



T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM
DALI

***Aloe vera* VE *Cocos nucifera*' nın ANTİMİKROBİYAL,
ANTİOKSİDAN VE HepG2 HÜCRE HATTI
ÜZERİNDEKİ ANTİTÜMORAL ETKİNLİĞİNİN
BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Zeynep TAŞDAN

Çorum 2021

***Aloe vera* VE *Cocos nucifera*'nın ANTİMİKROBİYAL, ANTİOKSİDAN VE
HepG2 HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ ANTİTÜMORAL ETKİNLİĞİNİN
BELİRLENMESİ**

Zeynep TAŞDAN

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI**

Çorum 2021

KABUL VE ONAY

Zeynep TAŞDAN Tarafından Hazırlanan '*Aloe vera* Ve *Cocos nucifera*'nın Antimikrobiyal, Antioksidan Ve HepG2 Hücre Hattı Üzerindeki Antitümoral Etkinliğinin Belirlenmesi" başlıklı bu çalışma, 06.07.2021 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak Hitit Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Emre AVCI

Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI

Dr. Öğr. Üyesi Aslı KARA

Hitit Üniversitesi Lisansüstü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile Zeynep TAŞDAN'ın Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Prof. Dr. Muhammed Asif YOLDAŞ
Enstitü Müdür V.

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı beyan ederim.

Zeynep TAŞDAN



***Aloe vera* VE *Cocos nucifera*'nın ANTİMİKROBİYAL, ANTİOKSİDAN VE HepG2 HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ ANTİTÜMORAL ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ**

Zeynep TAŞDAN

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
LİSANS SÜTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Haziran, 2021

ÖZET

Kanser, günümüzün en önemli hastalıklarındandır. Kanser mekanizma, tanı ve tedavi yöntemleri en çok araştırılan çalışmalar listesinde yerini korumaktadır. Tedavisinde kimyasal ilaçların, cerrahi operasyonların ve nakillerin kullanımı çok yaygındır. Bu tedavi yöntemlerine ek olarak yapılan çalışmalar doğal ve bitkisel türevli maddelerin etkilerini kapsamaktadır. Fitoterapi olarak adlandırılan bu çalışmalarda çeşitli maddeler kullanılmaktadır. Çalışmamızda *Aloe vera* ve *Cocos nucifera*'nın hepatosellüler karsinoma ve sağlıklı hücre hatları üzerindeki etkisinin ve biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmamızda *Aloe vera* ve *Cocos nucifera* gibi doğal ve bitkisel türevli maddelerin farklı konsantrasyonları L929 Fibroblast hücre hattı ve Hep-G2 Hepatoselüler Karsinom hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri araştırıldı. Bu çalışmalara ek olarak çeşitli patojenler üzerindeki biyolojik aktiviteleri, probiyotik mikroorganizmalar üzerinde prebiyotik etkileri ve antioksidan kapasiteleri değerlendirildi. Çalışma sonuçlarına göre, *A. vera* ve *C. nucifera* Hep-G2 Hepatoselüler Karsinom hücre hattında sitotoksik etki göstermiş ve L929 hücrelerin proliferasyonunu sağlamıştır. Biyolojik aktivite testlerinde ise antioksidan etkilerinin olduğu saptanırken, test edilen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkileri tespit edilememiştir.

Anahtar kelimeler: Hep-G2, L929, MTT, *Aloe vera*, *Cocos nucifera* Sütü, Biyolojik Aktivite

**DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL, ANTIOXIDANT AND
ANTITUMORAL ACTIVITY OF *Aloe vera* AND *Cocos nucifera* on the HepG2
CELL LINE**

Zeynep TAŞDAN

HİTİT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June, 2021

ABSTRACT

Cancer is one of the most important diseases of today. Cancer mechanism, diagnosis, and treatment methods maintain their place in the list of the most researched studies. The use of chemical drugs, surgical operations, and transplants are very common in its treatment. In addition to these treatment methods, studies include the effects of natural and plant-derived substances. Various substances are used in these studies, which are called phytotherapy. In our study, it was aimed to determine the effect and biological activities of *Aloe vera* and *Cocos nucifera* on diseased cells and healthy cells. In our study, different concentrations of natural and plant-derived substances such as *Aloe vera* and *Cocos nucifera* were investigated for their cytotoxic effects on the L929 Fibroblast cell line and Hep-G2 Hepatocellular Carcinoma cell line. In addition to these studies, their biological activities on various pathogens, prebiotic effects on probiotic microorganisms, and their antioxidant capacity were evaluated. According to the results of the study, *A. vera* and *C. nucifera* showed a cytotoxic effect in the Hep-G2 Hepatocellular Carcinoma cell line and proliferated the cells in the L929 cell line. In biological activity tests, it was determined that it had antioxidant effects, but antimicrobial effects against the tested microorganisms could not be determined.

Keywords: Hep-G2, L929, MTT, *Aloe vera*, *Cocos nucifera* Milk, Biological Activity

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğim süresince ve lisansüstü eğitimimde danışmanlığımı yürüten ve gerekli desteği sağlayan kıymetli hocam, Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI'ya;

Biyokimya alanındaki katkıları ve öğreticiliği ile sayın Doç. Dr. Emre AVCI'ya;

Hücre kültürü çalışmalarında deneyimlerini, önerilerini ve yardımını esirgemeyen, maddi-manevi anlamda hep yüreklendiren, yol gösteren, destekleyen ve bir hocadan daha fazlası olan Sayın Arş. Gör. Tuğba UYSAL KILIÇ'a;

Tecrübesi, yol göstericiliği ve varlığı ile destek sağlayan Sayın Arş. Gör. Gamze ÇAĞATAY NAMALIR'a;

Mikrobiyoloji alanındaki çalışmalarda sağladığı katkılardan dolayı Ceren Elmas İKİZ'e;

Çalışmalarımı yürüttüğüm süreçte yardımcı olan Fen-Edebiyat Fakültesi personeline ve benimle birlikte laboratuvarında emek veren Merve GİDEMEN ve Selcan ÇETİN'e;

Tez Kurul'unda ve Jürisi'nde bulunan hocalarıma;

Varoluşumun ve dik duruşumun temeli olan, her koşulda maddi-manevi tüm desteği sağlayan ve geleceğimin ışığı olan annem Nahide TAŞDAN'a, babam Fazlı TAŞDAN'a ve onların nezdinde varlıkları ile güç bulduğum kocaman TAŞDAN ailesine;

Teşekkürlerimi iletiyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	v
HARİTALAR DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
Simgeler.....	iv
Kısaltmalar	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK TARAMASI	4
2.1. Kanser.....	6
2.1.1. Kanser nedenleri.....	6
2.1.2. Kanserin moleküler mekanizması	7
2.1.3. Karaciğer kanseri (Hepatosellüler karsinoma-HCC)	11
2.2. <i>Aloe vera</i>	15
2.2.1. <i>Aloe vera</i> ' nın tarihi ve yeri	15
2.2.2. <i>Aloe vera</i> ' nın etimolojisi.....	16
2.2.3. <i>Aloe vera</i> ' nın taksonomisi.....	17
2.2.4. <i>Aloe vera</i> ' nın yapısı	18
2.2.5. <i>Aloe vera</i> ' nın içeriği.....	20
2.2.6. Biyolojik aktivitesi	33
2.2.7. <i>Aloe vera</i> ve kanser	47
2.2.8. <i>Aloe vera</i> ' nın kullanımı.....	48
2.3. <i>Cocos nucifera</i> L. (Hindistan Cevizi).....	50
2.3.1. <i>Cocos nucifera</i> ' nın tarihi ve yeri.....	50
2.3.2. <i>Cocos nucifera</i> ' nın etimolojisi.....	52
2.3.3. <i>Cocos nucifera</i> ' nın taksonomisi.....	53
2.3.4. <i>Cocos nucifera</i> ağacının yapısı	53
2.3.5. <i>Cocos nucifera</i> ' nın yapısı	54
2.3.6. <i>Cocos nucifera</i> içeriği	56

2.3.7. Biyolojik aktivitesi	63
2.3.8. <i>Cocos nucifera</i> ve kanser	67
2.3.9. <i>Cocos nucifera</i> ' nın kullanımı.....	68
3. MATERYAL VE YÖNTEM	71
3.1. Materyal.....	71
3.1.1. Uygulama yeri.....	71
3.1.2. Örneklerin temini	71
3.1.3. Laboratuvar teknik ekip, malzemeler ve kimyasallar	72
3.1.4. Kullanılan boyalar /kimyasallar/çözeltiler/besiyerleri	73
3.2. Yöntem	75
3.2.1. Bitki materyali eldesi	75
3.2.2. Hücre kültürü	77
3.2.3. Mikrobiyolojik çalışmalar.....	89
3.2.4. Biyokimyasal çalışmalar	91
3.2.5. İstatiksel analiz.....	92
4. BULGULAR.....	93
4.1. Hücre Kültürü Çalışma Sonuçları	93
4.2. MTT Testi Verileri	94
4.2.1. <i>Aloe vera</i> jelinin % canlılık sonuçları	94
4.2.2. <i>Cocus nucifera</i> 'nın % canlılık sonuçları	95
4.2.3. <i>Aloe vera</i> jelinin sitotoksitite sonuçları.....	98
4.2.4. <i>Cocos nucifera</i> sitotoksitite sonuçları	100
4.3. Mikrobiyolojik Çalışma Verileri	104
4.3.1. Antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları	104
4.3.2. Probiyotik suşlar üzerinde <i>A. vera</i> ve <i>C. nucifera</i> 'nın prebiyotik aktivite sonuçları	107
4.4. Biyokimyasal Çalışma Verileri	108
4.4.1. Total antioksidan kapasite ölçüm (TAS) sonuçları.....	108
4.4.2. DPPH serbest radikal süpürücü aktivite sonuçları.....	109
5. TARTIŞMA	110
6. SONUÇ VE ÖNERİ.....	131
7. KAYNAKLAR	133
ÖZGEÇMİŞ	178

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. <i>Aloe</i> spp. içeriği (Akev, 2004, 2015; Çandöken, 2016).....	20
Çizelge 2.2. <i>Aloe vera</i> jelinin kimyasal bileşimi.....	28
Çizelge 4.1. <i>Aloe vera</i> jelinin Hep-G2 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi.....	98
Çizelge 4.2. <i>Aloe vera</i> jelinin L929 hücreleri üzerindeki etkisi.....	99
Çizelge 4.3. <i>Cocos nucifera</i> 'nın Hep-G2 hücreleri üzerindeki sitotoksitite etkisi ..	100
Çizelge 4.4. <i>Cocos nucifera</i> 'nın L929 hücreleri üzerindeki etkisi.....	102
Çizelge 4.5. Probiyotik suşlar üzerinde <i>A. vera</i> ve <i>C. nucifera</i> 'nın prebiyotik aktivite	108
Çizelge 4.6. TAS kiti referans değer tablosu	108
Çizelge 4.7. <i>Aloe vera</i> ve <i>C. nucifera</i> özütlerinin (özü, iç suyu ve sütü) antioksidan	109

