 1377-1386.

Graidist, P., Martla, M., & Sukpondma, Y., 2015, Cytotoxic activity of *Piper cubeba* extract in breast cancer cell lines, *Nutrients*, *7*(4), 2707-2718.

Grbović, F., Stanković, M. S., Ćurčić, M., Đorđević, N., Šeklić, D., Topuzović, M., Marković, S., 2013, *In vitro* cytotoxic activity of *Origanum vulgare* L. on HCT-116 and MDA-MB-231 cell lines, *Plants*, 2(3), 371-378.

Hall, S. R., Blundon, H. L., Ladda, M. A., Robertson, A. W., Martinez-Farina, C. F., Jakeman, D. L., Goralski, K. B., 2015, Jadomycin breast cancer cytotoxicity is mediated by a copper-dependent, reactive oxygen species–inducing mechanism, *Pharmacology Research & Perspectives*, 3(2), e00110.

Han, J., Talorete, T. P., Yamada, P., Isoda, H., 2009, Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells, *Cytotechnology*, 59, 45-53.

Hanifa, M., Wulandari, R., Zulfin, U. M., Nugroho, E. P., Haryanti, S., Meiyanto, E., 2022, Different cytotoxic effects of vetiver oil on three types of cancer Cells, mainly targeting CNR2 on TNBC, *Asian Pacific Journal of Cancer* Prevention, 23(1), 241-251.

Hayes, D. F., 2019, HER2 and breast cancer—a phenomenal success story, *New England Journal of Medicine*, 381(13), 1284-1286.

He, F. J. and Chen, J. Q., 2013, Consumption of soybean, soy foods, soy isoflavones and breast cancer incidence: Differences between Chinese women and women in Western countries and possible mechanisms, *Food Science and Human Wellness*, 2(3-4), 146-161.

Hermawan, A., Khumaira, A., Ikawati, M., Putri, H., Jenie, R. I., Angraini, S. M., Muflikhasari, H. A., 2021, Identification of key genes of hesperidin in inhibition of breast cancer stem cells by functional network analysis, *Computational Biology and Chemistry*, 90, 107427.

Holland, M. L., Lau, D. T. T., Allen, J. D., Arnold, J. C., 2007, The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids, *British Journal of Pharmacology*, 152(5), 815-824.

Hsu, J. L. and Hung, M. C., 2016, The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer, *Cancer and Metastasis Reviews*, 35, 575-588.

Hu, H., Ahn, N. S., Yang, X., Lee, Y. S., Kang, K. S., 2002, *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell, *International Journal of Cancer*, 102(3), 250-253.

Huang, M., Lu, J. J., Huang, M. Q., Bao, J. L., Chen, X. P., Wang, Y. T., 2012, Terpenoids: natural products for cancer therapy, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(12), 1801-1818.

Hui, C., Bin, Y., Xiaoping, Y., Long, Y., Chunye, C., Mantian, M., Wenhua, L., 2010, Anticancer activities of an anthocyanin-rich extract from black rice against breast cancer cells in vitro and in vivo, *Nutrition and Cancer*, 62(8), 1128-1136.

Idriss, M., Hodroj, M. H., Fakhoury, R., Rizk, S., 2020, Beta-tocotrienol exhibits more cytotoxic effects than gamma-tocotrienol on breast cancer cells by promoting apoptosis via a P53-independent PI3-kinase dependent pathway, *Biomolecules*, 10(4), 577.

Irvin Jr, W. J. and Carey, L. A., 2008, What is triple-negative breast cancer?, *European Journal of Cancer*, 44(18), 2799-2805.

Jada, S. R., Matthews, C., Saad, M. S., Hamzah, A. S., Lajis, N H., Stevens. M. F., Stanslas, J., 2008, Benzylidene derivatives of andrographolide inhibit growth of breast and colon cancer cells in vitro by inducing G1 arrest and apoptosis, *British Journal of Pharmacology*, 155(5):641-54.

Jatana, N., Puri, S., Ahuja, M., Kathuria, I., Gosain, D., 2012, A survey and comparison of relational and non-relational database. *International Journal of Engineering Research & Technology*, 1(6), 1-5.

Javid, F. A., Phillips, R. M., Afshinjavid, S., Verde, R., Ligresti, A., 2016, Cannabinoid pharmacology in cancer research: A new hope for cancer patients, *European Journal of Pharmacology*, 775(15), 1-14.

Jensen, S. S., Madsen, M. W., Lukas, J., Binderup, L., Bartek, J., 2001, Inhibitory effects of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 on the G1–S phase-controlling machinery, *Molecular Endocrinology*, 15(8), 1370-1380.

