



**GLİSİRRETİNİK ASİT TÜREVİ OLAN  
SOLOKSOLON METİL'İN MEME KANSERİ HÜCRELERİ  
ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE APOPTOTİK ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**PINAR ALPER**































































































































































































kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hem MTT canlılık testini doğrulamak, hem de daha hassas ve güvenilir olmasından dolayı, ATP canlılık testi yöntemi yapılmıştır. ATP yönteminin sonuçlarına göre, uygulanan dozlardaki konsantrasyon artışlarıyla paralel olarak hücre içi ATP miktarında azalmalar olduğu görülmüştür. Bu yöntem esas alınarak 24 saatlik tedavi için hesaplanan IC50 değerleri MCF-7 hücre soyu için 11,67 µM, MDA-MB-231 hücre soyu için 6,83 µM, T-47D hücre soyu için 49,65 µM olarak; 48 saat için hesaplanan IC50 değerleri ise MCF-7 hücre soyu için 4,22 µM, MDA-MB-231 hücre soyu için 5,97 µM ve T-47D hücre soyu için 6,18 µM olarak hesaplanmıştır. ATP canlılık testinde uygulanan ajanın hücre canlılığı üzerinde olan etkisi belirlenirken hücre için ATP miktarı, MTT testinde ise dehidrogenaz aktivitesine göre belirlenmektedir. Bu iki canlılık testi de hücredeki metabolik aktivitesi göstermekle birlikte, sonuçlar birbirinden farklı olabilmektedir. MTT canlılığında gösterilen hücre canlılığının, ATP testine göre gösterilen hücre canlılığından yüksek olması, hücrelerin ölmesine rağmen dehidrogenaz içeriğinin devam ettiğini göstermektedir. Bu farklılık kullanılan ilacın etki mekanizmasına bağlı olarak (örneğin; enerji kaynakları, sinyal molekülleri, DNA) değişmektedir (Ulukaya ve ark. 2008). Bu çalışmada daha hassas olan ATP yönteminden elde edilen sonuçlar esas alınarak devam edildi.

Literatürde SM ile yapılan yapılan çalışmaya bakıldığında, Logashenko ve ark. (2011) yaptığı çalışmada KB-3-1 hücre soyunda SM ve diğer çeşitli GA ve türevlerinin IC50 değerleri GA için >10 µM ve GA'nın 6 farklı türevinin 4'ü için >10 µM olarak belirtilmiş diğer iki GA türevi için ise 1,2 µM ve 0,3 µM olarak gösterilmiştir. Ayrıca SM'nin IC50 değerleri KB-3-1 hücreleri için 0,3 µM, KB-8-5 hücreleri için 1,2 µM, HeLa hücreleri için 1,3 µM ve SK-N-MC için 0,8 µM olarak belirlenmiştir. Bunun yanında Sharma ve ark. (2012) GA ile yaptığı çalışmada MCF-7 hücre soyu için IC50 dozu >25 µM, MCF-10A hücre soyu için ise >200 µM olarak belirtilmiştir. 2015 yılında Basar ve ark. (2015) yaptığı çalışmada, farklı coğrafi bölgelerden toplanan *Glycyrrhiza glabra* bitkisinin kökünden elde edilen ekstraktların sitotoksik etkileri A549 (insan akciğer kanser hücresi), Hep2G (insan karaciğer kanser hücresi), HaCaT (ölümsüz insan keratinosit) hücreleri üzerinde MTT testi ile araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre A549 hücreleri üzerinde ekstraktlardan 5 tanesinin IC50 değeri 250 µg/ml'den büyük olduğundan hesaplanamamış, 4 tanesinin ise 189,1 µg/ml, 205,6

$\mu\text{g/ml}$ , 191,3  $\mu\text{g/ml}$  ve 238,9  $\mu\text{g/ml}$  olarak belirlenmiştir. Hep2G hücreleri için sadece bir tanesi 250  $\mu\text{g/ml}$ 'nin altında bulunmuş ve 248,5  $\mu\text{g/ml}$  olarak hesaplanmıştır. Bir diğer çalışmada GA türevlerinin MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre soyları ve hTERT-RPE1 insan sağlıklı retinal epitel hücre soyunda 0,49-29,63 arasında değişen IC50 değerlerine sahip olduklarını göstermişlerdir (Li ve ark. 2016). Bu tez çalışmasında alınan IC50 değerlerinin literatürde çalışılan farklı GA türevlerine oranla oldukça düşük olduğu ve SM'nin yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmanın bir sonraki adımı olarak ölüm modunu belirleyebilme adına floresans boyalar olan Hoechst 33342 ve propidyum iyodür kullanılarak ikili boyama yapıldı ve floresans mikroskopla görüntülendi. Aynı zamanda hücre morfolojisini görüntüleyebilmek için faz/kontrast mikroskopuyla hücrelerin fotoğrafları çekildi. PI sadece hasarlı hücre membranından hücre içine girebilen bir boya olduğu olduğundan dolayı tüm ölü hücreleri boyamaktadır. Hoechst 33342 ise canlı ve ölü tüm hücrelerin dsDNA'sına bağlanarak nükleus morfolojisini incelemeye olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte faz/kontrast mikroskopu görüntülerinde kontrol hücreleriyle kıyaslandığında apoptotik hücre morfolojisinin daha küçük ve büzülmüş, nekrotik hücre morfolojisinin de daha büyük ve şişmiş olarak gözlemlenmesi gerekmektedir.

Söz konusu her üç hücre soyunda da 24 ve 48 saatlik tedaviler için 10  $\mu\text{M}$  SM kullanıldı. Buna göre, MCF-7 hücre soyunda 24, 48 ve 72 saatlik 10  $\mu\text{M}$  SM tedavisi sonucunda faz/kontrast mikroskopu görüntülerine göre her üç zaman aralığında da morfolojik olarak küçülme gözlemlendi. Ayrıca 24 ve 48 saatlik tedaviler sonucu elde edilen ikili boyama görüntülerine göre ise, piknotik ve fragmente nükleusun olduğu hücrelerin çoğunluğunda PI pozitifliği gözlenmediği için erken apoptoz olduğu söylenebilir. Fakat 72 saatlik tedavi sonuçlarına göre piknotik nükleusun gözlemlendiği hücrelerde aynı anda PI pozitifliği de görüldüğü için geç apoptoz/sekonder nekroz olduğu düşünülmüştür. MDA-MB-231 hücre soyunda 24, 48 ve 72 saatlik 10  $\mu\text{M}$  SM tedavisi sonrasında faz/kontrast mikroskopu görüntülerine göre her üç zaman aralığında hücre morfolojisinde küçülme görülmüştür. Hoechst 33342 ve PI ikili boyama görüntülerine göre 24 saatlik tedavi sonrası piknotik nükleus görülmüş fakat PI pozitifliği görülmediğinden erken dönem apoptoz olduğu düşünülmüştür. Bununla

birlikte, 48 ve 72 saatlik tedavilerde hücrelerin çoğunluğunda piknotik nükleus gözlenen hücrelerde aynı zamanda PI pozitifliği de görüldüğünden geç apoptoz/sekonder nekroz olduğu düşünülmüştür. T-47D hücre soyunda da diğer hücre soylarında olduğu gibi faz/kontrast mikroskop görüntülerinde küçülmüş morfoloji görülmektedir. 24 ve 48 saat boyunca 10 µM SM ile yapılan tedavi sonucunda gözlenen piknotik nükleuslarla birlikte PI negatifliği çoğunlukta, bu duruma göre bu saat aralığındaki etkilerin erken apoptoz olduğu düşünülmüştür. Bunun yanında 72 saatlik tedavide piknotik nükleusla birlikte PI pozitifliği gösteren hücrelerin çoğunlukta olduğu görülmüş ve bunun sonucunda 10 µM SM'nin 72 saatlik tedavi sonucu gösterdiği etkinin geç apoptotik/sekonder nekrotik olduğu düşünülmüştür. Yapılan literatür araştırmalarında sadece SiHa insan uterus karsinoma hücreleri üzerinde GA'nın etkisini incelemek için Hoechst 33342 boyaması yapıldığı görülmektedir (Lee ve ark. 2008). Çalışmaya göre SiHa hücrelerinde yapılan Hoechst 33342 boyama sonucunda nükleusta apoptotik belirteç olarak kabul edilen kondensasyon ve fragmentasyon saptanmıştır.