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kanserin moleküler özellikleri (Hanahan ve Weinberg, 2011)	8
Şekil 2.2. p53 (TP53) çalışma mekanizması (Moulder ve ark., 2018).....	9
Şekil 2.3. Apoptoz ve kanser IAP: apoptoz protein inhibitörleri (Wong, 2011)	9
Şekil 2.4. İnvazyon ve metastaz ile kanser (Scheel ve Weinberg, 2012).....	10
Şekil 2.5. <i>Aloe vera</i> yaprak usaresi içeriği (Femania ve ark., 1999; Tuncay, 2019) .	26
Şekil 2.6. <i>Aloe vera</i> jel içeriği ve kimsayal yüzdeleri (Boudreau ve Beland, 2006;	27
Şekil 2.7. <i>Aloe vera</i> jel içeriğinin % verileri (Reynolds, 2004)	29
Şekil 2.8. <i>Aloe vera</i> antienflamatuvar ve immün sistem uyarıcı etkileri ve	38
Şekil 2.9. <i>Aloe vera</i> laksatif etkisi mekanizması (Tuncay, 2019).....	45
Şekil 2.10. <i>Aloe vera</i> glikoz ve lipid metabolizma etki mekanizmaları.....	46
Şekil 3.1. Hücre sayım şematığı	83
Şekil 3.2. MTT protokolü (Sharma ve ark., 2019).....	88
Şekil 4.1. <i>Aloe vera</i> 'nın L929 fibroblast hücreleri % canlılık sonuçları	94
Şekil 4.2. <i>Aloe vera</i> 'nın Hep-G2 hücrelerinde % canlılık sonuçları.....	95
Şekil 4.3. A. <i>Cocus nucifera</i> özünün B. <i>Cocus nucifera</i> iç suyunun C. <i>Cocus nucifera</i>	96
Şekil 4.4. A. <i>Cocus nucifera</i> özünün B. <i>Cocus nucifera</i> iç suyunun C. <i>Cocus nucifera</i>	97
Şekil 4.5. Hep-G2 hücresinde <i>Aloe vera</i> IC ₅₀ değer grafiği (Konsantrasyonlar 500- 98	
Şekil 4.6. L929 hücresinde <i>Aloe vera</i> EC ₅₀ değer grafiği (Konsantrasyonlar 500-250-	99
Şekil 4.7. Hep-G2 hücresinde <i>Cocus nucifera</i> özünün IC ₅₀ değer grafiği.....	100
Şekil 4.8. Hep-G2 hücresinde <i>Cocus nucifera</i> iç suyunun IC ₅₀ değer grafiği	101
Şekil 4.9. Hep-G2 hücresinde <i>Cocus nucifera</i> sütünün IC ₅₀ değer grafiği	101
Şekil 4.10. L929 hücresinde <i>Cocus nucifera</i> özünün EC ₅₀ değer grafiği	102
Şekil 4.11. L929 hücresinde <i>Cocus nucifera</i> iç suyunun EC ₅₀ değer grafiği.....	103
Şekil 4.12. L929 hücresinde <i>Cocus nucifera</i> sütünün EC ₅₀ değer Grafiği.....	103
Şekil 4.13. DPPH grafiği.....	109

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Hep-G2 (ATCC HB-8065®™) (Wistar Enstitüsü, 2013)	14
Resim 2.2. Evde yetiştirilen <i>Aloe vera</i> bitkisi.....	16
Resim 2.3. <i>Aloe vera</i> (L). Burm. f. (<i>A. barbadensis</i> miller) (Anonim, 2021c).....	17
Resim 2.4. <i>Aloe vera</i> yaprağının enine kesiti (Çandöken, 2016).....	19
Resim 2.5. <i>Aloe vera</i> yaprağının enine kesiti (Koçyiğit ve Tümer, 2017).....	19
Resim 2.6. Hindistan cevizi (<i>Cocos nucifera</i>) ve ağacı	50
Resim 2.7. <i>Cocos nucifera</i> 'nın Hindistan'da yetiştirilme alanı (Anonim, 2008)	52
Resim 2.8. Kafatasına benzeyen <i>Cocos nucifera</i> (Anonim, 2017a)	53
Resim 2.9. A: <i>Cocos nucifera</i> ağacının boyu (Anonim, 2020), B: <i>Cocos nucifera</i> ...	54
Resim 2.10. <i>Cocos nucifera</i> oluşumu	54
Resim 2.11. <i>Cocos nucifera</i> katmanları ve yapısı (Anonim, 2011).....	55
Resim 2.12. <i>Cocos nucifera</i> yapıları (Bourdeix ve ark., 2005)	56
Resim 2.13. <i>Cocos nucifera</i> suyu (Anonim, 2012).....	59
Resim 2.14. <i>C. nucifera</i> süt oluşumu ve fazları	59
Resim 2.15. <i>Cocos nucifera</i> sütü (Kumar, 2020).....	60
Resim 2.16. <i>C. nucifera</i> yağı (Anonim, 2010, 2018).....	62
Resim 2.17. <i>C. nucifera</i> suyu (Anonim, 2013; 2021h)	69
Resim 3.1. <i>A. vera</i> jelinin hazırlanışı a. yapraklar b. yapraklarının ayrılması c. jelin	75
Resim 3.2. <i>Cocos nucifera</i> 'nın hazırlanışı	76
Resim 3.3. Meyve sıkma makinesi (Sinbo SJ-3137)	76
Resim 3.4. <i>Cocos nucifera</i> sütü hazırlanışı.....	77
Resim 3.5. Hücre Kültür Kabini (ClassII-ESCO).....	77
Resim 3.6. Hücre kültürü besiyeri malzemeleri a. DMEM (Cegrogen biotech) b. FBS	78
.....	78
Resim 3.7. a. Hücre kültürü kimyasalları, b. %10 FBS'li complete medium.....	78
Resim 3.8. Santrifüj (Süve NC 180)	79
Resim 3.9. a. İverted mikroskop (Zeiss) b. %5 CO ₂ 'li etüv (ESCO).....	79
Resim 3.10. 37°C'lik etüvdeki hücreler	80
Resim 3.11. Tripsin-EDTA (Gibco™ 15400-054)	80
Resim 3.12. Tripsin-EDTA (Gibco™ 15400-054)	80

Resim 3.13. Flasktaki hücrelerin mikroskopta incelenmesi.....	81
Resim 3.14. Pasajlaması yapılmış flasktaki hücreler	81
Resim 3.15. a. Hücre sayım kiti b. Hücrelerin sayım plakına (Bio-Rad) yüklenmesi	82
Resim 3.16. a. Hücre sayım cihazı b. Hücre sayım sonuç ekranı	82
Resim 3.17. a. Materyalin filtrelenmesi b. Kullanılan filtreler c. 1,5 ml'lik steril.....	84
Resim 3.18. L929 fare fibroblast hücre hattında <i>A. vera</i> , <i>C. nucifera</i> 'nın (öziç.....	85
Resim 3.19. L929 fare fibroblast hücre hattında <i>A. vera</i> , <i>C. nucifera</i> 'nın.....	86
Resim 3.20. Hep-G2 heptosellüler karsinoma hücre hattında <i>A. vera</i> , <i>C. nucifera</i> 'nın	86
Resim 3.21. Hep-G2 heptosellüler karsinoma hücre hattında <i>A. vera</i> , <i>C.</i>	87
Resim 3.22. Hep-G2 heptosellüler karsinoma hücre hattında <i>A. vera</i> , <i>C.</i>	87
Resim 3.23. a. MTT kiti (sigma) b. Steril DMSO (Thermo scientific).....	88
Resim 3.24. Mikroplaka ELİSA okuyucu (Biochrom anthos, 2020).....	88
Resim 3.25. Hücre dondurma kabı ve solüsyonu (Kurt, 2016).....	89
Resim 3.26. UV- Spektrofotometre (Biochrom Libra S50).....	90
Resim 3.27. Antimikrobiyal duyarlılık testi için aktifleştirilen bakteriler	90
Resim 3.28. Antimikrobiyal duyarlılık çalışması	90
Resim 3. 29. Kullanılan prebiyotik suşlar	91
Resim 3.30. Kullanılan TAS kiti (Rel assay) ve uygulanan materyaller	91
Resim 3.31. DPPH kiti (Sigma)	92
Resim 4.1. a. Hep-G2 hepatosellüller karsinom hücreleri 40X görüntüsü b.	93
Resim 4.2. <i>Staphlacoccus aureus</i> ATCC 25923 suşunun a.koloni.....	104
Resim 4.3. <i>Pseudomanas aeroginosa</i> ATCC 27853 suşunun a. koloni	104
Resim 4.4. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 suşunun a. koloni görüntüsü b.....	105
Resim 4.5. <i>Enterococcus feacalis</i> ATCC 29212 suşunun a. koloni görüntüsü	105
Resim 4.6. <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 suşunun a. koloni görüntüsü b.	105
Resim 4.7. <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 suşunun a. koloni görüntüsü b.	106
Resim 4.8. a. <i>P. aeroginosa</i> ATCC 27853, b. <i>S. aureus</i> ATCC 25923, c. <i>C. albicans</i>	106
Resim 4.9. a. <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ 17938 ve b. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC	107

Resim 4.10. *A. vera* jelinin, *C. nucifera* özünün, *C. nucifera* iç suyunun ve *C. nucifera*
..... 107



HARİTALAR DİZİNİ

Harita	Sayfa
Harita 2.1. Yaşa bağlı 100.000 kişi başına karaciğer kanseri	11
Harita 2.2. <i>Aloe spp</i> 'nin anavatanı olan Afrika kıtasındaki dağılımı (Reynolds, 2004)	15
Harita 2.3. <i>Cocos nucifera</i> 'nın yayılımı (Anonim, 2021e).....	51



SİMGELER VE KISALTMALAR**Simgeler**

L	Litre
dl	desilitre
ml	mililitre
%	yüzde
° C	santigrat derece
J	joule
kg	kilogram
mg	miligram
g	gram
rpm	dakikadaki devir sayısı
nm	nanometre
mm	milimetre
mmol	milimol
mM	milimolar
M	molar
cm ²	santimetrekare
m ²	metrekare
sp	türler
spp	alt türler
sa	saat
dk	dakika

pH	hidrojen konsatrasyonunun eksi logaritması
ppm	milyonda bir birim
cfu	colony formit unite
U	unit
OD	optik yoğunluk değeri
Ca	kalsiyum
Cu	bakır
Fe	demir
Mg	magnezyum
Mn	manganez
Na	sodyum
P	fosfor
Se	selenyum
Zn	çinko
α	alfa
β	beta
γ	gama
μ l	mikrolitre
μ g	mikrogram
μ m	mikrometre