Jeong, J. H., An, J. Y., Kwon, Y. T., Rhee, J. G., Lee, Y. J., 2009, Effects of low dose quercetin: Cancer cell-specific inhibition of cell cycle progression, *Journal of Cellular Biochemistry*, 106(1), 73-82.

Ji, S., Zheng, Z., Liu, S., Ren, G., Gao, J., Zhang, Y., Li, G., 2018, Resveratrol promotes oxidative stress to drive DLC1 mediated cellular senescence in cancer cells, *Experimental Cell Research*, 370(2), 292-302.

Jia, L., Huang, S., Yin, X., Zan, Y., Guo, Y., Han, L., 2018, Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction, *Life Sciences*, 208, 123-130.

Kasaian, J., Iranshahy, M., Masullo, M., Piacente, S., Ebrahimi, F., Iranshahi, M., 2014, Sesquiterpene lactones from *Ferula oopoda* and their cytotoxic properties, *Journal of Asian Natural Products Research*, 16(3), 248-253.

Khanavi, M., Nabavi, M., Sadati, N., Shams Ardekani, M., Sohrabipour, J., Nabavi, S. M. B., Ghaeli, P., Ostad, S. N., 2010, Cytotoxic activity of some marine brown algae against cancer cell lines, *Biological Research*, 43(1), 31-37.

Khare, N. and Chandra, S., 2019, Stevioside mediated chemosensitization studies and cytotoxicity assay on breast cancer cell lines MDA-MB-231 and SKBR3, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1596-1601.

Khorsandi, L., Orazizadeh, M., Niazvand, F., Abbaspour, M. R., Mansouri, E., Khodadadi, A., 2017, Quercetin induces apoptosis and necroptosis in MCF-7 breast cancer cells, *Bratislavske Lekarske Listy*, 118(2), 123-128.

Kiesel, L. and Kohl, A., 2016, Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer, *Maturitas*, 86, 10-16.

Kim, Y., Choi, B. T., Lee, Y. T., Park, D. I., Rhee, S. H., Park, K. Y., Choi, Y. H., 2004, Resveratrol inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human breast carcinoma MCF-7 cells, *Oncology Reports*, 11(2), 441-446.

Kisková, T., Mungenast, F., Suváková, M., Jäger, W., Thalhammer, T., 2019, Future aspects for cannabinoids in breast cancer therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(7), 1673.

Kobayashi, T., Nakata, T., Kuzumaki, T., 2002, Effect of flavonoids on cell cycle progression in prostate cancer cells, *Cancer Letters*, 176(1), 17-23.

Kongtawelert, P., Wudtiwai, B., Shwe, T. H., Pothacharoen, P., Phitak, T., 2020, Inhibitory effect of hesperidin on the expression of programmed death ligand (PD-L1) in breast cancer, *Molecules*, 25(2), 252.

Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., Bernatoniene, J., 2020, Flavonoids as anticancer agents, *Nutrients*, 12(2), 457.

Kosuru, R., Rai, U., Prakash, S., Singh, A., Singh, S., 2016, Promising therapeutic potential of pterostilbene and its mechanistic insight based on preclinical evidence, *European Journal of Pharmacology*, *789*, 229-243.

Koushki, M., Amiri-Dashatan, N., Ahmadi, N., Abbaszadeh, H. A., Rezaei-Tavirani, M., 2018, Resveratrol: A miraculous natural compound for diseases treatment, *Food Science & Nutrition*, 6(8), 2473-2490.

Kovalchuk, O. and Kovalchuk, I., 2020, Cannabinoids as anticancer therapeutic agents, *Cell Cycle*, 19(9), 961-989.

Kowalczyk, W., Waliszczak, G., Jach, R., Dulińska-Litewka, J., 2021, Steroid receptors in breast cancer: Understanding of molecular function as a basis for effective therapy development, *Cancers*, 13(19), 4779.

Krishnan, A. V., Swami, S., Peng, L., Wang, J., Moreno, J., Feldman, D., 2010, Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy, *Endocrinology*, 151(1), 32-42.

Lai, L. H., Fu, Q. H., Liu, Y., Jiang, K., Guo, Q. M., Chen, Q. Y., Yan, B., Wang, Q. Q., Shen, J. G., 2012, Piperine suppresses tumor growth and metastasis in vitro and in vivo in a 4T1 murine breast cancer model, Acta Pharmacologica Sinica, 33, 523-530.

Lasfargues E. Y. and Ozzello L., 1958, Cultivation of human breast carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 21, 1131-47.

Lee, C. J., Wilson, L., Jordan, M. A., Nguyen, V., Tang, J., Smiyun, G., 2010, Hesperidin suppressed proliferations of both Human breast cancer and androgen-dependent prostate cancer cells, *Phytotherapy Research*, 24(S1), 15-19.