Çalışmanın bir sonraki aşamasında, hücrelerin ölüm modunu belirlemek amacıyla apoptoz belirteci olan kaspazla kırılmış sitokeratin 18 (M30) düzeylerine bakılmıştır. MDA-MB-231 hücrelerinde sitokeratin 18 seviyesi çok düşük olduğu için bu çalışmada kullanılamamıştır (Ulukaya 2011b). SM'in 10 µM dozu kullanılarak MCF-7 ve T-47D hücre soylarında gerçekleştirilen 24 ve 48 saatlik tedavi sonucunda hücrelerin M30 düzeylerinde herhangi bir artışa neden olmadığı gözlemlendi. Yapılan literatür taraması sonucunda SM, GA veya GA türevleriyle yapılmış olan M30 çalışması bulunmamaktadır.

SM bileşiğinin MCF-7, MDA-MB-231 ve T-47D hücre soylarında apoptotik protein düzeylerinde yarattığı değişimleri incelemek için western blot yöntemi kullanıldı. Bu doğrultuda ATP canlılık testine göre hesaplanan IC70 (hücrelerin %70'ini öldüren doz) her üç hücre soyuna 24 saat süreyle uygulandı. Western blot görüntüleme sonuçlarına göre MCF-7 hücre soyunda kontrole kıyaslandığında 24 saatlik tedavi uygulanmış hücrelerde, apoptotik hücrelerde görülen kırılmış-PARP proteininde artış görülürken kırılmamış PARP proteininde azalma görülmüştür. Apoptozis sürecinde PARP proteininin kırılması ilk kez Kaufmann ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Kaufmann

1993). PARP proteini *in vivo* ortamda kaspaz-3 ve kaspaz-7'nin hedefi olarak kırılabilirken, *in vitro* ortamda hemen hemen tüm kaspazlar tarafından kırılabilmektedir (Soldani ve Scovassi 2002). PARP proteini kırıldıktan sonra 24 kDA'luk p24 N- terminal alt birimi ve 89 kDA'luk p89 C-terminal fragmentlerine ayrılır. N-terminal bölgesinin DNA'ya güçlü bir şekilde bağlanma kapasitesi, PARP kırılana kadar açığa çıkmaz fakat PARP kaspazlar tarafından kırıldıktan sonra DNA'nın uç kısımlarına geri dönüşümsüz olarak bağlanır (Smulson ve ark. 1998). Bu da poli ADP-riboz sentezini inhibe eder ve böylece Baz Ekzisyon Onarım mekanizması tamamen ortadan kaldırılmış olur (D'Amours ve ark. 2001). Diğer bir yandan kırılmış-PARP proteini apoptotik olmayan hücrelerde de tespit edilebilir (Budihardjo ve ark. 1998). Bu sonuca göre MCF-7 hücrelerinin apoptozis yoluyla öldüğü düşünülmüştür ve bu sonucu doğrulamak için sonrasında gen ekspresyon analizi yapılmıştır. Ayrıca literatürde GA veya türevleriyle yapılan gen ekspresyonu analizleri bulunmamasından dolayı çalışma sonucumuzu karşılaştıracak veya desteleyecek bilgi bulunmamakta bu açıdan çalışmamız gen ekspresyonlarına yönelik yapılmış olan ilk çalışma özelliğini de taşımaktadır.

Kaspazlar, zimojen olarak sitoplazmada bulunan ve aktif merkezlerinde sistein yer aldığından sistein proteazlar olarak adlandırılan bir grup enzimlerdir (Urukaya 2003). MCF-7 hücrelerinde bir diğer apoptotik protein olan kaspaz-8 seviyesi incelendiğinde, kaspaz-8'in inaktif formu olan pro-kaspaz-8 seviyesi, kontrol hücreleriyle kıyaslandığında tedavi gruplarında azaldığı gözlenmiştir. Fakat bu azalmanın aktif kaspaz-8 seviyesinde artışa yansımadağı görülmüştür. Pro-kaspaz seviyelerinde protein düzeyinde görülen azalmaların, aktif forma yansımamasına rağmen yine de aktivite kazanımı olarak yorumlanabilmektedir (Oral ve ark. 2015). Apoptosis sürecinde kaspaz-8'in aktivasyonu için, kaspaz- 8'in kofaktörü olan FADD (“Fas-associated protein with death domain”)’ın DED (“death effector domain”) ile birleşmesi gerekmektedir (Boldin ve ark. 1996, Muzio ve ark. 1996). Bu şekilde dışsal yoldan gelen ölüm sinyallerini alan ölüm reseptörleri aracılığıyla kaspaz-8 aktifleşmiş olur (kırılır, dimerize olur). Yani kaspaz-8'in aktifleşmesiyle dışsal yolak üzerinden MCF-7 hücrelerinin apoptoza gittiği düşünülmektedir. Yine MCF-7 hücre soyunda ER stres proteinleri olan IRE1- $\alpha$ , BİP ve CHOP seviyelerine bakılmış fakat herhangi bir artış veya azalış görülmemiştir. Bu durumda MCF-7 hücrelerinde gerçekleşen apoptozun,

ER stress mekanizmasıyla bağlantılı apoptozla herhangi bir ilişkisi olmadığı görülmüştür. Literatürde yapılan araştırmalar sonucu, SM ile yapılmış daha önceki çalışmada Western blot çalışması yapılmadığı görülmektedir. Bunun yanında 2014 yılında GA ve 2009 yılında GA türevleriyle yapılmış çalışmalarda Western blot analizleri vardır (Jutooru ve ark. 2009, Zhu ve ark. 2015). Zhu ve arkadaşlarının GA ile yaptığı çalışmada, akciğer kanseri hücre soylarında, ER stress belirteçleri olan GRP78/Bip (“78 kDa glukose-regulated protein/Binding immunoglobulin”), PERK (“protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase”) ve ERP72 (“endoplasmic reticulum protein 72”) proteinleri incelenmiş ve GA ile tedavi sonucunda bu proteinlerde artışlar görülmekle birlikte hücrelerin G1 fazında tutulduğu görülmüştür (Zhu ve ark. 2015). 2009 yılında Jutooru ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, GA türevleriyle yapılan tedaviler sonucu pankreas kanseri hücrelerinde apoptotik bir belirteç olan kırılmış PARP proteininin seviyesinde artış saptanmıştır (Jutooru ve ark. 2009).

MDA-MB-231 hücre soyu SM ile 24 saatlik tedaviden sonra incelenen protein seviyelerinde bakıldığında kırılmış PARP seviyesinde belirgin bir artış görülmektedir. Ayrıca aktif kaspaz-3 ve aktif kaspaz-8 seviyelerinde de artış görülmektedir. Hücre dışından gelen ölüm sinyallerinin, hücre yüzey ölüm reseptörlerini aktive ettiği kaspaz-8 üzerinden ilerleyen dışsal apoptotik yolda, aktive olan kaspaz-8 direkt olarak kaspaz-3’ün aktivasyonuna neden olabilir. Diğer bir yandan aktif kaspaz-8, Bcl-2 pro-apoptotik protein ailesi üyelerinden olan Bid’i de kırabilir. Kaspaz-8 Fas ölüm reseptörüyle aktive olabilmektedir (Thornberry ve Lazebnik 1998). Ayrıca hem kaspaz-8 hem de Bid’in aktivasyonu, diğer hücre yüzey reseptörleri olan TNF ve TRAIL tarafından gerçekleştirilebilir (Ulukaya 2003). Bunun sonucu olarak kaspaz-3 aktivasyonu hem direkt olarak kaspaz-8 tarafından hem de Bid’in aktivasyonu sonucu mitokondriyal/içsel yoldan gerçekleşmiş olabilir. Yani, 7,83 µM (ATP testine göre belirlenen IC70 dozu) SM ile yapılan 24 saatlik tedavi sonucunda apoptozun dışsal yoldan üzerinden indüklenmiş olduğu düşünülmektedir.