Kısaltmalar

<i>A. vera</i>	<i>Aloe vera</i>
AC	Asemannan
AGS	İnsan Mide Kanseri Hücre Hattı

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
ATP	Adenozin Tri Fosfat
AV	<i>Aloe vera</i>
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
BHT	Bütül Hidroksi Toluen
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. nucifera</i>	<i>Cocos nucifera</i>
Ca	<i>Candida albicans</i>
CAT	Katalaz
CCD-18	Cellosaurus Cell Line (Kolon Ficroblast Kanser Hücre Hattı)
CM	Complete Medium
CN	<i>Cocos nucifera</i>
CNÖ	<i>Cocos nucifera</i> Özü
CNS	<i>Cocos nucifera</i> Suyu
CN _{SÜTÜ}	<i>Cocos nucifera</i> Sütü
Ct	<i>Candida tropicalis</i>
DM	Diabetes Mellitus
DMEM	Dulbecco's Modified Eagles Medium
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksirübo Nükleik Asit
DPPH	1,1-difenil 2-pikril hidrazil
EC ₅₀	Yarım Maksimal Etkili Konsantrasyonu

<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus Faecalis</i>
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMB	Eosin Methylen-Blue
FBS	Fetal Bovin Serum
FDA	Food and Drug Administration, Türkçe: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi)
FGF	Fibroblast Growth Factor
GFR	Growth Factor Receptor (Büyüme Faktör Reseptörleri)
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GST	Glutasyon-S-transferaz
<i>H. plori</i>	<i>Helicobacter plori</i>
HCC	Hepatosellüler Karsinom Kanseri
HCT116	Kolon Kanser Hücre Hattı
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HEPG-2	Hepatosellüler Karsinoma Hücre Hattı
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
HSV	Herpes Simplex Virüsü
HT-29	Kolon Kanser Hücre Hattı
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial
IAP	Inhibitors Apoptosis Protein (Apoptoz protein inhibitörleri)

IASC	Inter-Agency Standing Committee (Uluslararası Aloe Bilim Konseyi)
IC ₅₀	Yarım En Yüksek İnhibitör Konsantrasyonu
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IUPAC	İnternational Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
<i>L. acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7 (Meme Kanseri Hücre Hattı)
MHA	Müller Hilton Agar
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MTT	3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromid Testi
NAE-8	<i>Nerium oleander</i> ekstraktları
NK Hücreler	Natural Killer (Doğal Öldürücü Hücreler)
NMCE	National Multi-Commodity Exchange
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
PBS	Fosfat Salın Buffer
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2A}	Prostaglandin F _{2alpha}
PMN	Polimorfonüklar Lökosit

RGC-5	Retinal Ganglion Cells
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
<i>S. mutans</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>S. mitis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>S. viscosus</i>	<i>Senecio viscosus</i>
SEM	Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)
SI	Stoma İndeksi
SOD	Süperoksit Dimutaz
T. yaprak	Taze Yaprak
TAS	Total Antioksidan Kapasite Ölçümü
TGF	Transforming growth factor (Tümör Büyüme Faktörü)
Tm	<i>Trichophyton mentagrophyte</i>
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TP53/p53	Tümör protein 53
Tr	<i>Trichophyton rubrum</i>
USP	Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi
UV	Ultraviyole
UVB	Ultraviyole B radyasyonu
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VSV	Varicella Zoster Virüsü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, kalıtsal, kimyasal ve çevresel sebepler nedeniyle hücrelerin işleyişinde ve genlerin ekspresyonu sonucunda oluşan hatalar, kontrolsüz bölünme ve metastaz ile yayılım gösteren karmaşık bir hastalıktır (Demirkaya ve ark., 2019). Günümüzün veremi olarak bilinmekte ve anlaşılması, mekanizması, tedavisi en çok yürütülen çalışmalar listesinde yerini korumaktadır.

Kanserin anlaşılması ve mekanizmasının çözülmesi kanser tedavisinde çok önemlidir. Tedavisinde kimyasal ilaçların, cerrahi operasyonların ve nakillerin kullanımı çok yaygındır. Bu tedavi metotlarına ek olarak yapılan çalışmalar doğal ve bitkisel türevli maddelerin etkilerini kapsamaktadır. Fitoterapi olarak adlandırılan bu çalışmalarda çeşitli maddeler kullanılmaktadır.

Eski zamanlarda alternatif tıp yöntemlerinde kullanılan ve günümüzde fitoterapi yöntemleri ile değeri artan ve birçok çalışmaya etken madde olan *Aloe spp.* nin ana toprakları Güney Afrika ve Arabistan yarımadasıdır (Baytop, 1984; World Health Organization (WHO), 1999; Çandöken, 2008, 2016; Tunçay, 2019). 3000 türü ve 4500 çeşit arasında en çok tercih edilen ve şifalı görülen ülkemizde “sarısabır” olarak anılan *Aloe vera* ’dır (Çandöken, 2008, 2016, 2017; Upon ve ark., 2012; Tunçay, 2019). *Aloe vera* yapraklarının amino asitler, antioksidan etki oluşturan enzimler, çeşitli vitaminler, mineraller ve lektinler gibi biyolojik aktivitelerde yararlı rol yürüten birçok kimyasal içerdiği bilinmektedir (Capasso ve ark. 1998; Rüdiger 1998; Dziewulska ve ark., 2018; Maan ve ark., 2018; Tunçay, 2019). *Aloe* türleri asırlar içerisinde birçok hastalığa çarede ana element olmuştur.

Halk arasında gerek jeli gerekse yaprağının çeşitli türevleri kabızlığa, ülsere, öksürük, sindirim problemleri gibi rahatsızlıklara, şeker hastalığına ve mantar enfeksiyonlarına karşı tedavide kullanılmıştır. Jelin kullanımı ise özellikle yara, yanık ve kesiklerde, akne, sedef, egzama, dermatit gibi cilt rahatsızlıklarında, böcek ısırıklarında, hemoroitte, göz rahatsızlıklarında ve güneş koruyucu olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Bunlara ek olarak, sindirim sistemi rahatsızlıkları, hepatit, anemi, romatizma gibi hastalıklarda jelin tercih edildiği bildirilmektedir (Arambewela ve

Alagiyawanna, 2006; Tuncay, 2019; Upton ve ark., 2012; World Health Organization (WHO), 1999; Yagi ve ark., 1985; 2002). *A. vera* bitkisinin günümüz şartlarında ise kozmetik ve gıda sanayi ilk sırada olmak üzere tıp alanında da yapılan çalışmaların ışığında önemli yer tutmaktadır (Imanishi 1981,1986, 1993; Saito 1993; Koike ve ark. 1995; Çandöken, 2008, 2016, 2017; Harlev ve ark. 2012; Maan ve ark., 2018; Tuncay, 2019).

Bir diğer fitoterapi ajanı olarak seçilen *Arecaceae* familyasına ait olan Hindistan cevizi (*Cocos nucifera*) tropik bölge meyvesidir. Savunma ve bağırsak sistemini destekleyici, güçlendirici etkisi olduğu bildirilmektedir ve çok besleyicidir. *Cocos nucifera* protein, yağ, karbonhidrat ve lif açısından oldukça zengindir. Pantotenik asit, piridoksin, riboflavin, niyasin, tiamin yanı sıra C, E ve K vitaminlerini de içerir. Mineraller bakımından zengin olan *C. nucifera* başta sodyum ve potasyum olmak üzere; demir, kalsiyum, bakır, fosfor, selenyum, çinko, magnezyum, manganez gibi elementleri yapısında bulundurmaktadır. Bunun yanı sıra sağlık açısından yararlı olan diğer birçok besin bileşeni de yapısında yer almaktadır (Öner, 2018). *Cocos nucifera* geleneksel olarak insan hastalıklarının bir dizi mücadele için kullanılmıştır. Geleneksel olarak Güney Asya, Afrika ve Amerika ülkelerinde artrit, ishal, ateş, iltihaplanma, deri enfeksiyonları, düşük önleme, astım, kısırlık ve diüretik tedavisinde kullanılmaktadır (Ross, 1993; Tayler ve ark., 2019).

Cocos nucifera yağı orta zincirli yağ asitlerini doğal olarak bulunduran en iyi kaynaktır. Bu nedenle *C. nucifera* yağı içeren öğünlerin insanlar üzerine etkilerinin incelenmesi sağlık açısından önemlidir. *C. nucifera* sütünün kimyasal ve besinsel bilgileri az sayıda çalışmada bildirilmiş olmasına rağmen, farklı *C. nucifera* sütü preparatlarının kimyasal ve besinsel özellikleri karşılaştırılmamış ve *C. nucifera* sütü antioksidanlarının oksidatif stresin neden olduğu makro moleküler hasar üzerindeki koruyucu etkisine ilişkin ayrıntılı çalışmalar yapılmamıştır. *C. nucifera* sütünün fenolik maddeleri, lipitler, proteinler ve DNA gibi makro molekülleri canlı sistemlerdeki oksidatif hasara karşı koruyabilir (Karunasiri ve ark., 2020).

Cocos nucifera bileşenleri orta zincirli yağ asitlerini doğal olarak bünyesinde bulunduran en iyi kaynaktır. Bu sebeple *C.nucifera*'nın hücrelerdeki etkileri ve bu etkilerin değerlendirilmesi sağlık yönünden oldukça kıymetlidir.