Lee, H. S., Ha, A. W., Kim, W. K., 2012, Effect of resveratrol on the metastasis of 4T1 mouse breast cancer cells *in vitro* and *in vivo, Nutrition Research and Practice*, 6(4), 294-300.

Lee, J. E., Kwon, Y. J., Baek, H. S., Ye, D. J., Cho, E., Choi, H. K., Oh, K. S., Chun, Y. J., 2017, Synergistic induction of apoptosis by combination treatment with mesupron and auranofin in human breast cancer cells, *Archives of Pharmacal Research*, 40, 746-759.

Leonessa, F. and Clarke, R., 2003, ATP binding cassette transporters and drug resistance in breast cancer, *Endocrine-Related Cancer*, 10, 43-73.

Levenson, A. S. and Kumar, A., 2020, *Pterostilbene as a potent chemopreventive agent in cancer*, Natural products for cancer chemoprevention, In: Pezzuto, J. and Vang, O. (eds.), Chapter 3, Springer, Cham, 49-108.

Lewinska, A., Adamczyk-Grochala, J., Kwasniewicz, E., Deregowska, A., Wnuk, M., 2017, Diosmin-induced senescence, apoptosis and autophagy in breast cancer cells of different p53 status and ERK activity, *Toxicology Letters*, *265*, 117-130.

Li, Y., Zhang, T., Korkaya, H., Liu, S., Lee, H. F., Newman, B., Yu, Y., Clouthier, S. G., Schwartz, S. J., Wicha, M. S., Sun, D., 2010, Sulforaphane, a Dietary Component of Broccoli/Broccoli Sprouts, inhibits breast cancer stem cells, *Clinical Cancer Research*, 16(9), 2580-2590.

Li, Z., Wei, H., Li, S., Wu, P., Mao, X., 2022, The role of progesterone receptors in breast cancer, *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 305-314.

Ligresti, A., Moriello, A. S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., De Petrocellis, L., Laezza, C., Portella, G., Bifulco, M., Di Marzo, V., 2006, Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1375-1387.

Losso, J. N., Bansode, R. R., Trappey II, A., Bawadi, H. A., Truax, R., 2004, In vitro anti-proliferative activities of ellagic acid, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(11), 672-678.

Lu, J. J., Bao, J. L., Chen, X. P., Huang, M., Wang, Y. T., 2012, Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

Lu, P., Lin, H., Gu, Y., Li, L., Guo, H., Wang, F., Qiu, X., 2015, Antitumor effects of crocin on human breast cancer cells, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(11), 20316-20322.

Łukasiewicz, S., Czeczelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., Stanisławek, A., 2021, Breast Cancer—Epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review, *Cancers*, 13(17), 4287.

Luo, R., Fang, D., Chu, P., Wu, H., Zhang, Z., Tang, Z., 2016, Multiple molecular targets in breast cancer therapy by betulinic acid, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1321-1330.

Lü, S. and Wang, J., 2014, Homoharringtonine and omacetaxine for myeloid hematological malignancies, *Journal of Hematology & Oncology*, 7.

Lv, J., Liu, G., Dong, W., Ju, Y., Sun, Y., 2022, ACDB: an antibiotic combination database, *Frontiers in Pharmacology*, 13.

Mackie, K., 2008, Cannabinoid receptors: Where they are and what they do, *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 10-14.

Mathesius, U., 2018, Flavonoid functions in plants and their interactions with other organisms, *Plants*, 7(2), 30.

McAllister, S. D., Christian, R. T., Horowitz, M. P., Garcia, A., & Desprez, P. Y., 2007, Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells, *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(11), 2921-2927.

McCormack, D. and McFadden, D., 2012, Pterostilbene and cancer: Current review, *Journal of Surgical Research*, 173(2), e53-e61.

Mfengwana, P. H., Mashele, S. S., Manduna, I. T., 2019, Cytotoxicity and cell cycle analysis of *Asparagus laricinus Burch*. and *Senecio asperulus DC*. on breast and prostate cancer cell lines, *Heliyon*, 5(5), e01666.

Minn, A. J., Gupta, G. P., Siegel, P. M., Bos, P. D., Shu, W., Giri, D. D., Viale, A., Olshen, A. B., Gerald, W. L., Massagué, J., 2005, Genes that mediate breast cancer metastasis to lung, *Nature*, 436(7050), 518-524.

Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I. I., Badoiu, S. C., Stefani, C., Greabu, M., 2021, PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects, International Journal of Molecular Sciences, 22(1), 173.

Moballegh-Nasery, M., Mandegary, A., Eslaminejad, T., Zeinali, M., Pardakhti, A., Behnam, B., Mohammadi, M., 2021, Cytotoxicity evaluation of curcumin-loaded affibody-decorated liposomes against breast cancerous cell lines, *Journal of Liposome Research*, 31(2), 189-194.