MDA-MB-231 hücrelerinde 8,03 µM SM ile 24 saatlik tedavi sonucunda, ER stresine ilişkili olan IRE1- $\alpha$ , Bip, CHOP proteinlerinde de artışlar görülmüştür. ER’de bulunan ATF-6 proteini, ER lümen kısmında bulunan C-terminal kısmında strese duyarlı bölge,

sitoplazmaya bakan kısmında da lizin içeren N-terminal bölgesi vardır ve transkripsiyon faktörü gibi davranır (Numazawa ve ark. 2008). GRP78/Bip, stres olmayan koşullarda ATF-6 ve IRE1- $\alpha$ 'ya bağlı olarak bulunur. Stres durumlarında ise GRP/Bip'in ATF-6 ve IRE1- $\alpha$ 'dan ayrılması ile ATF-6'nın stoplazmik bölgesi nükleusa geçerek transkripsiyonu başlatır, aynı zamanda IRE1- $\alpha$  dimerize olması ve otofosforilasyonlanmasıyla birlikte aktivite kazanır (Zhang ve ark. 2004, Scheuner ve ark. 2008). ER'de katlanmamış protein cevabı (UPR: "unfolded protein response") IRE1- $\alpha$  kolu evrim sürecinde en iyi korunmuş ve moleküler anlamda UPR sinyal ağının bulunan ilk sinyal koludur (Schröder ve Kaufman 2005, Marciniak ve Ron 2006). IRE1- $\alpha$ 'nın kinaz domaininin aktivasyonu, JNK sinyal yolunun aktivasyonuna neden olur (Malhotra ve Kaufman 2007, Urano ve ark. 2000). Özet olarak hücrelerin stresle başa çıkamadığı durumlarda IRE1- $\alpha$  gibi ER membranında bulunan reseptörler apoptozisi tetikleyebilirler. MDA-MB-231 hücrelerinde arttığı görülen ER stres molekülleri olan IRE1- $\alpha$  (Iwawaki ve ark., 2001; Chen and Brandizzi, 2013), CHOP (Oyadomari and Mori 2004) ve GRP78/Bip (Gupta ve ark. 2006, Szegezdi ve ark. 2003) fakat ER stresiyle indüklenen apoptoziste rol aldığı bilinmektedir. Bu moleküller göz önüne alındığında IRE1- $\alpha$  ve GRP78/Bip, TRAF2 üzerinden JNK sinyalizasyon yolağı üzerinden apoptozis yoluna gittiği düşünülmüştür. CHOP ("C/EBP homologous protein") ER stresiyle indüklenen apoptozis yolağında tanımlanan ilk proteindir (Kim ve ark. 2008, Oyadomari ve ark. 2004). Düşük ER stresi koşullarında hücrede CHOP seviyesi düşüktür fakat, ER stresi arttığı zaman IRE1- $\alpha$ , PERK ve ATF-6 aracılığıyla CHOP seviyesinin artışı indüklenir (Nishitoh 2012). CHOP proteinindeki ekspresyonun artışının bir çok hücre soyunda apoptozun indüklenmesine yol açtığı gibi CHOP proteininden yoksun olan hücrelerde apoptoza direnç belirtilmiştir (Kim ve ark. 2008, Oyadomari ve ark. 2004). Zhu ve ark. (2015) A549 ve H460 akciğer hücre soyları üzerinde GA'nın ER stresi ile ilişkili olan proteinlerden GRP78/Bip, PERK, ERP72 incelenmiş ve bu proteinlerde görülen artışlardan doları GA'nın ER stresine yol açtığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada hücre siklus proteinleri incelenmiş ve ER stresinin hücrelerin G1/S fazında tutulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda farklı ajanlar etkisiyle MDA-MB-231 hücrelerinde ER stresiyle indüklenen apoptozis gösterilmiştir. Örneğin, Park ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada  $\gamma$ -Tokotrienol ile tedavi edilen MDA-MB-231

hücrelerinde CHOP ve GRP78/Bip proteinlerinde belirgin artışlar gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada kapsaisin ile tedavi edilen MDA-MB-231 hücrelerinde CHOP ve IRE1- $\alpha$  proteinlerinde belirgin artışlar görülmüş, kaspaz-7'nin de gösterilmesiyle birlikte ER stresi aracılı apoptozis olduğu sonucuna varılmıştır (Choi ve ark. 2010).  $\alpha$ -TEA ajanı ile tedavi edilen hücrelerinde PARP kırılmasıyla birlikte, CHOP ve GRP78/Bip artışı da görülmüş ve böylelikle MDA-MB-231 hücre soyunda ER stresi aracılı apoptoz olduğu belirlenmiştir (Tiwarı ve ark. 2010).

T-47D hücre soyunda, SM ile yapılan 24 saatlik tedavi sonucunda western blot yöntemiyle bakılan protein seviyelerinde belirgin farklılıklar görülmemekle birlikte, "housekeeping" protein olarak kullanılan GAPDH bant kalınlıkları kontrol ve tedavi hücrelerinde eşit görünmediğinden sağlıklı bir yorum yapılamamaktadır.

SM'nin MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre soylarında western blot yöntemi sonuçlarına göre apoptozu indüklediği düşüncesini desteklemek için bu hücre soylarında gen ekspresyon profilleri eş zamanlı PCR yöntemiyle incelenmiştir. Bu yöntemde hücre soylarının 24 ve 48 saatlik tedavileri için ATP yöntemine göre hesaplanan IC70 dozları kullanılmıştır. Buna göre, MCF-7 hücre soyunda yapılan 24 saatlik tedavi sonrasında TNFRSF10B ve HRK apoptotik gen ekspresyonu düzeyinde belirgin bir artış gözlenmektedir. 48 saatlik tedavi sonrasında ise BECN1, MLKL PARP ve RIPK gen ekspresyon düzeylerinde azalmalar görülmektedir. Bu durumda, TNFRSF10B genindeki artış TNF reseptörlerinin sentezinde bir artış meydana getirir. Western blot sonuçlarında görülen pro-kaspaz-8 proteininin azalması göz önüne alındığında MCF-7 hücre soyunun dışsal apoptotik yolak üzerinden ölüme gittiği söylenebilir. HRK geni kendisiyle aynı ismi taşıyan HRK proteini kodlamaktadır. Bu protein hücre membranının sitoplazmaya bakan kısmında lokalize olur ve anti apoptotik Bcl-2, Bcl-XL gibi proteinlere bağlanarak bunları inhibe eder. Böylece apoptozu indüklemiş olur. Bu açıdan bakıldığında da MCF-7 hücreleri için, hücre membranındaki ölüm reseptörleri yolula başlayan apoptotik sinyaller pro-kaspaz-8'in aktifleşmesinden sonra mitokondriyal/içsel apoptotik sinyalizasyon yolağı üzerinden ilerlediği düşünülmektedir.

MDA-MB-231 hücrelerinde SM ile yapılan 24 saatlik tedavi sonrası gen ekspresyonlarında otofajik genlerden olan BECN1'de artış görülmektedir. Bunun

yanında TNFRSF10B'de de artış görülmektedir fakat standart sapmanın yüksek çıkmış olmasından dolayı bu artış dikkate alınmamıştır. 48 saatlik tedavi sonrasında ise BECN1 geninde dramatik bir gen ekspresyon düzeylerinde azalma vardır. Aynı zamanda MLKL, PARP ve RIPK gen ekspresyon seviyelerinde de düşüş vardır. Otofaji hücrel şartlara bağlı olarak bazen yaşam bazen de ölüm yolağı olarak görev yapabilmektedir (Gözüaçık ve ark. 2008). MDA-MB-231 hücrelerinde ekspresyon artışı görülen bir otofajik gen olan BECN1, vezikül trafiğini kontrol eden PI3K (fosfotidilinositol-3-kinaz) kompleksinin bir bileşeni olan Beclin1 proteininin sentezinden sorumludur. Bu durumda 24. saatte görülen BECN1 artışının yaşam yolağı olabileceği ancak tedavi saati uzatıldığında hücrenin toksisiteyle başa çıkamayıp otofaji yolağını tamamen ortadan kaldırdığı düşünülmüştür (Anonim 2016b) Yapılan literatür taramalarında, SM, GA veya GA türevleriyle yapılan çalışmalarda apoptotik, otofajik ve nekrotik etkilerinin gen düzeyinde incelenmediği görülmüştür. Bu çalışma bu yönüyle literatüre katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında, *Glycyrrhiza glabra* (meyan kökü) bitkisinden elde edilen GA'nın yarı sentetik bir türevi olan SM bileşiğinin MCF-7, MDA-MB-231 ve T-47D insan meme kanseri hücre soylarında yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Buna ilaveten, özellikle MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde apoptozisi indükleyerek sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. *In vitro* olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın umut vaad edici bulgularından dolayı bir sonraki aşama olarak *in vivo* koşullarda etkisinin incelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

**Abo, K. A., Adeyemi, A. A., Adeite, D.A. 2000.** Ethnobotanical survey of plants used in the treatment of infertility and sexually transmitted diseases in southwest Nigeria. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 29(3-4): 325-327.

**Adams, J.M., Cory, S. 2001.** Life or death decions by the Bcl-2 family. *Trends in Biochemical Sciences*, 26(1): 61-66

**Adrain, C., Martin, S.J. 2001.** The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends in Biochemical Sciences*, 26(6): 390-397.

**Ahmad, I., Mehmood, Z., Mohammad, F. 1998.** Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *Journal od Ethnopharmacology*, 62(2): 183-193.

**Akşit, H., Bildik, A. 2008.** Apoptozis. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veeriner Fakültesi Dergisi*, 19(1): 55-63.

**Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. 2002.** *Molecular biology of the cell*. Fourth edition, New York, 1314.

**Aldemir, O. S., Uçan, U. S., 2001.** Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Temel Prensipler. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 11(1): 53-59.

**Andreotti, P.E., Cree, I.A., Kurbacher, C.M., Hartmann, D.M., Linder, D., Harel, G. 1995.** Chemosensitivity testing of human tumors using a microplate adenosine triphosphate luminescence assay: clinical correlation for cisplatin resistance of ovarian carcinoma. *Cancer Research*, 55(22): 5276-5282.

**Anonim, 2016a.** What is Cancer? <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer> (Erişim tarihi: 17 Mayıs 2016)

**Anonim, 2016b.** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> (Erişim tarihi: 21 Mayıs 2016)

**Anonim, 2015.** Dünya ve Türkiye’de Kanser. [www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-15486/dunya-ve-turkiyede-kanser.html](http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-15486/dunya-ve-turkiyede-kanser.html) (Erişim tarihi: 28 Nisan 2015)

**Anonim, 2013a.** Breast cancer cases to double by 2030: Study. Hindistan. <http://timesofindia.indiatimes.com/india/Breast-cancer-cases-to-double-by-2030-Study/articleshow/24224757.cms> (Erişim tarihi: 22.02.2016)

**Anonim, 2013b.** Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. [http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf) (Erişim tarihi: 11 Ekim 2013)

**Anonim, 2007.** Difference between the Forms of Cell Necrosis and Apoptosis. <http://www.google.com.tr/imgres?hl=tr&tbo=d&biw=1441&bih=687&tbm=isch&tbnid=WbJKrR5YCdQFkM:&imgrefurl=http://www.aibnsus.org/AcdamicEmblem.html&docid=HdlBjUk0u7M&imgurl=http://www.aibnsus.org/images/Cell.jpg&w=620&h=597&ei=g5rtUPT2F8Sm4gS7jYH4Cg&zoom=1&iact=rc&dur=198&sig=117589085420719919574&page=1&tbnh=139&tbnw=144&start=0&ndsp=24&ved=1t:429,r:10,s:0,i:114&tx=126&ty=60>-(Erişim tarihi:11 Mart 2016)

**Anonim, 2011.** Pierce Cypridina Luciferase Glow Assay Kit. <http://www.piercenet.com> (Erişim tarihi: 03.04.2016)

**Arda, M., 1980.** Tavuk Trakelerinde Mycoplasma Gallisepticum'un Real-Time Pcr Tekniği İle Saptanması Ve İstatistik Analizi. Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniv, Fen bilimleri enstitüsü, Adana.

**Asha, M. K., Debraj, D., Edwin, J. R., Srikanth, H. S., Muruganatham, N., Dethe, S. M.,Anirban, B.,Jaya, M. D., Agarwal, A. 2013.** In vitro anti-Helicobacter pylori activity of a flavonoid rich extract of Glycyrrhiza glabra and its probable mechanisms of action. *Journal of ethnopharmacology*, 145(2): 581-586.

**Asl, M. N., & Hosseinzadeh, H. 2008.** Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research*, 22(6): 709-724.

**Astaf'eva, O. V. & Sukhenko, L. T. 2014.** Comparative analysis of antibacterial properties and chemical composition of Glycyrrhiza glabra L. from Astrakhan region (Russia) and Calabria region (Italy). *Bulletin of experimental biology and medicine*, 156(6): 829-832.

- ATAGÜN, G., EREN, Z., & GÜRKANLI, İ. 2011.** Apoptoziste Mitokondrinin Rolü.
- Aydın, S. 2004.** Anadolu Diyagonalı: Ekolojik Kesinti Tarihsel-Kültürel bir Farklılığa İşaret edebilir mi?, *Kebikeç İnsan Bilimleri için Kaynak Arastırmaları Dergisi*, 17: 117-137.
- Baehrecke, E.H. 2002.** How death shapes life during development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(10): 779–787.
- Barkla, D.H., Gibson, P.R. 1999.** The fate of epithelial cells in the human large intestine. *Pathology*, 31(3): 230-238.
- Basar, N., Oridupa, O. A., Ritchie, K. J., Nahar, L., Osman, N. M. M., Stafford, A., Kushiev, H., Kan, A., Sarker, S. D. 2015.** Comparative cytotoxicity of Glycyrrhiza glabra roots from different geographical origins against immortal human keratinocyte (HaCaT), lung adenocarcinoma (A549) and liver carcinoma (HepG2) cells.*Phytotherapy Research*, 29(6): 944-948.
- Birben, E. 2006.** Polimeraz zincir reaksiyonu. *Astım Allerji İmmünoloji*, 4(2):92-94.
- Boldin, M. P., Goncharov, T. M., Goltseve, Y. V., & Wallach, D. 1996.** Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1-and TNF receptor–induced cell death. *Cell*, 85(6): 803-815.
- Bortner, C. D., & Cidlowski, J. A. 2014.** Ion channels and apoptosis in cancer.*Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1638): 20130104.
- Brown, L. F., Berse, B., Jackman, R. W., Tognazzi, K., Guidi, A. J., Dvorak, H. F., Senger, D. R., Connolly, J. L., Schnitt, S. J. 1995.** Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Human pathology*, 26(1): 86-91.
- Budihardjo, I.I., Poirier, G.G., Kaufmann, S.H. 1998.** Apparent cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase in non-apoptotic mouse LTA cells: An artifact of cross-reactive secondary antibody. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 178(1-2): 245–249.
- Cachot, J., Galgani, F. ve Vincet, F. 1998.** cDNA cloning and expression analysis of

flounder p53 tumour suppressor gene. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*, 121(3): 235-242.

**Caner, V., Çarlı, K.T., 2001.** Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Bazı Tavuk İnfeksiyonlarındaki Yeri. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 20: 137-145.

**Carraher, C. E., Truong, N. T. C., Roner, M. R., Johnson, A. M., Sookdeo, N., Trang, N. T. 2014.** Synthesis of organotin poly (ether esters) from reaction with glycyrrhetic acid and their preliminary activity against various cancer cell lines. *Inorganica Chimica Acta*, 423, 83-92.

**Cassady, J.M., Douros, J.D. 1980.** Anticancer Agents Based on Natural Product Models. Academic Press, New York.

**Cazzaniga, M., & Bonanni, B. 2012.** Breast cancer chemoprevention: old and new approaches. *BioMed Research International*.

**NCI, Cell Biology and Cancer. 2016.** Understanding Cancer. NCI, <https://science.education.nih.gov/supplements/nih1/cancer/guide/understanding1.html> (Erişim tarihi: 11.04.2016)

**Chandler, R. F. 1997.** Glycyrrhiza glabra. *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Springer Berlin Heidelberg, 67-87.

**Chandra, J., Samali, A., Orrenius, S. 2000.** Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress, *Free Radicals Biology and Medicine*, 29(3-4): 323-33.

**Chang, H.Y., Yang, X. 2000.** Proteases for Cell Suicide: functions and Regulation of Caspases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(4): 821-846.

**Chang, Y. L., Chen, C. L., Kuo, C. L., Chen, B. C., & You, J. S. 2010.** Glycyrrhetic acid inhibits ICAM-1 expression via blocking JNK and NF- $\kappa$ B pathways in TNF- $\alpha$ -activated endothelial cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(5): 546-553.

**Chen, Y., & Brandizzi, F. 2013.** IRE1: ER stress sensor and cell fate executor. *Trends in cell biology*, 23(11): 547-555.

**Cho, J., Rho, O., Junco, J., Slaga, T. J., Camelio, A. M., Siegel, D., & DiGiovanni, J. 2015.** Anti-skin tumor promoting effects of pentacyclic triterpenes found in *Perilla frutescens*. *Cancer Research*, 75(15 Supplement):1899-1899.

**Choi, C. H., Jung, Y. K., & Oh, S. H. 2010.** Autophagy induction by capsaicin in malignant human breast cells is modulated by p38 and extracellular signal-regulated mitogen-activated protein kinases and retards cell death by suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. *Molecular pharmacology*, 78(1): 114-125.

**Clark, W.H. 1991.** Tumour progression and the nature of cancer. *British Journal of Cancer*, 64(4): 631-644

**Cohen, J.J. 1993.** Apoptosis. *Immunology Today* 14(3): 126-130.

**Connolly, J. D., & Hill, R. A. 2002.** Triterpenoids. *Natural product reports*, 19(4): 494- 513.

**Cooper, G.M., Hausman, R.E. 2006.** Hücre Moleküler Yaklaşım. İzmir Tıp Kitabevi, İzmir, 714.

**Coşkun-Arı, F.F. 2003.** Western Blotlama Yöntemi ile Protein Tespiti: Uygulamalı Hücre Kültürü Teknikleri Kurs Kitabı, Isparta Türkiye, 189-198.