Çalışmamızda model olarak hepatoselüler karsinoma hücre hattı olan Hep-G2 ve insan fibroblast hücrelerine benzeyen ve genel olarak tercih edilen ökaryotik hücre hattı olan fare L929 fibroblast hücreleri seçilmiştir. Karaciğerin enerji depolamada, detoksifikasyonda, hormon dengelenmesinde ve vücuttaki birçok metabolik olayda yer alması ve önemi bilinmektedir. Ayrıca, fibroblast hücrelerinin de cilt yenilenmesinde, deri, kemik, kas hücreleri oluşumunda, lifli yapıların oluşumunda, doku beslenmesi ve savunmasında ayrıca hücre büyümesi ve farklılaşmasını etkileyen büyüme faktörlerinin üretiminde doğrudan ve dolaylı olarak üstlendiği rol azımsanmayacak boyuttadır. Kanserin anlaşılması ve uygulanmakta olan kimyasal ajanlara ek olarak doğal törepatik ajanların etkileri ve sağlıklı dokularda bu doğal törepatik ajanların etkileri gözlemlenmek önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada yukarıda faydaları ve çalışmalardaki yeri bahsedilen *A. vera* ve *C. nucifera*'nın hepatoselüler hücrelerindeki etkileri ve fibroblast hücreleri üzerindeki canlılık etkileri araştırmayı amaçlamaktadır. Alanda yapılan çalışmalarda *A. vera* ve *C. nucifera*'nın, ham form kullanımı çalışmalarda çok nadir yer almaktadır. Ayrıca *Cocos nucifera*'nın sütü, yağı çalışılmış ancak içerisindeki suyunun ve özünün yapıldığı çalışmaların sayısı oldukça azdır. Yine *Aloe vera* ve *Cocos nucifera* ile ilgili literatürde birçok kaynak yer almakta ise de, bu çalışma ile literatüre katkı sağlamanın yanı sıra ham formdaki kullanımının biyolojik aktiviteleri ve antikanser etkisinin birlikte belirlenerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Etkin maddelerin sitotoksik etkileri, farklı hücrelerdeki etkilerinin aydınlatılması oldukça önemli olduğu için hepatoselüler karsinom hücreleri ve sağlıklı fare fibroblast hücreleri üzerindeki, *Aloe vera* ve *Cocos nucifera*'nın sitotoksik etkileri ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Araştırma sonunda elde edilen verilere göre *A. vera* ve *C. nucifera*'nın biyolojik aktivitesinin, kanserli hücrelerde ve normal sağlıklı dokulardaki etkisinin, ileriye dönük çalışmalara bilgi ve temel sağlaması beklenmektedir.

2. KAYNAK TARAMASI

Bitkiler günümüzde kozmetik, sağlık, ar-ge, ilaç sanayi, tekstil ve çeşitli endüstriyel alanlarda yerini korumaktadır. Sağlıkta ve ilaç sanayideki kullanımı eski zamanlarda başlamış ve tarihi ilk çağlara kadar uzanmaktadır (Heinrich ve ark., 2004; Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011; Taheri ve ark., 2011; Ergün ve ark., 2019; Ötnü ve Akan, 2020).

Doğal yaşamın izlenmesi ile yaralanan bir hayvanın kendini çeşitli ot ve bitkilerle sarması sonucu yaralanan bölgedeki iyileşme, tedavilere yön verebilir fikrini oluşturmuştur (Altan ve ark., 1999; Kökçü ve ark., 2015). Tıpta tercih edilen bitkiler ürettiği kimyasal maddeler yoluyla organizmada fizyolojik farklılıklara sebep olur ve bireylerin sağlıklı yaşamasına katkı sağlayarak alternatifler oluşturmaktadır (Anonim, 2005; Kökçü ve ark., 2015).

Zaman içerisinde bitkilerin tedavilerde kullanılması bir bilim dalı halini alırken, Yunancadan gelen “Fitoterapi” sözcüğü phyton=bitki ve herapeia=yardım etmek, iyileştirmek, tedavi etmek sözcüklerinin kombinasyonundan oluşmaktadır. (Çubukçu ve ark., 2002; Ötnü ve Akan, 2020). Fitoterapinin yanı sıra “geleneksel tıp”, “alternatif tıp” yahut “tamamlayıcı tıp” ismi ile de tanımlanmaktadır (Ersöz, 2012; Kırıcı, 2015; Ötnü ve Akan, 2020). Ve tedavi amacıyla kullanılan bitkiye de “tıbbi bitki” denilmektedir (Baydar, 2007; Deveci ve ark., 2016).

Piyasadaki ilaçların 1/4'ü bitkisel kaynaklıdır ve üretim aşamaları ar-ge merkezleri tarafından laboratuvar bünyesinde oluşmaktadır. Total şekilde 250 000 ve 500 000 arasında bitki türünün varlığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) eliyle oluşturulan verilere göre dünya popülasyonunun %70-80 kadarı korunma ve iyileşme amaçlı fitoterapiden yararlanmaktadır (Kırıcı, 2015; Ergün ve ark., 2019; Ötnü ve Akan, 2020). 250 000 ve 500 000 bitki türü içerisinde 70 000 türün tıbbi amaçla kullanıldığı düşünülmektedir ancak WHO açısından 21 000 bitki türü, fitoterapi için uygun bulunmuştur (Başaran, 2012; Kumar ve ark., 2013; Dastjerdi ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019; Ötnü ve Akan., 2020).

Son zamanlarda ilaç ve tıp alanlarında gelişen ülkelerde bitki türevli ilaç yapımı artmaktadır (Nezhad ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019). Çeşitli hastalıkların özellikle

zührevi hastalıkların iyileşmesinde ticarileştirilen kimyasal türevli ilaçların aksine bitki türevli ilaçlar ve özleri tercih edilmeye başlanmıştır (Dastjerdi ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019).

Bitkilerden saflaştırılan özler ve materyaller antioksidan, antiviral, antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal, antiseptik ve analjezik etkileri sebebiyle tıpta ve dış sorunları tedavisinde kullanılmaktadır (McGaw ve ark., 2000; Mathabe ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2013; Sinha ve Sinha, 2014; Ghuman ve ark., 2016; Cruz ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019). İlaç sanayide kullanılan antibakteriyel ve antimikrobiyal özelliklere sahip maddelerin yan etkileri ve ticari faaliyetler açısından maliyetli oluşu düşünüldüğünde bitkisel türevli ilaç yapımı ve kullanımı emniyetli, tesirli ve finansal açıdan uygun oluşuyla çeşitli tedavi seçeneklerine uygulanabilirliği ile tercih sebebi olmaktadır (Palombo, 2011; Ergün ve ark., 2019). Özellikle şifalı bitkiler, Güney Afrika gibi eş ekonomiye sahip olan ülkeler ve ilerleme kaydeden ülkelerdeki kaynak bakımından fakir toplulukların çoğu için en çok kullanılan temel sağlık hizmeti kaynağını oluşturmaktadır (WHO, 2002). Bitki türevli ilaçların ve bitki merkezli tedavilerin tercih edilmesinin ve çok kullanılmasının temel nedeni kimyasal bileşenlerden meydana gelen ilaçların ve tedavilerin yan etkilerinin oluşudur (Nezhad ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019).

İlaç içeriğinde kullanılan kimyasal maddelerin antibiyotik ve antiseptik özelliklerine karşı bakterilerin direnç mekanizması geliştirmesi, ilaçların önleyiciliğini engellemesi ve kaliteyi düşürmesi sebepleriyle yeni antimikrobiyal maddelere ihtiyaç artmıştır (Van ve ark., 2001; Sedighinia ve Afshar, 2012; Ghuman ve ark., 2016). Destekleyici ve etkisiz tedavi edici özelliğiyle bazı bitkisel ürünler, bazı hastalıklar ve yaralanmalarda faydalıdır (Assiri ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019). Çeşitli bitkilerin içeriğinde mevcut olan madde bileşenleri immün sistem özelliklerinin ve işlevinin çalışmasında rol oynayarak vücudu çevresel faktörlere karşı savunmada etkilidir (Cruz ve ark., 2017). Doğal ve bitkisel ürünler; kolay elde edilebilirlik, finansal açıdan maliyetsiz ve çeşitli çalışmalar ile direnç mekanizmasının gelişmemiş olması gibi avantajlara sahiptir (Sinha ve Sinha, 2014). En önemli görülen alternatif özelliği ise yan etkilerinin yok sayılacak derecede olması ve tedavi sonuçlarının daha etkin olmasıdır (Cruz ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019). Bitki türevli ilaçlar kimyasal

temelli ilaçların sebep olduğu yan etkilerin çoğunu engelleyebilmektedir. Fakat kullanımda doz miktarının hatalı olması sonuçta yan etki gösterebilmektedir (Taheri ve ark., 2011). Kimyasal temelli ilaçlarda olduğu gibi bitkisel türevli ilaç kullanımında tedavi uygulanan yere, bitkinin bileşenine ve bitkinin kullanım dozuna bağlı şekilde toksik etki gösterebilmektedir. Ve çeşitli çalışmalarda ekstraktların toksisitesinin şiddeti genellikle konsantrasyon, maruz kalma süresi ve fizyolojik parametrelerle ilişkilidir (Meyer ve ark., 1982). Çoğu tıbbi bitki özünün toksisite etkileri, büyük ölçüde geleneksel tıbbi bitkilerin güvenli olduğuna dair yaygın olarak kabul edilen inanç nedeniyle iyi belgelenmemiştir (Elgorashi ve ark., 2003; Ghuman ve ark., 2016).

Çeşitli bitkilerin yanlış kullanımı ve miktarı cerrahi müdahale sırasında kanamaları çoğaltmakta, anestezi süresinde anormalleşmelere sebep olmakta, hayati değerleri farklılaştırabilmektedir (Cruz ve ark., 2017).

Bitki türevli ilaçlar ve tedavi metotlarıyla ilgili araştırmalar bitkilerin kullanım şekli, alanını ve etki mekanizmasını belirlemek açısından son derece kıymetlidir. Ve bu araştırmaların ana unsuru çağımızın veremi olarak bilinen kanserin ve çeşitli hastalıkların tedavisine, ilaç üretimine ve bilime ön ayak olmaktadır.

2.1. Kanser

Kanser, kalıtsal, kimyasal ve çevresel sebepler nedeniyle hücrelerin işleyişinde ve genlerin ekspresyonundaki yanlışlıklar sonucu oluşan, kontrolsüz bölünme ve metastaz ile yayılım gösteren bir kompleks hastalıktır (Demirkaya ve ark., 2019). Günümüzün veremi olarak bilinmekte ve anlaşılması, mekanizması, tedavisi en çok yürütülen çalışmalar listesinde yerini korumaktadır.

2.1.1. Kanser nedenleri

Multifaktöriyel bir hastalık olan kanserin oluşumuna virüsler, radyasyona maruz kalma, kimyasal maddeler, beslenme tarzı, bağışıklık sistemindeki bozulmalar, sigara ve alkol, çevresel, fiziksel ve genetik faktörler neden olmaktadır (Yokuş ve Çakır, 2012).

Genetik faktörler ile kanserleşmenin meydana gelmesinde de çevresel faktörlerin etkisi bulunmaktadır. Var olan bir bozukluğu çevresel şartlar ile daha yatkın hale

getirmek mümkündür. Alkol, sigara, uyuşturucu gibi zararlı alışkanlıklara sahip bireylerde ve ultra viole ışınlar, bedensel ve psikolojik yıpranmaya maruz kalarak hayatını devam ettiren bireylerde kanser görülme riski daha fazladır.

Bu bahsedilen etkenlere ek olarak, tümör baskılayıcı genler inaktive durumda, onkogenler aktive durumda ise, hücre siklusunun kontrolünden sorumlu olan genlerde, DNA hasarının belirlenmesinde ve onarımında yer alan genlerdeki mutasyon yahut anormal değişiklikler ile kanser oluşumu gözlenmektedir (Demirkaya ve ark., 2019).