Moghtaderi, H., Sepehri, H., Delphi, L., Attari, F., 2018, Gallic acid and curcumin induce cytotoxicity and apoptosis in human breast cancer cell MDA-MB-231, *BioImpacts*, 8(3), 185-194.

Mohamed, L., Chakraborty, S., ArulJothi, K. N., Mabasa, L., Sayah, K., Costa-Lotufo, L. V., Jardine, A., Prince, S., 2020, Galenia africana plant extract exhibits cytotoxicity in breast cancer cells by inducing multiple programmed cell death pathways, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(10), 1155-1165.

Momenimovahed, Z. and Salehiniya, H., 2022, Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world, *Breast Cancer: Targets and therapy*, 11, 151-164.

Moradzadeh, M., Hosseini, A., Erfanian, S., & Rezaei, H., 2017, Epigallokateşin-3-gallate promotes apoptosis in human breast cancer T47D cells through down-regulation of PI3K/AKT and Telomerase, *Pharmacological Reports*, 69, 924-928.

Mumtaz, A., Ashfaq, U. A., Qamar, M. T., Anwar, F., Gulzar, F., Ali, M. A., Saari, N., Pervez, M. T., 2016, MPD3: A useful medicinal plants database for drug designing, *Natural Product Research*, 31(11), 1228-1236.

Nakagawa, H., Kiyozuka, Y., Uemura, Y., Senzaki, H., Shikata, N., Hioki, K., Tsubura, A., 2001, Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 127, 258-264.

Nakagawa, H., Tsuta, K., Kiuchi, K., Senzaki, H., Tanaka, K., Hioki, K., Tsubura, A., 2001, Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human breast cancer cell lines, *Carcinogenesis*, 22(6), 891-897.

Nakshatri, H., Bhat-Nakshatri, P., Martin, D. A., Goulet Jr, R. J., Sledge Jr, G. W., 1997, Constitutive activation of NF-$_K$B during progression of breast cancer to hormone-independent growth, *Molecular and Cellular Biology*, 17(7), 3629-3639.

Nakshatri, H. and Goulet Jr, R. J., 2002, NF-κB and breast cancer, *Current Problems in Cancer*, 26(5), 282-309.

Nami, B., Maadi, H., Wang, Z., 2018, Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer, *Cancers*, 10(10), 342.

Nancy, A. M. and Maheswari, R., 2020, A review on unstructured data in medical data, *Journal of Critical Reviews*, 7(13), 2202-2208.

National Cancer Institute, 2023, *Drugs approved for breast cancer*, https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/breast, [Ziyaret Tarihi: 8 Haziran 2023].

Neuss, N., Gorman, M., Boaz, H. E., Cone, N. J., 1962, Vinca alkaloids. XI. Structures of leurocristine (LCR) and vincaleukoblastine (VLB), *Journal of the American Chemical Society*, 84(8), 1509-1510.

Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A., 2010, Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods, Database, 2010.

Newman, D. J. and Cragg, G. M., 2016, Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014, *Journal of Natural Products*, 79(3), 629-661.

Özdemir, A., 2021, *Genotype catalogue for the analysis of drug-drug interactions*, Thesis (MSc), Middle East Technical University.

Paduch, R., Kandefer-Szerszeń, M., Trytek, M., Fiedurek, J, 2007, Terpenes: substances useful in human healthcare, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 55, 315-327.

Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R., 2016, Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.

Park, E. J., Lee, D., Baek, S. E., Kim, K. H., Kang, K. S., Jang, T. S., Lee, H. L., Song, J. H., Yoo, J. E., 2017, Cytotoxic effect of sanguiin H-6 on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast carcinoma cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(18), 4389-4392.

Parks, R.M., Derks, M. G. M., Bastiaannet, E., Cheung, K. L., 2018, *Breast Cancer Epidemiology*, Breast Cancer Management for Surgeons, In: Wyld, L., Markopoulos, C., Leidenius, M., Senkus-Konefka, E. (eds.), Chapter 3, Springer, Cham, 19-29.

Patil, J. B., Kim, J., Jayaprakasha, G. K., 2010, Berberine induces apoptosis in breast cancer cells (MCF-7) through mitochondrial-dependent pathway, *European Journal of Pharmacology*, 645(1-3), 70-78.

Paydar, M., Kamalidehghan, B., Wong, Y. L., Wong, W. F., Looi, C. Y., Mustafa, M. R., 2014, Evaluation of cytotoxic and chemotherapeutic properties of boldine in breast cancer using in vitro and in vivo models, *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 719-733.