**Cozzi, L., Fogliata, A., Bolsi, A., Nicolini, G., & Bernier, J. 2004.** Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58(2): 617-624.

**Cragg, G.M., Newman, D.J. 2005.** Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology* 100(1): 72–79.

**Croteau, R., Kutchan, T.M., Lewis, N.G. 2000.** Natural products (secondary metabolites): Biochemistry and molecular biology of plants, Ed: Buchanan, B., Gruissem, W., Jones, R., Rockville, M.D., *American Society of Plant Physiologists*, 24: 1250-1318.

**Crozier, A., Jaganath, I. B., & Clifford, M. N. 2006.** Phenols, polyphenols and tannins: an overview. *Plant secondary metabolites: Occurrence, structure and role in*

*the human diet*, 1.

**Cui, J., Hopper, J.L. 2000.**Why are the majority of hereditary cases of earlyonset breast cancer sporadic? A simulation study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 9(8): 805-12.

**Cummings, M.C., Winterford, C.M., Walke,r N.I. 1997.** Apoptosis. *American Journal of Surgical Pathology*, 21: 88-101.

**D’Amours D, Sallmann FR, Dixit VM, Poirier GG.2001.** Gain-offunction of poly(ADP-ribose) polymerase-1 upon cleavage by apoptotic proteases: Implications for apoptosis. *Journal of cell science*, 114(20): 3771-3778.

**Danaei, G., Vander Hoorn, S., Lopez, A. D., Murray, C. J., Ezzati, M., & Comparative Risk Assessment collaborating group. 2005.** Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*, 366(9499): 1784-1793.

**Danial, N. N., & Korsmeyer, S. J. 2004.** Cell death: critical control points. *Cell*, 116(2): 205-219.

**Dash, P. 2007.** Apoptosis. <http://www.sgul.ac.uk/depts/immunology/~dash/apoptosis/> (Erişim tarihi:12 Mayıs 2013).

**Datta, B.K., Rahman, I. Das, T.K. 1998.** Antifungal activity of Indian plant extracts. *Mycoses*, 41(11-12): 535-536.

**Davis, P. H. 1988.** Flora of Turkey: and the East Aegean Islands.(Supplement) Ed: Cullen, J., Coode, M. J. Edinburgh University Press.

**Dexter, S.J., Camara, M., Davies, M., Shakesheff, K.M. 2003.** Development of a bioluminescent ATP assay to quantify mammalian and bacterial cell number from a mixed population. *Biomaterials*, 24(1): 27–34.

**Dickens, L.S., Boyd, R.S., Jukes-Jones, R., Hughes, M.A., Robinson, G.L., Fairall, L., Schwabe, J.W., Cain, K., Macfarlane, M. 2012.** A death effector domain chain DISC model reveals a crucial role for caspase-8 chain assembly in mediatingapoptotic cell death. *Molecular Cell* 47(2): 291-305.

- Dirican, E., & Turkez, H. 2014.** In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes. *Cytotechnology*, 66(1): 9-16.
- Dixon, R.A., Ferreira, D. 2002.** Genistein. *Phytochemistry*, 60(3): 205-211.
- Dixon, R.A., Sumner, L.W. 2003.** Legume natural products: understanding and manipulating complex pathways for human and animal health. *Plant Physiology*, 131(3): 878-885.
- Dotzlaw, H., Leygue, E., Watson, P.H., Murphy, L.C. 1999.** Estrogen receptor-beta messenger RNA expression in human breast tumor biopsies: relationship to steroid receptor status and regulation by progestins. *Cancer Research* 59(3): 529-532
- Dumont, P., Leu, J. J., Della Pietra, A. C., George, D. L., & Murphy, M. 2003.** The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nature genetics*, 33(3): 357-365.
- Duprez, L., Wirawan, E., Berghe, T.V., Vandenabeele, P. 2009.** Major cell death pathways at a glance. *Microbes and Infection*. 11(13): 1050-1062.
- El-Deiry, W.S., Tokino, T., Velculescu, P.E., Levy, D.B., Parsons, R., Trent, J.M., Lin, D., Mercewr, W.E., Kinzler, K.W., Vogelstein, B. 1993.** WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell*. 75(4):817.
- Elmore, S. 2007.** Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathology*, 35(4): 495-516.
- Erdoğan, B.B. 2003.** Apoptozis mekanizmaları: tümör gelişiminde fas-fasl bağımlı apoptozis. *Akciğer Arşivi*, 4(3): 165-174.
- Erlich, H.A., Gelfand, D., Sninsky, J., 1991.** Recent advances in the polymerase chain reaction. *Science*. 252(5013): 1643-1651.
- Erol, İ., Yurtyeri, A., Hildebrant, G., Kieer, J. 1990.** Polimeraz Zincir Reaksiyonu. Seminer Notu, yayımlanmamış, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara.
- Evan, G. I., Wyllie, A. H., Gilbert, C. S., Littlewood, T. D., Land, H., Brooks, M.,**

- Waters, C. M., Penn, L. Z. & Hancock, D. C. 1992.** Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell*, 69(1): 119-128.
- Fan, T.J., Han, L.H., Cong, R.S., Liang, J. 2005.** Caspase Family Proteases and Apoptosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 37(11): 719–727.
- Fantini, M., Benvenuto, M., Masuelli, L., Frajese, G. V., Tresoldi, I., Modesti, A., & Bei, R. 2015.** In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: Perspectives on Cancer treatment. *International journal of molecular sciences*, 16(5), 9236-9282.
- Farnsworth, N.R., Akerev, O., Bingel, A.S. 1985.** The Bulletin of WHO., 63: 98659871.
- Faydaoğlu, E., Sürücüoğlu, M.S. 2011.** Geçmisten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. *Kastamonu Üniversitesi, Orman Fakültesi Dergisi*, 11(1): 52-67.
- Fialkow, P. J. 1976.** Clonal origin of human tumors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 458(3): 283-321.
- Fischer, U., & Schulze-Osthoff, K. 2005.** New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. *Pharmacological reviews*, 57(2): 187-215.
- Fischer, U., Janicke, R.U., Schulze-Osthoff, K. 2003.** Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death and Differentiation*, 10(1): 76-100.
- Ford, W.C.L. 2001.** Biological mechanisms of male infertility. *The Lancet*, 357(9264): 1223-1224.
- Franz, T.A., Kidson, S.H. 1997.** Mapping of interdigital apoptosis in the chick and duck hindlimb. *Embryology* 93(2): 85-94.
- Fugua, S. A., Schiff, R., Parra, I., Friedrichs, W.E., Su, J.L., Mckee, D.D., SlentzKesler, K., Moore, L.B., Willson, T.B., Moore, J.T. 1999.** Expression of wild type estrogen receptor beta and variant isoforms in human breast cancer. *Cancer Research*, 59(21): 5425-5428

**Galluzzi, L., Kroemer, G. 2008.** Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. *Cell*, 135(7): 1161–1163.

**Gewis, A. 2003.** Introduction to Apoptosis. *ApoReview*, 1-26.

**Ghobrial, I.M., Witzig, T.E., Adjei, A.A. 2005.** Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy. *A Cancer Journal for Clinicians* 55: 178–194.

**Glinski, J., & Branly, K. L. 2002.** U.S. Patent No. 6,458,834. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

**Golstein, P., Kroemer, G. 2007.** Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends in Biochemical Sciences*, 32(1): 37–43.

**Gozuacik, D., Bialik, S., Raveh, T., Mitou, G., Shohat, G., Sabanay, H., Mizushima, N., Yoshimori, T. & Kimchi, A. 2008.** DAP-kinase is a mediator of endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation and autophagic cell death. *Cell Death & Differentiation*, 15(12): 1875-1886.

**Grove, D. S. 1999.** Quantitative real-time polymerase chain reaction for the core facility using Taqman and the Perkin-Elmer/Applied Biosystems Division 7700 Sequence Detector. *Journal of Biomolecular Techniques*, 10(1): 11-16.

**Guicciardi, M.E., Gores, G.J. 2009.** Life and death by death receptors. *The FASEB Journal*, 23(6): 1625-1637.

**Gupta, P., Walter, M. R., Su, Z. Z., Lebedeva, I. V., Emdad, L., Randolph, A., Valerie, K., Sarkar, D. & Fisher, P. B. 2006.** BiP/GRP78 is an intracellular target for MDA-7/IL-24 induction of cancer-specific apoptosis. *Cancer research*, 66(16): 8182-8191.

**Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., Baser, K.H.C. 2000.** Flora of Turkey, Volume 11, Edinburgh University Press. Edinburgh.