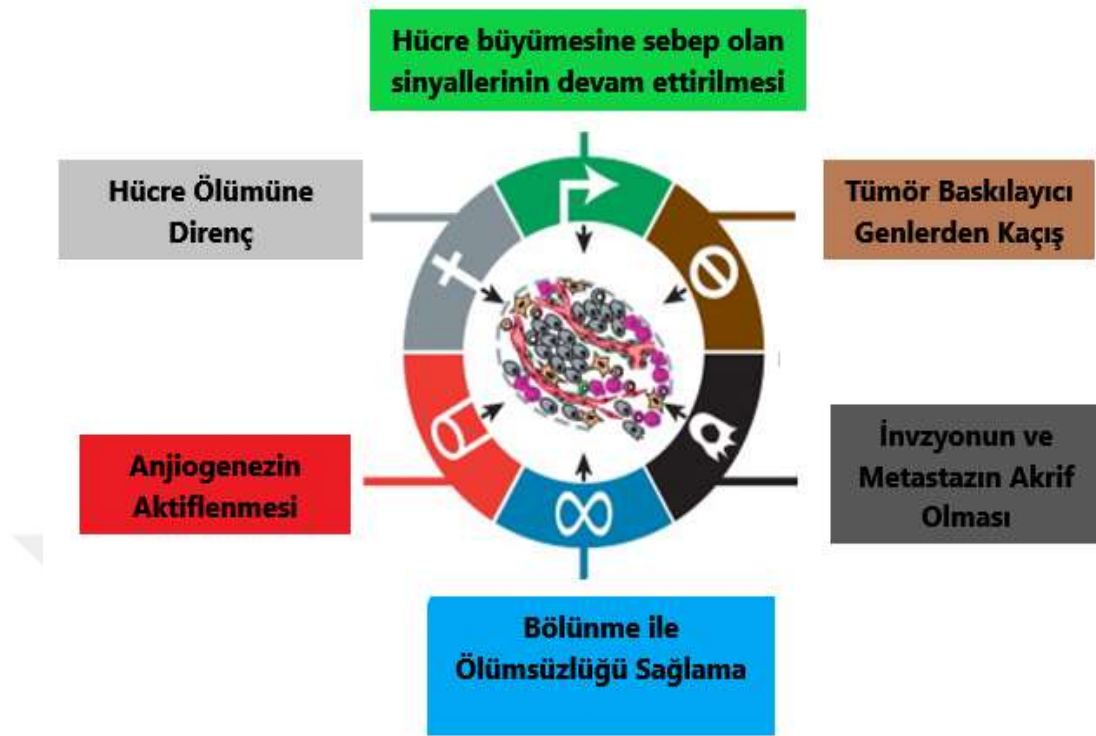
Değişim gösteren genler, sağlıklı hücrelerdeki dengeyi, düzeni ve hücre proliferasyonunu sağlayan hücre siklusu, apoptozisi ve hücre farklılaşmasını etkileyerek devam eder. Bu etkilenme sonucunda kanserler ve çeşitli hastalıklar görülmeye başlar (Yokuş ve Çakır, 2012).

Temel olarak sebebine bakıldığı zaman kanser, birçok nedenin bir arada toplanması ve birbirlerini uyarması ile oluşmaktadır.

2.1.2. Kanser in moleküler mekanizması

Kanser hücresinin en önemli özelliği, kronik bölünme ve çoğalma sağlamasıdır. Sağlıklı hücrelerde büyüme belirli bir ölçüde gerçekleşir ve çoğalırken çevreye ve dokuya zarar vermezler. Kanser hücreleri bunun aksine, dokunun konumuna ve şekline zarar verir ve büyüme sırasında, büyüme faktörü ligandları üretirler, reseptör ekspresyonunu artırır ve otokrin proliferatif stimülasyon sağlarlar. Mikro çevresindeki normal hücreleri büyüme faktörleri salgılamaları için uyarırlar. Büyüme faktörü reseptörlerinin (GFR) ekspresyonunu artırır ya da ligand bağımsız GFR aktivasyonu özelliği kazanırlar. Bu özelliği reseptörün yapısını değiştirerek sağlarlar.

Kanser hücrelerinin hücre çoğalmasını baskılayan sistemlerden yani tümör baskılayıcı genlerin etkisinden kurtularak canlı kalmaya devam etmektedir. Tümör baskılayıcı genler, normal olarak hücre bölünmesini baskılayan bir grup gendir. Bu genlerin inaktivasyonları ile kanser oluşabilir. Bu genlerin her iki allelinde de normal işlevin kaybı, kontrolsüz hücre bölünmesine ve tümör büyümesine neden olur.

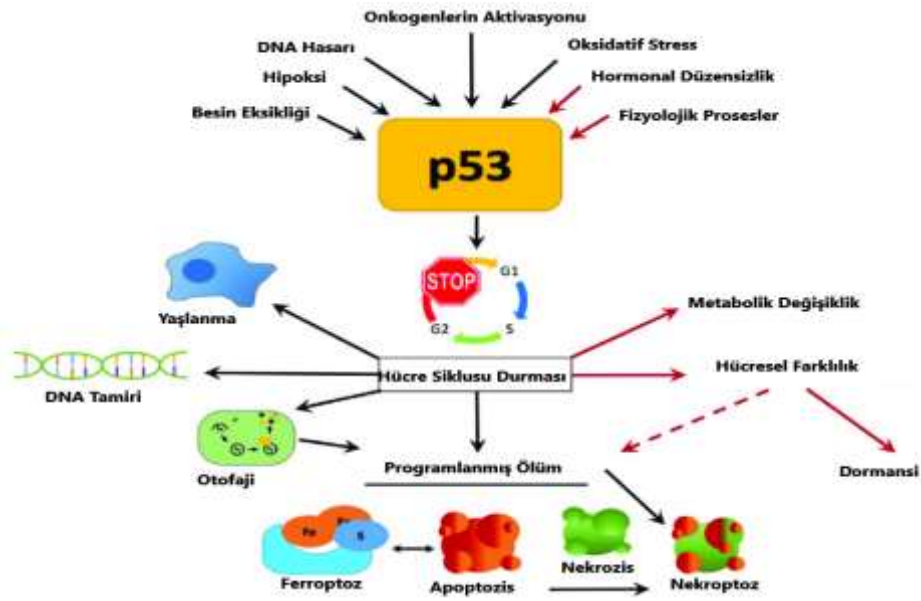


Şekil 2.1. Kanserın moleküler özellikleri (Hanahan ve Weinberg, 2011)

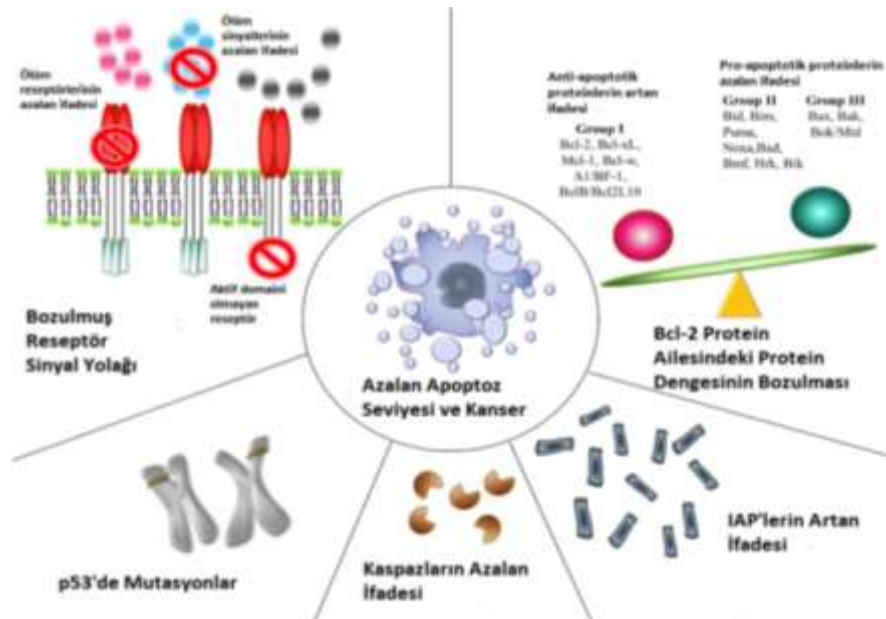
Yaşlanma, hücresel ve DNA hasarı, hipoksi, hormonal düzensizlikler, mitotik fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, telomer erozyonu ve onkogen aktivasyonu gibi durumlarda p53 geni aktifleşerek siklusun durmasına karar vererek hücrelerde DNA tamirine yahut hücre ölümünün gerçekleşmesine karar vermektedir (Aydın ve Ercan, 2012) (Şekil 2.2.). Ve bu baskılayıcı genlerdeki bozulma ya da baskılanması sonucunda kanserleşme meydana gelmektedir (Ho ve ark., 2010; Aydın ve Ercan, 2012).

Hücrelerin böyle durumlarda ölüm şekli 3 formdadır. Nekroz fizyolojik olmayan şartlarda gerçekleşerek enflamatuvar oluşumuna neden olur. Doku bozulmalarına ve hasarına neden olan patolojik olarak gerçekleşen bir hücre ölüm türüdür. Patolojik ve fizyolojik durumlar tarafından uyarılan apoptoz ise hücre ölümünü hasarlı hücrelerde programlanarak reseptörler aracılı dış yolak ölümü ve mitokondriyal aracılı iç yolak ölümü şeklinde gerçekleştirir (Nanji ve Hiller-Sturmhöfel, 1997; Zeiss, 2003; Elmore, 2007; Aydın ve Ercan, 2012). Otofajide her ikisine benzer yönleri olan ve yaşlanan ve deforme olan hücrenin lizozomu ile sindirilmesidir.

Apoptozda kaspazlar sayesinde proteolitik bir süreç başlar ve hücre ölümü gerçekleşir. Hücrenin kanserden doğal kaçış yöntemi apoptozu devre dışı bırakmaktır. Çeşitli nedenler sonucunda bastırılması ile tümör oluşumu gözlenmektedir. Tümör hücreleri apoptozdan kaçmak için farklı stratejiler geliştirir (Şekil 2.3.). En bilineni p53'ün etkisiz hale getirilmesidir. Ya da antiapoptotik düzenleyicilerin ekspresyonunu artırırılar, proapoptotik genlerin ifadesini azaltırılar.