Peng, S. J., Li, J., Zhou, Y., Tuo, M., Qin, X. X., Yu, Q., Chen, H., Li, Y. M., 2017, In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells, *Genetics and Molecular Research*, 16(2), 13.

Perveen, S., 2018, *Introductory chapter: Terpenes and terpenoids*, Terpenes and terpenoids, In: Perveen, S. and Al-Taweel, A. (eds.), Chapter 1, 1-12.

Pierpaoli, E., Arcamone, A. G., Buzzetti, F., Lombardi, P., Salvatore, C., & Provinciali, M., 2013, Antitumor effect of novel berberine derivatives in breast cancer cells, *Biofactors*, 39(6), 672-679.

Pledgie-Tracy, A., Sobolewski, M. D., Davidson, N. E., 2007, Sulforaphane induces cell type–specific apoptosis in human breast cancer cell lines, *Molecular Cancer Therapeutics*, *6*(3), 1013-1021.

Powell, R. G., Weisleder, D., Smith Jr, C. R., 1972, Antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*: structure and activity, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(8), 1227-1230.

Pozo-Guisado, E., Alvarez-Barrientos, A., Mulero-Navarro, S., Santiago-Josefat, B., & Fernandez-Salguero, P. M., 2002, The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle, *Biochemical Pharmacology*, 64(9), 1375-1386.

Prakash, P., Russell, R. M., Krinsky, N. I., 2001, In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids, *The Journal of Nutrition*, 131(5), 1574-1580.

Prihantono, R., Irfandi, R., Raya, I., Warsinggih, W., 2020, Potential anticancer activity of Mn (II) complexes containing arginine dithiocarbamate ligand on MCF-7 breast cancer cell lines, *Annals of Medicine and Surgery*, 60, 396-402.

Qiu, S., Sun, H., Zhang, A. H., Xu, H. Y., Yan, G. L., Han, Y., Wang, X. J., 2014, Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives, *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(6), 401-406.

Rodríguez-García C., Sánchez-Quesada C., Gaforio J. J., 2019, Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies, *Antioxidants*, 8(5), 137.

Roohbakhsh, A., Parhiz, H., Soltani, F., Rezaee, R., Iranshahi, M., 2015, Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases, *Life Sciences*, 124, 64-74.

Roupe, K. A., Remsberg, C. M., Yáñez, J. A., Davies, N. M., 2006, Pharmacometrics of stilbenes: seguing towards the clinic, *Current Clinical Pharmacology*, 1(1), 81-101.

Rzepecka-Stojko, A., Kabała-Dzik, A., Moździerz, A., Kubina, R., Wojtyczka, R. D., Stojko, R., Dziedzic, A., Jastrzębska-Stojko, Ż., Jurzak, M., Buszman, E., Stojko, J., 2015, Caffeic acid phenethyl ester and ethanol extract of propolis induce the complementary cytotoxic effect on triple-negative breast cancer cell lines, *Molecules*, 20(5), 9242-9262.

Saeki T, Tsuruo T, Sato W, Nishikawsa K., 2005, Drug resistance in chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 56(1), 84-89.

Saenglee, S., Jogloy, S., Patanothai, A., Leid, M., Senawong, T., 2016, Cytotoxic effects of peanut phenolics possessing histone deacetylase inhibitory activity in breast and cervical cancer cell lines, *Pharmacological Reports*, 68, 1102-1110.

Safarzadeh, E., Delazar, A., Kazemi, T., Orangi, M., Shanehbandi, D., Esnaashari, S., Mohammadnejad, L., Sadigh-Eteghad, S., Mohammadi, A., Fakhr, M. G., Baradaran, B.,

2017, The cytotoxic and apoptotic effects of *Scrophularia atropatana* extracts on human breast cancer cells, *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(3), 381-389.

Saha, S., Dey, S., Nath, S., 2021, Steroid hormone receptors: links with cell cycle machinery and breast cancer progression, *Frontiers in Oncology*, 11, 620214.

Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Borji, A., Hasanzadeh, M., Jabbari, F., Farkhondeh, T., Samini, M., 2016, Inhibitory and cytotoxic activities of chrysin on human breast adenocarcinoma cells by induction of apoptosis, *Pharmacognosy magazine*, 12(Suppl 4), 436-440.

Sandhya, T., Mishra, K. P., 2006, Cytotoxic response of breast cancer cell lines, MCF 7 and T 47 D to triphala and its modification by antioxidants. *Cancer Letters*, 238(2), 304-313.

Sangour, M. H., Ali, I. M., Atwan, Z. W., Al Ali, A. A. A. L. A., 2021, Effect of Ag nanoparticles on viability of MCF-7 and Vero cell lines and gene expression of apoptotic genes, *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 22, 1-11.