**Halberstein, R.A. 2005.** Medicinal Plants: Historical and Cross-Cultural Usage Patterns. *Annals of Epidemiology*, 15: 686–699.

- Hanahan, D., Weinberg, R.A. 2000.** The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 100(1): 57-70.
- Heid, C.A., Stevens, J., Livak, K.J., Williams, P. M., 1996.** Real-time quantitative PCR. *Genome Research* 6: 986-994.
- Hermeking, H., & Eick, D. 1994.** Mediation of c-Myc-induced apoptosis by p53. *Science*, 265(5181): 2091-2093.
- Hibasami, H., Iwase, H., Yoshioka, K., & Takahashi, H. 2005.** Glycyrrhizin induces apoptosis in human stomach cancer KATO III and human promyelotic leukemia HL-60 cells. *International journal of molecular medicine*, 16(2): 233-236.
- Hickman, J.A. 1992.** Apoptosis induced by anticancer drugs. *Cancer Metastasis Rev*, 11:121-39.
- Holdenrieder, S., Stieber, P. 2004.** Apoptotic markers in cancer. *Clinical Biochemistry*, 37: 605-617.
- Holland, P. M., Abramson, R. D., Watson, R., Gelfand, D. H. 1991.** Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'-3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proceedings of National Academy of Sciences*, 88: 7276-7280.
- Huang, W., Wang, W., Wang, P., Tian, Q., Zhang, C., Wang, C., Yuan, Z., Liu, M., Wan, H. & Tang, H. 2010.** Glycyrrhetic acid-modified poly (ethylene glycol)-b-poly ( $\gamma$ -benzyl l-glutamate) micelles for liver targeting therapy. *Acta biomaterialia*, 6(10): 3927-3935.
- Iwawaki, T., Hosoda, A., Okuda, T., Kamigori, Y., Nomura-Furuwatari, C., Kimata, Y., Tsuru, A. & Kohno, K. 2001.** Translational control by the ER transmembrane kinase/ribonuclease IRE1 under ER stress. *Nature cell biology*, 3(2): 158-164.
- Jutooru, I., Chadalapaka, G., Chintharlapalli, S., Papineni, S., & Safe, S. 2009.** Induction of apoptosis and nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene 1 in pancreatic cancer cells by a glycyrrhetic acid derivative. *Molecular carcinogenesis*, 48(8): 692-702.

**Kalaiarasi, P., & Pugalendi, K. V. 2009.** Antihyperglycemic effect of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid, aglycone of glycyrrhizin, on streptozotocin-diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 606(1): 269-273.

**Karaaslan, Ç. 2008.** “Western Blott” Tekniği. *Astım Allerji İmmünoloji*, 6(1): 38-40.

**Kauffmann-Zeh, A., Rodriguez-Viciana, P., Ulrich, E., Gilbert, C., Coffey, P., Downward, J., & Evan, G. 1997.** Suppression of c-Myc-induced apoptosis by Ras signalling through PI (3) K and PKB. *Nature*, 385: 544-548.

**Kaufmann, S.H., Desnoyers, S., Ottaviano, Y., Davidson, N.E., Poirier, G.G. 1993.** Specific proteolytic cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase: An early marker of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Research*, 53: 3976–3985

**Kaya, M. 2007.** Bazı monoterpen ve uçucu yağların, hücre çoğalması ve apoptozis üzerine etkilerinin memeli hücre kültürleriyle araştırılması. Y. Lisans Tezi, AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

**Keane, R.W., Kraydieh, S., Lotocki, G., Bethea, J.R., Krajewski, S., Reed, J.C., Dietrich, W. D. 2001.** Apoptotic and anti-apoptotic mechanisms following spinal cord injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 60: 422-429.

**Kelsey, J.L., Gammon, M.D., John, E.M. 1993.** Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15(1): 36

**Kendler, B.S. 1987.** Garlic (*Allium sativum*) and onion (*Allium cepa*): A review of their relationship to cardiovascular disease. *Preventive Medicine*, 16: 670–685.

**Kepp, O., Galluzzi, L., Lipinski, M., Yuan, J., Kroemer, G. 2011.** Cell death assays for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(3): 221-237.

**Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. 1972.** Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, 26(4): 239.

**Kim, I., Xu, W., and Reed, J.C. 2008.** Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*,

7(12): 1013-1030.

**Kopnin, B.P. 2000.** Targets of Oncogenes and Tumor Suppressors: Key for Understanding Basic Mechanisms of Carcinogenesis. *Biochemistry (Moscow)*, 65: 2-27.

**Kubista, M., Andrade, J.M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonak, J., Lind, K., Sindelka, R., Sjöback, R., Sjogreen, J., Strombom, L., Stahlberg, A., Zoric, N., 2006.** The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(2): 95-125.

**Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. 2005.** Cellular adaptations, cell injury, and cell death: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th, Editörler: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Philadelphia: Elsevier Saunders, p.3-46.

**Lampronti, I., Saab, A.M., Gambari, R. 2006.** Antiproliferative activity of essential oils derived from plants belonging to the Magnoliophyta division. *International Journal of Oncology*, 29: 989-995.

**Lee, C. S., Kim, Y. J., Lee, M. S., Han, E. S., & Lee, S. J. 2008.** 18 $\beta$ -Glycyrrhetic acid induces apoptotic cell death in SiHa cells and exhibits a synergistic effect against antibiotic anti-cancer drug toxicity. *Life sciences*, 83(13): 481-489.

**Leers, M.P., Kölgen, W., Björklund, V., Bergman, T., Tribbick, G., Persson, B., Björklund, P., Ramaekers, F.C., Björklund, B., Nap, M., Jörnvall, H., Schutte, B. 1999.** Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. *The Journal of Pathology*, 187: 567-72.

**Li, J., Yuan, J. 2008.** Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene*, 27: 6194-6206.

**Li, X., Li, X. M., Xu, G. M., Li, C. S., & Wang, B. G. 2014.** Antioxidant metabolites from marine alga-derived fungus *Aspergillus wentii* EN-48. *Phytochemistry Letters*, 7: 120-123.

**Li, Y., Feng, L., Song, Z. F., Li, H. B., & Huai, Q. Y. 2016.** Synthesis and Anticancer Activities of Glycyrrhetic Acid Derivatives. *Molecules*, 21(2): 199.

**Livak, K.J., Flood, S.J.A., Marmaro, J., Giusti, W., Deetz, K., 1995.**

Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. *Genome Research*, 4: 357-362.

**Logashenko, E. B., Salomatina, O. V., Markov, A. V., Korchagina, D. V., Salakhutdinov, N. F., Tolstikov, G. A., Vlassov, V.V. & Zenkova, M. A. 2011.** Synthesis and Pro-Apoptotic Activity of Novel Glycyrrhetic Acid Derivatives. *ChemBioChem*, 12(5): 784-794.

**Lovkova, M. Y., Buzuk, G. N., Sokolova, S. M., Kliment'eva, N. I. 2001.** Chemical features of medicinal plants. *Applied biochemistry and microbiology*, 37(3): 229-237.

**Lowitz, B., & Casciato, D. 2000.** Cancer chemotherapeutic agents. *Casciato D, Lowitz B. Manual of Clinical Oncology. Philadelphia; Lippincott*, 48-95.

**Lowitz, B.B. ve Casciato, D.A. 2000.** Medical oncology & principles of cancer biology. *Cancer Biology and Oncogenes*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.

**Lu, J., Ashwell, K., Ken, W.S., Waite, P. 2000.** Advances in spinal cord injury: Role of Apoptosis. *Spine*, 25: 1859-1866.

**Maehara, Y., Anai, H., Tamada, R., Sugimachi, K. 1987.** The ATP assay is more sensitive than the succinate-dehydrogenase inhibition test for predicting cell Viability. *European Journal of Cancer Clinical Oncology*, 23: 273–276.

**Malhotra, J. D. and Kaufman, R. J. 2007.** The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 18: 716–731.

**Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. 2004.** Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5): 727-747.

**Marciniak, S., and Ron, D. 2006.** Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiological Reviews*, 86: 1133-1149.

**Marti, A., Ritter, P.M., Jager, R. 2001.** Mouse mammary gland involution is associated with cytochrome-c release and caspase activation. *Mechanisms of*

*Development*, 104(1-2): 89- 98.

**Martinez, J.D., Parker, M.T., Fultz, K.E., Ignatenko, N.A. ve Gerner, E.W. 2003.** Cancer-Related Genes. *Molecular Biology of Cancer*. (Ed: Abraham, D.J.), John Wiley&Sons, Inc, 21-26.