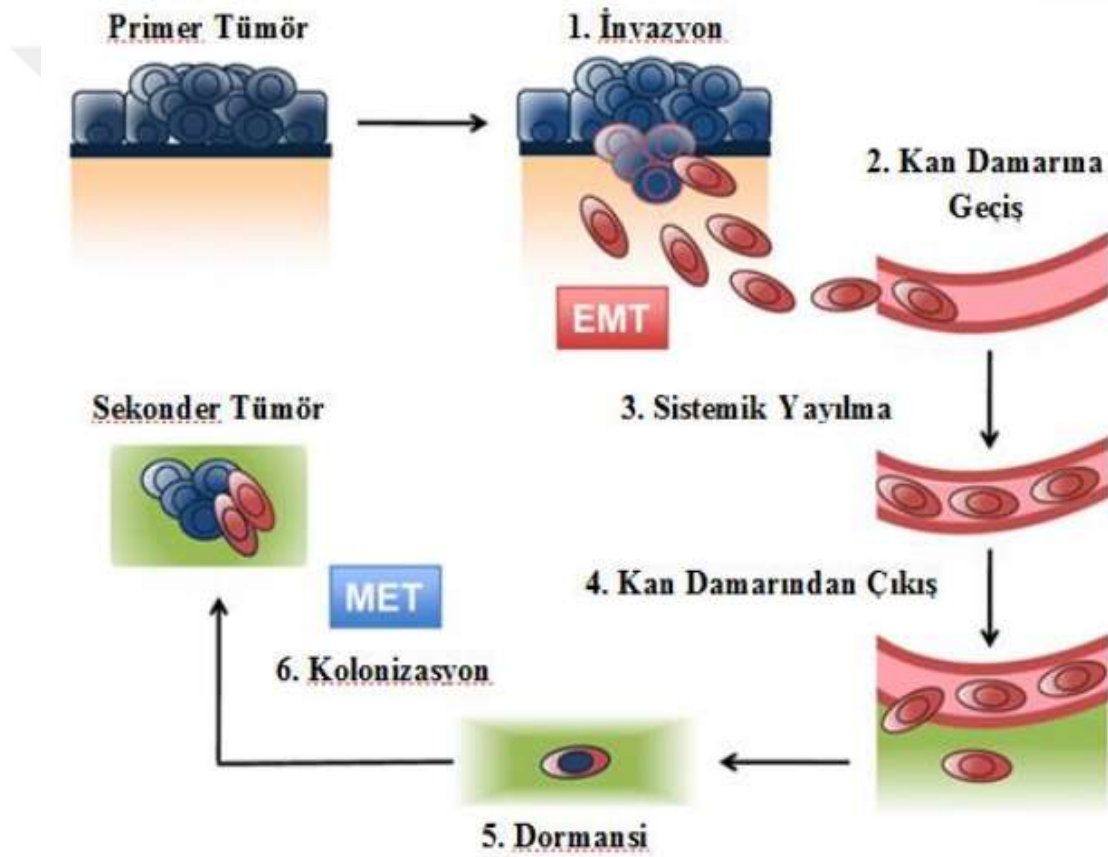
Şekil 2.2. p53 (TP53) çalışma mekanizması (Moulder ve ark., 2018)



Şekil 2.3. Apoptoz ve kanser IAP: apoptoz protein inhibitörleri (Wong, 2011)

Kanser hücreleri de normal hücreler gibi besine ve enerjiye ihtiyaç duyarlar ve metabolik atık ve karbondioksit üretirler. Tümöre bağlı damarlaşma süreci bu gereksinimleri karşılamak için geliştirilmiştir. Normal hücrelerde damarlaşma süreci, sessiz konumdadır ve yara, menstruasyon gibi süreçlerde geçici olarak aktifleşir. Kanser hücrelerinde bu süreç hep aktiftir.

Kanser hücrelerinde hücre-hücre bağlılığını sağlayan molekül epitel kaderinin ortadan kaybolması ile hücreler proliferer olur göç eder ve invazyona neden olur. Böylece ilerleyen tümör hücreleri metastaz ile yayılım gösterir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. İnvazyon ve metastaz ile kanser (Scheel ve Weinberg, 2012)

Metastaz ile yeni bir bölgede yer alan tümöre sekonder tümör denir ve o bölgede de tümörleşerek kanserin yayılmasına sebep olmaktadır. Kanser hücrelerinin köken aldığı organa göre hastalık adlandırılır. Örneğin kanser, akciğer hücrelerinden meydana geldiyse akciğer kanseri, epitel hücrelerden köken aldıysa karsinoma şeklinde tanımlanmaktadır.

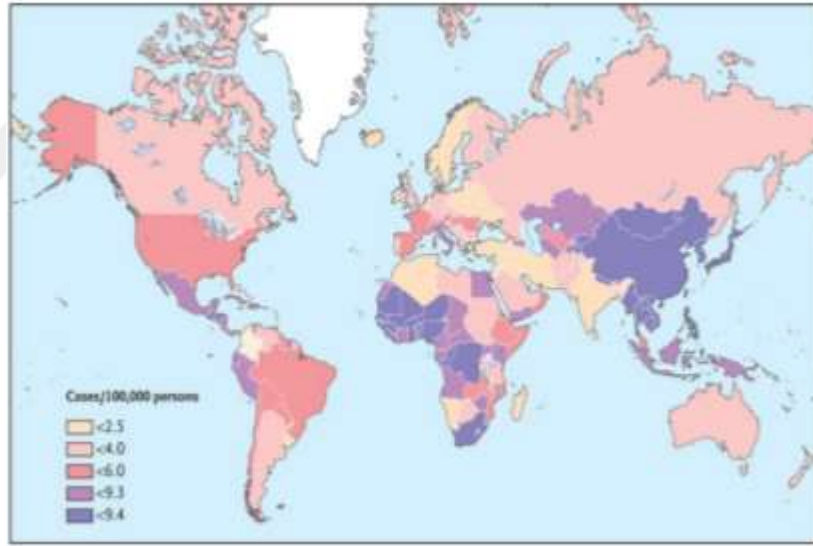
Çeşitli hücrelerden ve organlardan köken alarak birçok kanser türü varlığını korumaktadır. Karaciğer hücreleri olan hepatositlerde meydana gelen kanser hücrelerine hepatosellüler karsinoma denmektedir. Halk arasındaki yaygın kullanımı ise karaciğer kanseridir.

2.1.3. Karaciğer kanseri (Hepatosellüler karsinoma-HCC)

İnsanlarda lezyonla karakterize olan epitel hücrelerde gerçekleşen sirozlu karaciğer dünyada beş, mortalitede üç ve yetişkinlerde birincil görülen kötü huylu kanser tipidir (Forner ve Llovet, 2012; Nenni, 2019).

2.1.3.1. Epidemiyoloji

45 yaş üzeri bireylerde ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla rastlanmaktadır (Nenni, 2019).



Harita 2.1. Yaşa bağlı 100.000 kişi başına karaciğer kanseri (Dünya Sağlık Örgütü, 2012; Eroğlu, 2019)

Dünya çapında en sık görülen kanser türleri arasında yerini koruyan HCC Amerika, Afrika ve Asya toplumlarında yaygındır. Dünya çapında her yıl 500 000' in üzerinde yeni hasta (Eroğlu, 2019) ve 668.000 ölümlle sonuçlanmaktadır ve Çin'deki ölüm bu sayının neredeyse yarısını oluşturmaktadır.

2.1.3.2. Patogenez

En önemli ve etkili olarak bilinen risk faktörü sirozdur. Sirozun ve kanserin gelişimine neden olan bir parametrede aşırı derecede alkol kullanımıdır (Heidelbaugh ve Bruderly, 2006).

Dünya çapındaki hepatosellüler karsinoma tanısının %80 civarının nedeni olan kronik viral hepatit (hepatit A ve B), toksin madde birikimi (aflatoksinler, hemokromatoz, prolizidin alkaloidleri), metabolik tetikletici olarak alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) (White ve ark., 2012), tip 2 diyabet (El-Serag ve ark., 2006) ve kalıtsal bozukluk tetikleyicileri olarak alfa-1- antitripsin, Wilson hastalığı sayılabilmektedir (Bosch ve ark., 2004; Nenni, 2019).

Ayrıca siroz ve hepatiti olmadan iyi huylu karaciğer tümörleri (hepatoselüler adenom), glikojen depo hastalıkları ve hemofili gibi etkenlerde hepatoselüler karsinoma zemin hazırlayabilmektedir.

Hepatosellüler karsinom altında yatan en önemli parametre aslında karaciğer hücrelerindeki yenilenmedir (rejenerasyon). Karaciğerde sebep önemsenmeden ilk gelişen olay enflamasyondur. Devamında nekrozis, fibrozis ve yenilenme görülmektedir (Nenni, 2019). Ve bu yenilenme sırasında yenilenme öncesinde karaciğer tümörü gelişebilmektedir (Taş, 2018a; Nenni, 2019).

Hepatoselüler karsinom, tüm kanser oluşumundaki gibi hücrel mekanizmayı etkileyen değişiklikler ve mutasyonlar sonucunda hücrenin daha hızlı proliferasyon olmasına ve hücrenin apoptozdan kaçınmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Shibata ve Aburatani, 2014).

Ayrıca, savunma-onarma mekanizması sırasında hataların oluşması ile karsinogenez gerçekleşebilmektedir. Örneğin hepatoselüler karsinom gelişmesinde bir risk faktörü olan viral hepatit durumunda, savunma yapan hücrelerin enfekte olması ile virüsler karaciğere saldırır ve karaciğerde tümör oluşumu gözlemlenebilir (Chen ve ark., 2006).

Sonrasında aktifleşen enflamatuvar hücreler tarafından reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit türleri salınır ve oksidatif stres ile DNA onarım bölgelerinde epigenetik

değişiklikler meydana gelir (Yang ve ark., 2014). Bu durum DNA hasarına ve kansere yol açabilmektedir (Nishida ve Kudo, 2013.).

2.1.3.3. Tanı

Hepatosellüler karsinoma, ilk zamanlarda asemptomatik seyrederken, sonrasında karın bölgesinde ağrı ile birlikte şişkinlik belirtileri gösterir.

Hepatosellüler karsinoma tanısı, tıbbi görüntülemeler (ultrasonografi, manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi), kan testi (alfafetoprotein referans aralığına bakılır) (Taş, 2018b) ve biyopsi alımı ile histopatolojik değerlendirmeler sonucunda konulmaktadır (Nenni, 2019).

2.1.3.4. Tedavi

Hepatosellüler karsinoma tedavisi, hastalığın evresine, kişinin ameliyatı tolere etme olasılığına ve karaciğer nakline göre değişir.

Hastaların durumuna bağlı olarak ancak %10-15'inde cerrahi operasyon ile tedavi imkânı sağlanabilmektedir (EaftSot, 2012; Marrero ve ark., 2018). Bunun dışında, karaciğer nakli ve ışın tedavileri uygulanabilmektedir.