Saracligil, B., Ozturk, B., Unlu, A., Abusoglu, S., Tekin, G., 2017., The effect of vitamin D on MCF-7 breast cancer cell metabolism, *Bratislava Medical Journal*, 118(2), 101-106.

Sashidhara, K. V., Rosaiah, J. N., Kumar, A., Bid, H. K., Konwar, R., Chattopadhyay, N., 2007, Cell growth inhibitory action of an unusual labdane diterpene, 13-*epi*-sclareol in breast and uterine cancers in vitro, *Phytotherapy Research*, 21(11), 1105-1108.

Scherbakov, A. M. and Andreeva, O. E., 2015, Apigenin inhibits growth of breast cancer cells: the role of ERα and HER2/neu, *Acta Naturae*, 7(3 (26)), 133-139.

Seca, A. M. L. and Pinto, D. C. G. A., 2018, Plant secondary metabolites as anticancer agents: successes in clinical trials and therapeutic application, *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 263.

Seeram, N. P., Adams, L. S., Zhang, Y., Lee, R., Sand, D., Scheuller, H. S., Heber, D., 2006, Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(25), 9329-9339.

Seo, H. S., Choi, H. S., Kim, S. R., Choi, Y. K., Woo, S. M., Shin, I., Woo, J. K., Park, S. Y., Shin, Y. C., Ko, S. K., 2012, Apigenin induces apoptosis via extrinsic pathway, inducing p53 and inhibiting STAT3 and NFκB signaling in HER2-overexpressing breast cancer cells, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 366, 319-334.

Seo, H. S., Ku, J. M., Choi, H. S., Woo, J. K., Jang, B. H., Go, H., Shin, Y. C., Ko, S. G., 2015, Apigenin induces caspase-dependent apoptosis by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling in HER2-overexpressing SKBR3 breast cancer cells, *Molecular Medicine Reports*, 12(2), 2977-2984.

Seresht, H. R., Albadry, B. J., Al-mosawi, A. K. M., Gholami, O., Cheshomi, H., 2019, The cytotoxic effects of thymol as the major component of *Trachyspermum ammi* on breast cancer (MCF-7) cells, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53, 101-107.

Shao, Z. M., Shen, Z. Z., Liu, C. H., Sartippour, M. R., Go, V. L., Heber, D., Nguyen, M., 2002, Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells, *International Journal of Cancer*, 98(2), 234-240.

Shishodia, S. and Aggarwal, B. B., 2005, *Resveratrol: a polyphenol for all seasons*, Resveratrol in health and disease, In: Aggarwal, B. B. and Shishodia, S. (eds.), Chapter 1, CRC Press, 1-15.

Signorelli, P. and Ghidoni, R., 2005, Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(8), 449-466.

Škubník, J., Pavlíčková, V. S., Ruml, T., Rimpelová, S., 2021, Vincristine in combination therapy of cancer: emerging trends in clinics, *Biology*, 10(9), 849.

Sodde, V. K., Lobo, R., Kumar, N., Maheshwari, R., Shreedhara, C. S., 2015, Cytotoxic activity of *Macrosolen parasiticus* (L.) Danser on the growth of breast cancer cell line (MCF-7), *Pharmacognosy Magazine*, 11(42), 156-161.

Solairaj, D., Rameshthangam, P., Arunachalam, G., 2017, Anticancer activity of silver and copper embedded chitin nanocomposites against human breast cancer (MCF-7) cells, *International Journal of Biological Macromolecules*, 105, 608-619.

Song, X., Zhang, M., Dai, E., Luo, Y., 2019, Molecular targets of curcumin in breast cancer, *Molecular Medicine Reports*, 19(1), 23-29.

Soule, H. D., Vazquez, J., Long, A., Albert, S., Brennan, M., 1973, A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma, *Journal of The National Cancer Institute*, 51(5), 1409-1416.

Sovak, M. A., Bellas, R. E., Kim, D. W., Zanieski, G. J., Rogers, A. E., Traish, A. M., Sonenshein, G. E., 1997, Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer, *The Journal of Clinical Investigation*, 100(12), 2952-2960.

Stefanska, B., Salamé, P., Bednarek, A., Fabianowska-Majewska, K., 2012, Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells, *British Journal of Nutrition*, 107(6), 781-790.

Su, C. C. and Lin, Y. H., 2008, Tanshinone IIA inhibits human breast cancer cells through increased Bax to Bcl-xL ratios, *International Journal of Molecular Medicine*, 22(3), 357-361.

Suganyadevi, P., Saravanakumar, K. M., Mohandas, S., 2013, The antiproliferative activity of 3-deoxyanthocyanins extracted from red sorghum (*Sorghum bicolor*) bran through P53-dependent and Bcl-2 gene expression in breast cancer cell line, *Life Sciences*, 92(6-7), 379-382.