**Micha, D., Cummings, J., Shoemaker, A., Elmore, S., Foster, K., Greaves, M., Ward, T., Rosenberg, S., Dive, C. & Simpson, K. 2008.** Circulating biomarkers of cell death after treatment with the BH-3 mimetic ABT-737 in a preclinical model of small-cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(22): 7304–7310

**Morris, T., Robertson, B., Gallagher, M., 1996.** Rapid reverse transcription-PCR detection of hepatitis C virus RNA in serum by using the TaqMan fluorogenic detection system. *Journal of Clinical Microbiology*, 34: 2933-2936.

**Mossman, T. 1983.** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2): 55-63.

**Mueller, H., Kassack, M.U., Wiese, M. 2004.** Comparison of the usefulness of the MTT, ATP and calcein assays to predict the potency of cytotoxic agents in various human cancer cell lines. *Journal of Biomolecular Screening*, 9: 506–515.

**Muzio, M., Chinnaiyan, A. M., Kischkel, F. C., O'Rourke, K., Shevchenko, A., Ni, J., Scaffidi, C., Bretz, J.D., Zhang, M., Gentz, R. & Mann, M. 1996.** FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell*, 85(6): 817-827.

**Nakamura, K., Bossy-Wetzell, E., Burns, K., Fadel, M. P., Lozyk, M., Goping, S., Opas, M., Bleackly, R.C., Green, D.R., Michalak, M. 2000.** Changes in endoplasmic reticulum luminal environment affect cell sensitivity to apoptosis. *The Journal of cell biology*, 150(4): 731-740.

**Naranjo, P. 1995.** The urgent need for the study of medicinal plants. *Ethnobotany: Evolution of a Discipline*, 362–368.

**Negishi, M., Irie, A., Nagata, N., & Ichikawa, A. 1991.** Specific binding of

glycyrrhetic acid to the rat liver membrane. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1066(1): 77-82.

**Newman, D.J., Cragg, G.M., Snader, K.M. 2003.** Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002. *Journal of Natural Products*, 66: 1022–1037.

**Nishitoh, H. 2012.** CHOP is a multifunctional transcription factor in the ER stress response. *Journal of biochemistry*, 151(3): 217-219.

**Nomura, T., & Fukai, T. 1998.** Phenolic constituents of licorice (*Glycyrrhiza* species). In *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (pp. 1-140). Springer Vienna.

**Numazawa S, Sakaguchi H, Aoki R, Taira T, Yoshida. 2008.** Regulation of the susceptibility to oxidative stress by cysteine availability in pancreatic beta-cells. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 295: 468-74.

**O'Hara, M., Kiefer, D., Farrell, K., Kemper, K. 1998.** A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine*, 7: 523–536.

**Oesterreich, S., Fuqua, S. A. W. 1999.** Tumor suppressor genes in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 6: 405-419

**Oral, A. Y., Cevatemre, B., Sarimahmut, M., Iysel, C., Yilmaz, V. T., & Ulukaya, E. 2015.** Anti-growth effect of a novel trans-dichloridobis [2-(2-hydroxyethyl) pyridine] platinum (II) complex via induction of apoptosis on breast cancer cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(15): 4303-4310.

**Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., Wang, F.T., Zhou, T.T., Liu, B. Bao, J.K. 2012.** Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Proliferation*, 45(6): 487-498.

**Oyadomari, S., & Mori, M. 2004.** Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death & Differentiation*, 11(4): 381-389.

**Parida, P. K., Sau, A., Ghosh, T., Jana, K., Biswas, K., Raha, S., & Misra, A. K. 2014.** Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(16):

3865-3868.

**Park, S. K., Sanders, B. G., & Kline, K. 2010.** Tocotrienols induce apoptosis in breast cancer cell lines via an endoplasmic reticulum stress-dependent increase in extrinsic death receptor signaling. *Breast cancer research and treatment*, 124(2): 361-375.

**Pietras, K., & Östman, A. 2010.** Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Experimental cell research*, 316(8): 1324-1331.

**Prasad, N. R., Muthusamy, G., Shanmugam, M., & Ambudkar, S. V. 2016.** South Asian Medicinal Compounds as Modulators of Resistance to Chemotherapy and Radiotherapy. *Cancers*, 8(3): 32.

**Quincoces, A.F., Polanco, I., Thomson, T. ve Leon, J. 1997.** Positive autoregulation of ras genes expression in fibroblasts. *FEBS Letters*, 416: 317-323.

**Ramawat, K.G., Dass, S., Mathur M. 2009.** The Chemical Diversity of Bioactive Molecules and Therapeutic Potential of Medicinal Plants. *Herbal Drugs: Ethnomedicine to Modern Medicine*, 7-30.

**Rao, R. V., Hermel, E., Castro-Obregon, S., del Rio, G., Ellerby, L. M., Ellerby, H. M., Bredesen, D. E. 2001.** Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program mechanism of caspase activation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(36): 33869-33874.

**Raskin, I., Ribnicky, D.M., Komarnytsky, S., Ilic, N., Poulev, A., Borisjuk, N., Brinker, A., Moreno, D.A., Ripoll, C., Yakoby, N., O'Neal, J.M., Cornwell, T., Pastor, I., Fridlender, B. 2002.** Plants and human health in the twenty-first century. *Trends in Biotechnology*, 20(12): 522- 531.

**Reed, J.C. 1999.** Dysregulation of apoptosis in cancer. *J Clin Oncol.*, 17:2941-53.

**Richard, J., Sainsbury, C., Needham, G., Farndon, J., Malcolm, A., & Harris, A. 1987.** Epidermal-growth-factor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer. *The Lancet*, 329(8547): 1398-1402.

**Riedl, S.J., Salvesen, G.S. 2007.** The apoptosome: Signalling platform of cell death. *Nature.Reviews Molecular Cell Biology*, 8: 405-413.

- Roach, H.I., Clarke, N.M. 2000.** Physiological cell death of chondrocytes in vivo is not confined to apoptosis. New observations on the mammalian growth plate. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 82: 601–613.
- Sainsbury, J. R. C., Sherbet, G. V., Farndon, J. R., & Harris, A. L. 1985.** Epidermal-growth-factor receptors and oestrogen receptors in human breast cancer. *The Lancet*, 325(8425): 364-366.
- Salminen, A., Lehtonenc, M., Suuronena, T., Kaarnirantad, K., Huuskonen, J. 2008.** Terpenoids: natural inhibitors of NF- B signaling with anti-inflammatory and anticancer potential. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65: 2979 – 2999.
- Saraste, A., Pulkki, K. 2000.** Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Research*, 45(3): 528-37.
- Sarışen, Ö., Çalışkan, D. 2005.** Fitoterapi: Bitkilerle Tedaviye Dikkat(!). *Sted*, 14(8): 182-187.
- Scheuner, D., Kaufman, R.J. 2008.** The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes. *Endocrinology Reviews*, 29: 317-33
- Schröder, M., and Kaufman, R.J. 2005.** ER stress and the unfolded protein response. *Mutation Research*, 569: 29–63.
- Sharma, G., Kar, S., Palit, S., & Das, P. K. 2012.** 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid induces apoptosis through modulation of Akt/FOXO3a/Bim pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *Journal of cellular physiology*, 227(5): 1923-1931.
- Shay, J. W., Zou, Y., Hiyama, E., & Wright, W. E. 2001.** Telomerase and cancer. *Human molecular genetics*, 10(7): 677-685.
- Shetty, A. V., Thirugnanam, S., Dakshinamoorthy, G., Samykutty, A., Zheng, G., Chen, A., Bosland, M.C., Kajdacsy-Balla, A. & Gnanasekar, M. 2011.** 18 $\alpha$ -glycyrrhetic acid targets prostate cancer cells by down-regulating inflammation-related genes. *International journal of oncology*, 39(3): 635-640.
- Shi, Y., Glynn, J. M., Guilbert, L. J., Cotter, T. G., Bissonnette, R. P., & Green, D.**

- R. 1992.** Role for c-myc in activation-induced apoptotic cell death in T cell hybridomas. *Science*, 257(5067): 212-214.
- Smulson, M. E., Pang, D., Jung, M., Dimtchev, A., Chasovskikh, S., Spoonde, A. Simbulan-Rosenthal C., Rosenthal D., Yakovleb, A. & Dritschilo, A. 1998.** Irreversible binding of poly (ADP) ribose polymerase cleavage product to DNA ends revealed by atomic force microscopy: possible role in apoptosis. *Cancer research*, 58(16): 3495-3498.
- Solakoğlu, Z. 2009.** Apoptoz varlığı ya da yokluğu bir hastalık nedeni. *Klinik Gelişim*, 22 (3): 20-25.
- Soldani, C., & Scovassi, A. I. 2002.** Poly (ADP-ribose) polymerase-1 cleavage during apoptosis: an update. *Apoptosis*, 7(4): 321-328.
- Speirs ,V., Kerin, M.J. 2000.** Prognostic significance of oestrogen receptor beta in breast cancer. *British Journal of Surgery*, 87: 405-409
- Spierings, D.C., de Vries, E.G., Vellenga, E., van den Heuvel, F.A., Koornstra, J.J., Wesseling, J., Hollema, H., de Jong, S. 2004.** Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 52(6): 821-831.
- Sporn, M. B., Liby, K. T., Yore, M. M., Fu, L., Lopchuk, J. M., & Gribble, G. W. 2011.** New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *Journal of natural products*, 74(3): 537-545.
- Su, J.L., Mckee, D.D., Ellis, B., Kadwell, S.H., Wisely, G.B., Moore, L.B., Triantafillou, J.A., Kost, T.A. Fugua, S., Moore, J.T. 2000.** Production and characterization of an estrogen receptor beta subtypespecific mouse monoclonal antibody. *Hybridoma*, 19: 481-487
- Suh, Y. 2002.** Cell signaling in aging and apoptosis. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123: 881-890.
- Szegezdi, E., Fitzgerald, U., & Samali, A. 2003.** Caspase-12 and ER-Stress-Mediated

Apoptosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1010(1): 186-194.