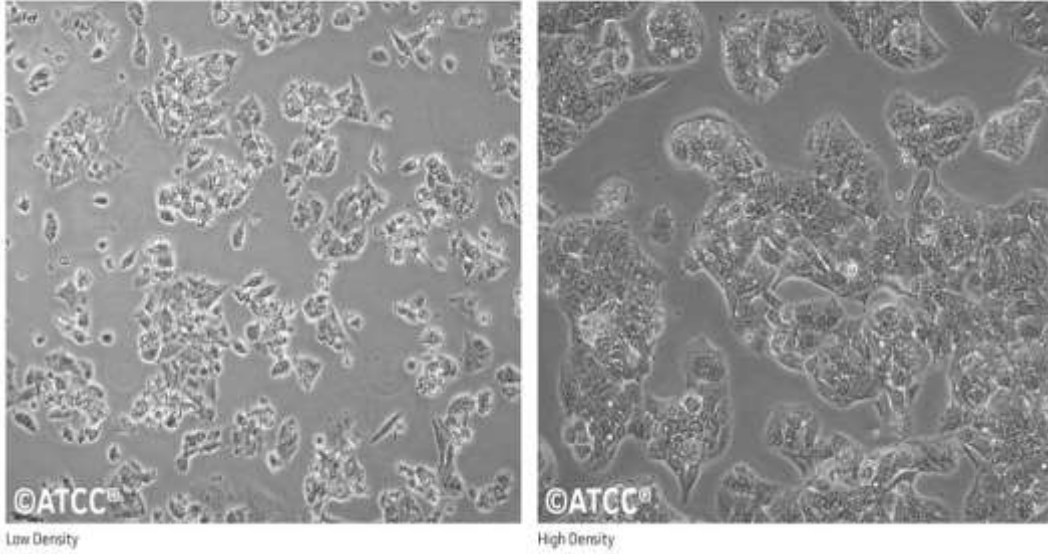
Kanser tamamen tedavi edilemezse, hastalık genellikle 3 ile 6 ay içinde ölüm ile sonuçlanır. Ölüm, geç teşhisten kaynaklanabilirken, aynı zamanda yüksek HCC prevalansına sahip bölgelerde tıbbi uzmanlık ve imkânların eksikliğinden de kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, hayatta kalma değişebilir ve bazen insanlar 6 aydan çok daha uzun süre hayatta kalabilir. (Llovet ve ark., 2008; Nenni, 2019).

2.1.3.5. Hepatosellüler karsinoma hücre hattı (Hep-G2)

Arjantin'de 1975'de 15 yaşında hepatosellüler karsinoma sahip erkek bireyden izole edilen karaciğer kanseri hücre hattıdır (Resim 2.1.) (Aden ve ark., 1979).

Hücreler, albümin gibi çeşitli ana plazma proteinleri ve akut faz proteinleri, fibrinojen, alfa 2-makroglobulin, alfa 1 antitripsin, transferrin ve plazminojen salgular. Hepatit B virüsü yüzey antijenleri tespit edilmemiştir.

ATCC Number: HB-8065
Designation: Hep G2



Resim 2.1. Hep-G2 (ATCC HB-8065®™) (Wistar Enstitüsü, 2013)

Hepatosellüler karsinoma hücre hattı büyük ölçekli yetiştirme sistemlerinde başarıyla yetiştirilmektedir. Hep-G2 hücreleri, polarize insan hepatositlerinin incelenmesi için uygun bir *in vitro* model sistemdir. Hep-G2 hücreleri ve türevleri, karaciğer metabolizması ve ksenobiyotiklerin toksisitesi, çevresel ve diyetel sitotoksik ve genotoksik ajanların tespiti ve bir model sistem olarak da kullanılır (Mersch-Sundermann ve ark., 2004; Moscato ve ark., 2015). Hep-G2 kanser hücre hattı ilaç hedefleme çalışmaları ve antikanser ajan tespiti için çoğunlukla tercih edilmektedir (Mersch-Sundermann ve ark., 2004; Aydın ve Ercan, 2012).

Çalışmamızda, dünya nüfusunda en sık rastlanan kanser türü olması nedeniyle Hep-G2 kanser hücre hattı tercih edilmiştir. Kanserın anlaşılması, mekanizmasının çözülmesi kanser tedavisinde kıymetli bir yere sahiptir. Kanser hastalığının tedavisinde kimyasal ilaçların, cerrahi operasyonların ve nakillerin kullanımı çok yaygındır. Bu tedavi metotlarına ek olarak yapılan çalışmalar doğal ve bitkisel türevli maddelerin etkilerini kapsamaktadır. Fitoterapi olarak adlandırılan bu çalışmalarda çeşitli maddeler kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda *Aloe vera* ve *Cocos nucifera* gibi doğal ve bitkisel türevli örnekler tercih ettik.

2.2. *Aloe vera*

2.2.1. *Aloe vera*' nın tarihi ve yeri

Afrika kıtasında (Forster ve Clifford, 1986; Park ve Lee, 1999; Reynolds, 2004) bulunan (Harita 2.1.), Sudan, Somali, Sokotra adası ve Arap yarımadası anavatanı olan *Aloe* spp. sıcak subtropik ve tropik iklime sahip çeşitli bölgelerde yetiştirilmeye elverişlidir (Grindlay ve Reynolds 1986). Çin, Akdeniz ülkeleri, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika ve Karayipler'de yetişen bir türdür. 300'den fazla türe sahip olduğu bilinse de 3-4 türünün şifalı olduğu söylenmektedir. En şifalı olan türün ise *Aloe vera* türü olduğu bildirilmiştir (Çandöken, 2008; Koçyiğit ve Tümer, 2017).



Harita 2.2. *Aloe* spp'nin anavatanı olan Afrika kıtasındaki dağılımı (Reynolds, 2004)

Aloe vera kullanımı milattan önceki yıllara dayanan ve çeşitli alanlarda kullanılan bitkidir. İlk kez M.Ö 4000 yıllarda Mısırlılar tarafından “ölümsüzlüğün bitkisi” olarak anılmış ve cilt bakımı, sindirim, yanık ve yara tedavisinde kullanılmıştır (Davis, 1920; Malkoç, 1997; Çandöken, 2008). Socotra Adası'ndan toplanan *Aloe* spp, savaş sonrasında yaralı olan askerlerin tedavisinde Büyük İskender zamanında kullanılmıştır. Sırasıyla Karahanlı, Gazneli, Selçuklu ve Osmanlı gibi çeşitli devletlerde de kullanılmıştır (Wikipedia, 2020; Anonim, 2021a).

Yazarı Dioscorides olan “De Materia Medica” kitabında milattan sonra 41 ve 68’de *Aloe* spp.’nin çeşitli farmakolojik özelliklerinden bahsedilmiştir. İngiltere’de 900’lü yıllarda, Doğu Hindistan’da ise 1800’lü yıllarda ilaç şeklindeki kullanımı yer almaktadır (Barnes ve ark. 2002, Çandöken 2006, 2008). İlk tescilli olarak tıp kitaplarına 14 ve 16. yüzyıllarda Avrupa tıbbına geçen *Aloe* spp. örnekleri, Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (U.S.P.)’ne 19. yüzyılda yer almıştır. 1959’dan bu yana *Aloe* spp. gıda maddesi olarak FDA listesinde yer almaktadır. Gıda takviyesi olarak kullanımı ise FDA onayı ile 1959 itibari ile başlamıştır (Çandöken, 2016). Ülkemizde de Güneybatı taraflarında kültürü yapılmakta (Resim 2.3.) ve evlerde saksılarda da yetiştirilmektedir (Resim 2.2.).



Resim 2.2. Evde yetiştirilen *Aloe vera* bitkisi

2.2.2. *Aloe vera*’nın etimolojisi

Ülkemizde eskiden çocukların anne sütünü terk etmeleri için *Aloe* spp.’nin yapraklarındaki sarı koyu özsuyunun kullanımı açısından ve bitki ömrü boyunca 3-4 kez sarı renk çiçek açtığından Türkiye’de “sarısabır” olarak ifade edilmiştir. Arap dilinde ise yaprağın şekli itibari ile kılıç anlamındaki “sabre” ve Fars dilinde ölen kişinin mezarına sabır için ekildiğinden dolayı “sabır” (Sharrif Moghadassi 2010) ifadesiyle tanımlanmaktadır.

Sarısabır ve Kap-Sabırı olarak tanımlanan *Aloe* türleri sırasıyla, *Aloe vera* (*Aloe barbadensis*) ve *Aloe ferox* (*Aloe capensis*) isimleriyle de bilinmektedir.

2.2.3. *Aloe vera*' nın taksonomisi



Resim 2.3. *Aloe vera* (L). Burm. f. (*A. barbadensis miller*) (Anonim, 2021c)

Aloe spp. tek başına şu anda yaklaşık 400 türe ve çok sayıda spesifik taksona sahiptir (Smith ve Van Wyk, 1998; Newton, 2001; Reynolds, 2004).

Aloe vera'nın eski çağlardan beri kullanıldığı ve zaman içerisinde çeşitli sınıflandırmalarda yer aldığı bilinmektedir. *A. vera*'nın başta *Liliaceae*, sonrasında *Aloaceae* ailesinin bir üyesi olduğu söylenmiş olsa da günümüzdeki taksonomik yeri *Xanthorrhoeaceae* familya üyesidir (Vogler ve Ernst, 1999; Choi ve ark., 2001; Reynolds, 2004; Polat ve Satıl, 2012; Upton ve ark., 2012; Saltan ve Ozaydın, 2013; Badakhsh ve ark., 2014; Berk ve ark., 2015; Güzel ve Güzelşemme, 2015; Develi ve ark., 2016; Koçyiğit ve Tümer, 2017; Moghaddam ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019; Ötnü ve Akan, 2020). Şifalı bitkilerden olan *Aloe vera*'nın alt familyası "*Asphodelaceae*" dır (Kökçü ve ark., 2015; Çandöken, 2016; Ergün ve ark., 2019). Sarımsabır ailesine ait 350 alt tür bulunmaktadır ve *Aloe vera barbadensis* ve *Aloe capensis* alttürleri *Aloe vera* türleri arasında en yaygın olandır (Sujatha ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019; Anonim, 2021a). *Aloe barbadensis miller* *Aloe vera*'nın botanik biliminde kullanılan formudur (Resim 4.2.). Bunlara rağmen kullanılan son ismi

1979'da Newton tarafından *Aloe vera* (L.) *Burm. f.* olarak belirlenmiştir (Reynolds, 2004).

2.2.4. *Aloe vera*'nin yapısı

Aloe vera kapalı tohumlular şubesinde ve monokotil sınıfında yer alan kuru topraklarda yetişen bir bitkidir. Çiçekleri genellikle günlük, tübüler, parlak kırmızı ya da sarı renkli, kokusuz olup bol miktarda nektar üretir. Doğal habitatlarında genç fide haldeyken, ilk kurak mevsimini atlatmak için yeteri kadar kullanacağı suyu depolar ve dokularını oluşturmak amacıyla hızla büyür (Willert ve ark., 1992; Reynolds, 2004). Sıcaktan, güneşten ve hayvanlardan korunmak için kayalık bölgelerde ya da çalılık bölgelerde konumlanır (Reynolds, 2004).