Sun, Z. L., Dong, J. L., Wu, J., 2017, Juglanin induces apoptosis and autophagy in human breast cancer progression via ROS/JNK promotion, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 303-312.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.

Swami, S., Krishnan, A. V., Feldman, D., 2000, 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells, *Clinical Cancer Research*, 6(8), 3371-3379.

Takeshima, M., Ono, M., Higuchi, T., Chen, C., Hara, T., Nakano, S., 2014, Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lycopene against three subtypes of human breast cancer cell lines. *Cancer science*, 105(3), 252-257.

Talib, W. H., Alsayed, A. R., Farhan, F., Al Kury, L. T., 2020, Resveratrol and tumor microenvironment: Mechanistic basis and therapeutic targets, *Molecules*, 25(18), 4282.

Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., Kakde, R. B., 2008, Flavonoids as nutraceuticals: A review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1089-1099.

Teclegeorgish, Z. W., Mokgalaka, N. S., Vukea, N., de la Mare, J. A., Tembu, V. J., 2020, Cytotoxicity of triterpenoids from *Clerodendrum glabrum* against triple negative breast cancer cells *in vitro*, *South African Journal of Botany*, *133*, 144-150.

The Merck Index Online, 2023, https://merckindex.rsc.org/, [Ziyaret Tarihi: 7 Haziran 2023].

Tomko, A. M., Whynot, E. G., Ellis, L. D., Dupré, D. J., 2020, Anti-cancer potential of cannabinoids, terpenes, and flavonoids present in cannabis, *Cancers*, 12(7), 1985.

Tournier, N., Chevillard, L., Megarbane, B., Pirnay, S., Scherrmann, J. M., Declèves, X., 2010, Interaction of drugs of abuse and maintenance treatments with human P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2), International Journal of Neuropsychopharmacology, 13(7), 905-915.

Tsai, H. Y., Ho, C. T., Chen, Y. K., 2017, Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3′-hydroxypterostilbene, *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(1), 134-147.

Tsang, J. Y. S. and Tse, G. M., 2020, Molecular classification of breast cancer, *Advances in Anatomic Pathology*, 27(1), 27-35.

Tse, A. K. W., Zhu, G. Y., Wan, C. K., Shen, X. L., Yu, Z. L., Fong, W. F., 2010, 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits transcriptional potential of nuclear factor kappa B in breast cancer cells, Molecular Immunology, 47(9), 1728-1738.

Tseng, T. H., Chien, M. H., Lin, W. L., Wen, Y. C., Chow, J. M., Chen, C. K., Kuo, T. C., Lee, W. J., 2017, Inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cell proliferation and tumor

growth by apigenin through induction of G2/M arrest and histone H3 acetylation-mediated $p21^{WAF1/CIP1}$ expression, *Environmental Toxicology*, 32(2), 434-444.

Turan, I., Demir, S., Misir, S., Kilinc, K., Mentese, A., Aliyazicioglu, Y., Deger, O., 2015, Cytotoxic effect of Turkish propolis on liver, colon, breast, cervix and prostate cancer cell lines, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(5), 777-782.

Uddin, M. S. and Lee, S. W., 2020, MPB 3.1: A useful medicinal plants database of Bangladesh. *Journal of Advancement in Medical and Life Sciences*, 8(1).

Valentin, M. D., Da Silva, S. D., Privat, M., Alaoui-Jamali, M., Bignon, Y. J., 2012, Molecular insights on basal-like breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment*, 134(1), 21-30.

Valiyari, S., Jahanban-Esfahlan, R., Shahneh, F. Z., Yaripour, S., Baradaran, B., Delazar, A., 2013, Cytotoxic and apoptotic activity of *Scrophularia oxysepala* in MCF-7 human breast cancer cells, *Toxicological & Environmental Chemistry*, 95(7), 1208-1220.

Vanhevel, J., Verlinden, L., Doms, S., Wildiers, H., Verstuyf, A., 2022, The role of vitamin D in breast cancer risk and progression, Endocrine-Related Cancer, 29(2), R33-R55.

Vennila, R., Kamalraj, S., Muthumary, J., 2012, *In vitro* studies on anticancer activity of fungal taxol against human breast cancer cell line MCF-7 cells, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2), 1159-1161.

Verlinden, L., Verstuyf, A., Convents, R., Marcelis, S., Van Camp, M., Bouillon, R., 1998, Action of 1,25(OH)2D3 on the cell cycle genes, cyclin D1, p21 and p27 in MCF-7 cells, Molecular and Cellular Endocrinology, 142(1-2), 57-65.