**Tamm, I., Schriever, F., Dorken, B. 2001.** Apoptosis: implications of basic research for clinical oncology. *Lancet Oncology*, 2: 33-43.

**Telkoparan, P., Tazebay, U. H. 2011.** Ras Protein Ailesi: Hücresel İşlevi, Moleküler Kontrolü, Onkogenezdeki Rolü. *Turkish Journal of Biochemistry*, 36 (4): 367–373.

**Thornberry, N. A., & Lazebnik, Y. 1998.** Caspases: enemies within. *Science*, 281(5381): 1312-1316.

**Tian, Q., Wang, X., Wang, W., Zhang, C., Liu, Y., & Yuan, Z. 2010b.** Insight into glycyrrhetic acid: the role of the hydroxyl group on liver targeting. *International journal of pharmaceutics*, 400(1): 153-157.

**Tian, Q., Zhang, C. N., Wang, X. H., Wang, W., Huang, W., Cha, R. T., Wang, C. H., Yuan, Z., Liu, M., Wan, H. Y. & Tang, H. 2010a.** Glycyrrhetic acid-modified chitosan/poly (ethylene glycol) nanoparticles for liver-targeted delivery. *Biomaterials*, 31(17): 4748-4756.

**Tiwary, R., Yu, W., Li, J., Park, S. K., Sanders, B. G., & Kline, K. 2010.** Role of endoplasmic reticulum stress in  $\alpha$ -TEA mediated TRAIL/DR5 death receptor dependent apoptosis. *PLoS One*, 5(7): e11865.

**Ueno, T., Toi, M., Bivén, K., Bando, H., Ogawa, T., Linder, S. 2003.** Measurement of an apoptotic product in the sera of breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 39: 769-74.

**Ulukaya E, Acilan C, Yilmaz Y. 2011b.** Apoptosis: Why and how does it occur in biology? *Cell Biochemistry and Function*, 29: 468-480.

**Ulukaya, E. 2003.** Apoptozis ders notları. [http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis\\_ders\\_notu.pdf](http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis_ders_notu.pdf)-(Erişim tarihi:12 Mayıs 2015).

**Ulukaya, E. 2010.** Hücre siklusu ve apoptozis: Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar, İstanbul, <http://biyokimya.uludag.edu.tr/CellCycleApoptosis.pdf>. (Erişim tarihi: 12.09.2015).

- Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Ikitimur, E.I., Güney, E. ve Yilmaz, V.T. 2011a.** Anti-cancer activity of a novel palladium(II) complex on human breast cancer cells in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(10): 4957-63.
- Ulukaya, E., Kurt, A., Wood, E.J. 2001.** 4-(N-Hydroxyphenyl)retinamide can Selectively Induces Apoptosis in Human Epidermoid Carcinoma Cells but not in Normal Dermal Fibroblasts. *Cancer Investigation*, 19(2): 1-12.
- Ulukaya, E., Ozdikicioglu, F., Yilmaztepe-Oral, A., Demirci, M. 2008.** The MTT assay yields a relatively lower result of growth inhibition than the ATP assay depending on the chemotherapeutic drugs tested. *Toxicology in Vitro*, 22: 232–239
- Urano, F., Wang, X. Z., Bertolotti, A., Zhang, Y., Chung, P., Harding, H. P., Ron, D. 2000.** Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*, 287: 664-666.
- Vierstrate, A. 1999.** Principle of the PCR. <http://users.ugent.be/~avierstr/principles/pcr.html>-(Erişim tarihi:11 Eylül 2012)
- Vispute, S., & Khopade, A. 2011.** Glycyrrhiza glabra Linn. " klitaka": A review. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 2(3): 42-51.
- Wadhawan, T., McEvoy, J., Prüß, B.M., Khan, E. 2010.** Assessing tetrazolium and ATP assays for rapid in situ viability quantification of bacterial cells entrapped in hydrogel beads. *Enzyme and Microbial Technology*, 47: 166–173.
- Wang, Z. Y., & Nixon, D. W. 2001.** Licorice and cancer. *Nutrition and cancer*, 39(1): 1-11.
- Washbrook, E. 2006.** Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Woman's Health Medicine*, 3(1): 8-14.
- Wohlfahrt, J., Melby, M. 2004.** Age at any birth is associated with breast cancer risk. *Epidemiology*, 12: 68-73.
- Wong, R. S. 2011.** Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 30(1): 1.
- Wu, X., Zhang, L., Gurley, E., Studer, E., Shang, J., Wang, T., Wang, C., Yan, M., Jlang, Z., Hylemon, P. B., Sanyal, A. J., Pandak Jr, W. M., Zhou, H. 2008.**

Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid through lysosomal and mitochondrial pathways. *Hepatology*, 47(6): 1905-1915.

**Wyllie, A.H. 1980.** Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*, 284(5756): 555-6.

**Xu, R., Fazio, G. C., & Matsuda, S. P. 2004.** On the origins of triterpenoid skeletal diversity. *Phytochemistry*, 65(3): 261-291.

**Yılmaz, E., & Altunok, V. 2011.** Kanser ve p53 Geni. *Adana Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 1: 19-23.

**Yılmaz, İ., 2005.** Erişkin Ratlarda Deneysel Varikozel Oluşturulması Sonrası Testislerde Germ Hücrelerinde Apoptozis Düzeylerinin Yükselmesi; Ve Yükselmiş Olan Apoptozisin Varikosektomi Sonrası Gerileme Düzeyi Ve Süresinin Tunel Yöntemi İle Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Taksim EAH, Üroloji Kliniği, İstanbul.

**Yokota, J. 2000.** Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*, 21(3): 497-503

**Yokota, J., Kohno, T. 2004.** Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci.*, 95(3): 197-204.

**Youngkin, E.Q., Israel, D.S. 1996.** A review and critique of common herbal alternative therapies. *Nurse Practitioner*, 21: 39-62.

**Zadeh, J. B., Kor, Z. M., & Goftar, M. K. 2013.** Licorice (*Glycyrrhiza glabra* Linn) as a valuable medicinal plant. *International Journal of Advanced Biological Biomedical Research*, 1: 1281-1288.

**Zhang K, Kaufman R. J. 2004.** Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. *Journal of Biological Chemistry*, 279 25: 25935-8.

**Zhang, J.H., Zhang, Y., Herman, B. 2003.** Caspases, apoptosis and aging. *Ageing Research Reviews*, 2: 357-366.

**Zhu, J., Chen, M., Chen, N., Ma, A., Zhu, C., Zhao, R., Jiang, M., Zhou, J., Ye, L., Fu, H. & Zhang, X. 2015.** Glycyrrhetic acid induces G1-phase cell cycle arrest in human non-small cell lung cancer cells through endoplasmic reticulum stress pathway. *International journal of oncology*, 46(3): 981-988.

**Zornig, M., Hueber, A-O., Baum, W., Evan, G. 2001.** Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 133(2): 31-302.

**Zwenger, S., Basu, C. 2008.** Plant terpenoids: applications and future potentials. *Biotechnol Mol Biol Rev*, 3(1): 1-7.



## **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı :** Pınar Alper

**Doğum Yeri ve Tarihi :** Bursa/Osmangazi 04.10.1989

**Yabancı Dili :** İngilizce

**Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)**

Lise : Bursa Kız Lisesi (2003-2006)

Lisans : Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü (2007-2013)

Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü (2014-2016)

**İletişim (e-posta) :** ppinaralper@gmail.com