Verlinden, L., Verstuyf, A., Van Camp, M., Marcelis, S., Sabbe, K., Zhao, X. Y., De Clercq, P., Vandewalle, M., Bouillon, R., 2000, Two novel 14-Epi-analogues of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibit the growth of human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*, *Cancer Research*, 60(10), 2673-2679.

Viry, E., Anwar, A., Kirsch, G., Jacob, C., Diederich, M., Bagrel, D., 2011, Antiproliferative effect of natural tetrasulfides in human breast cancer cells is mediated through the inhibition of the cell division cycle 25 phosphatases, *International Journal of Oncology*, 38(4), 1103-1111.

Vukovic, N. L., Obradovic, A. D., Vukic, M. D., Jovanovic, D., Djurdjevic, P. M., 2018, Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines, *Food Research International*, 106, 71-80.

Wakimoto, R., Ono, M., Takeshima, M., Higuchi, T., Nakano, S., 2017, Differential anticancer activity of pterostilbene against three subtypes of human breast cancer cells, *Anticancer Research*, 37(11), 6153-6159.

Wang, X., Wei, Y., Yuan, S., Liu, G., Lu, Y., Zhang, J., Wang, W., 2005, Potential anticancer activity of tanshinone IIA against human breast cancer. *International Journal of Cancer*, 116(5), 799-807.

Weaver, B. A., 2014, How Taxol/paclitaxel kills cancer cells, *Perspective on Cell Biology and Human Health*, 25, 2677-2681.

Welsh, J., 2007, Vitamin D and prevention of breast cancer, *Acta Pharmacologica Sinica*, 28(9), 1373-1382.

Wilmanski, T., Barnard, A., Parikh, M. R., Kirshner, J., Buhman, K., Burgess, J., Teegarden, D., 2016, 1α, 25-dihydroxyvitamin D inhibits the metastatic capability of MCF10CA1a and MDA-MB-231 cells in an in vitro model of breast to bone metastasis, Nutrition and Cancer, 68(7), 1202-1209.

World Health Organization, 2022, *Cancer*, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer, [Ziyaret Tarihi: 30 Aralık 2022].

Wu, H., Chen, L., Zhu, F., Han, X., Sun, L., Chen, K., 2019, The cytotoxicity effect of resveratrol: cell cycle arrest and induced apoptosis of breast cancer 4T1 cells. *Toxins*, 11(12), 731.

Wu, J. T. And Kral, J. G., 2005, The NF-κB/IκB signaling system: a molecular target in breast cancer therapy, *Journal of Surgical Research*, *123*(1), 158-169.

Wyrębska, A., Szymański, J., Gach, K., Piekielna, J., Koszuk, J., Janecki, T., Janecka, A., 2013, Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines, *Molecular Biology Reports*, 40, 1655-1663.

Yang, Y., Wolfram, J., Boom, K., Fang, X., Shen, H., Ferrari, M., 2013, Hesperetin impairs glucose uptake and inhibits proliferation of breast cancer cells, *Cell Biochemistry and Function*, 31(5), 374-379.

Yeh, C. T., Wu, C. H., Yen, G. C., 2010, Ursolic acid, a naturally occurring triterpenoid, suppresses migration and invasion of human breast cancer cells by modulating c-Jun N-terminal kinase, Akt and mammalian target of rapamycin signaling, *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(9), 1285-1295.

Yin, L., Duan, J. J., Bian, X. W., Yu, S. C., 2020, Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress, *Breast Cancer Research*, 22, 1-13.

Yu, P., Liu, Q., Liu, K., Yagasaki, K., Wu, E., Zhang, G., 2009, Matrine suppresses breast cancer cell proliferation and invasion via VEGF-Akt-NF-κ B signaling, Cytotechnology, 59, 219-229.

Zhao, Y., Jing, Z., Lv, J., Zhang, Z., Lin, J., Cao, X., Zhao, Z., Liu, X., Mao, W., 2017, Berberine activates caspase-9/cytochrome c-mediated apoptosis to suppress triple-negative breast cancer cells in vitro and in vivo, Biomedicine & Pharmacotherapy, 95, 18-24.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	ZEYNEP OKTAY
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	Tarih girmek için tıklayın veya dokunun.
Uyruğu	☑ T.C. ❒ Diğer:
E-Posta Adresi	
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Biyoloji
Mezuniyet Yılı	10.07.2008

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Programı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı

Doktora	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Programı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı

Makale ve Bildiriler

Oktay, Z., Selçukcan-Erol, Ç., Arda, N., 2022, A relational database design for the compounds cytotoxically active on brest cancer cells, *Sakarya University Journal of Computer and Information Sciences*, 5(2), 225-232.