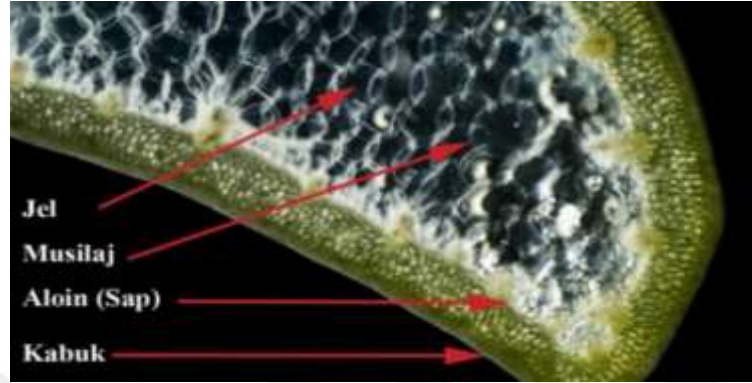
Üçgen forma sahip, yanlarında tırtıkları olan yapraklar sağlam bir dış kabuğa sahiptir. Klorofil açısından zengin kabuk bölgesi bulunur ve burada fotosentez oluşur. Kabuk, oksalik asit açısından zengindir (Reynolds, 2004). Düşük veya düzensiz yağış alanlarında hayatta kalmaya adapte edilmiş bitkilerdir (Abdulwahhab ve Jassim, 2018). Yapraklarında bulunan hücrelerin %98-99 su ve %1-2 jeldir (Nair ve ark., 2016; Ergün ve ark., 2019). Yaprakları içerisinde açık renkli viskoz jel ile bilinen yeşil, yapışkan sıvısı bulunan bodur bir bitkidir (Reynolds, 2004, 2008; Badakhsh ve ark., 2014; Prabhakar ve ark., 2015; Çandoken, 2016; Ergün ve ark., 2019).

2.2.4.1. Yaprak yapısı

Aloe spp.'nin yaprak anatomisi ilk olarak taksonomik açıdan önemli olduğu düşünülmüş ve incelenmiştir (Cutler, 1969). *Aloe* spp. salgılarının tedavilerde kullanımını ve özellikleri açısından ilgi çekici olabileceği anlaşıldığında anatomik yapısı belirli maddelerin ortaya çıktığı hücreleri veya dokuları denemek ve bulmak için kullanılmıştır (Beaumont ve ark., 1985, 1986).

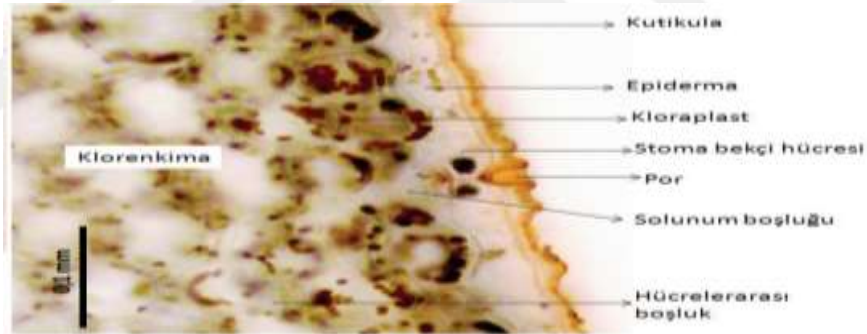
Aloe spp. yapraklarının iç anatomisi, türe göre değişmemektedir ve bazı kısımlar sabittir. Adaptasyonlara ve çevre koşullarına göre şekillenmektedir. Anlaşılması için genetik tanımlamaların yanı sıra iyi bir ışık mikroskobu yahut SEM (Taramalı elektron mikroskobu-Scanning electron microscope) ile yaprak yüzeylerine bakıldığında, *Aloe* türlerinin yapısal farklılıkları ve benzerlikleri belirlenerek ilişkili türler bilinmektedir.

Aloe vera yaprağı jel, müsilağ tabakası ve mezofil olmak üzere 3 kademededen oluşmaktadır. Şifalı olan bu tabakalar açık, şeffaf ve renksiz viskozite haldedir (Resim 2.4).



Resim 2.4. *Aloe vera* yaprağının enine kesiti (Çandöken, 2016)

Epiderma, klorenkima vasküler demetler (Resim 2.4.) ve şeffaf iç parankima dokusu (Resim 2.5.) *Aloe vera* yaprağını oluşturur (Reynolds, 2004; Koçyiğit ve Tümer, 2017).



Resim 2.5. *Aloe vera* yaprağının enine kesiti (Koçyiğit ve Tümer, 2017)

Kabuğu hemen altındaki mezofil tabaka, ksilem ve floem vasküler demetlerini içerir. Mezofil, bitkinin en yüksek antrakinon ve kromon konsantrasyonunu içerir (Salo ve ark., 1972; Evans, 2002; Koçyiğit ve Tümer, 2017). Müsilajlar (Resim 2.4.) ise merkezi parankimada bulunur ve bitkideki su depolama görevini üstlenen kısım burasıdır. Jel *A. vera*'nın iç parankima kısmındadır ve hazırlandığında jelin sıvı kısmı ile selülozca zengin, lifli kısmı bulunur.

2.2.5. *Aloe vera*'nın içeriği

Aloe vera'nın günümüzde ve geçmişte çeşitli alanlarda sıkça kullanılmasının nedeni yapısında mevcut olan maddelerin çeşitliliği ve bu maddelerin birçok fonksiyonel özelliğe sahip olmasına dayanmaktadır (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. *Aloe* spp. içeriği (Akev, 2004, 2015; Çandöken, 2016)

Bileşenler	Bulunan Türevleri	Gösterdiği Etkileri
Amino asitler	20 amino asit	Besin katkısı olan 8 esansiyel amino asidi sağlar
Antrakinonlar	Aloin (A ve B), aloe emodin, aloetik asit, barbaloin, antranol, emodin, vs.	Laksatif
Enzimler	Alkali fosfataz, amilaz, karboksipeptidaz, katalaz, peroksidaz, selülaz, lipaz, siklooksijenaz, bradikininaz	Proteinlerin ve karbonhidratların sindirimi, serbest radikallerin nötralizasyonu
Mineraller	Ca, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, K, Na, Zn	Besinsel katkı
Vitaminler	A, C, E, B, Kolin, B12, Folik asit	Besinsel katkı ve Antioksidan Etki
Karbonhidratlar	Monosakkaritler: Glukoz, fruktoz Polisakkaritler: Mukopolisakkaritler (glukomannanlar, asemannan, polimannoz)	Antienflamatuar Etki Antiviral Etki İmmün Sistem Uyarıcı Etki Antikanser Etki
Steroller	β -Siteroller, lupeol, kolesterol, kampesterol	Antienflamatuar Etki Antiseptik Etki (ülseratif kolit, artrit, gastrik reflü)
Lektinler	Aloctin I ve II	İmmün Sistem Uyarıcı Etki
Salisilik asit		Antienflamatuar
Saponinler		Antiseptik Etki

Aloe vera potasyum, magnezyum, çinko, kalsiyum ve bakır gibi kimyasal elementleri, çeşitli metabolik işlevlerde ve enzim sistemlerinde standart işlevleri düzenleyen A (betakaroten), C ve E vitaminlerini bünyesinde barındıran bir bitkidir (Nimma ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019).

Aloe vera bitkisi kimyasal yapısında farklı aktif bileşik sınıflarına ait birçok ilginç ikincil metabolit içerir ve bunlar, alkaloidler, antrakinonlar, pre-antrakinonlar, biantrakuinoidler, antioksidan etki oluşturan enzimler, flavonoidler, mineraller, salisilik asit, steroidler, kromonlar, lignin, saponin, kumarinler, pirenler ve lektinlerdir (Capasso ve ark., 1998; Rüdiger 1998; Develi ve ark., 2016; Ghuman ve ark., 2016; Abdulwahhab ve Jassim, 2018; Dziejulska ve ark., 2018; Maan ve ark., 2018; Ergün ve ark., 2019; Tunçay, 2019). *Aloe* türlerinden izole edilen çok sayıda biyoaktif bileşiklere ek olarak, aloe-emodin, aloesaponol I-IV, aloin A / B, (barbaloin), aloinoside A / B, feroxin A / B, aloesone, lupeol da dahildir (Waller, 1978; Dagne ve ark., 2000; Girelli ve ark., 2001; Ghuman ve ark., 2016).

Amino asitler, yara iyileştirme ve hücre büyümesi süreci için gerekli olan enzimlerin ve yapısal elementler dâhil olmak üzere proteinlerin yapı taşlarıdır. *Aloe* spp. hücrenin kendi sentezleyemediği 8 temel amino asitin 7'sini, protein sentezi için hücrelerin ihtiyaç duyduğu 22 amino asitten 20'sini içerir (Gjerstad, 1971). İçeriğinde bulunan bu aminoasitler karmaşık enzim mekanizmasının düzenli işlev görmesine yardım eder ve antienflamatuvar, antiseptik, antiviral, antibakteriyel, analjezik, antifungal ve antiplak gibi fonksiyonlara sahiptir (Sujatha ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019).

Aloe vera'nın ticarileştirilmesinde ve doğrudan tüketime sunulmasında faaliyet yürüten endüstri ticaret gruplarını kapsayan Uluslararası Aloe Bilim Konseyi (IASC) 1981'de kurulmuştur. Bu kuruluş kullanılan, satışa sunulan ürünlerin sertifikalandırılması için 1983'te bir kalite kontrol programı (IASC, 1991; Pelley ve ark., 1993; Waller ve ark., 1994) kullanıldı. Çalışmanın amacı *Aloe vera* (*A. barbadensis*)'daki ana kimyasal bileşenlerin içeriğini ve zaman içindeki değişimini belirlemektir. Yin-Tung Wang liderliğindeki bu projede, Teksas'ın Rio Grande Vadisi'ndeki dört ticari *A. barbadensis* yapraklarından on iki parametre araştırıldı ve sonuçta 500'den fazla numune tarandı. (Wang ve Strong, 1995; Reynolds, 2004).

2.2.5.1. Yaprak içeriği

Fenol bileşikler

Aloe türlerinden izole edilen fenolik bileşikler, antron, antrakinon, kromon, antranol ve pironlar (aloenin) olacak şekilde sınıflandırılmış (Park ve Kwon, 2006) ve *A. vera* yaprak usaresinde, antron C-glikozitleri olarak bilinen aloin A (“barbaloin”) ve B (“izobarbaloin”) mevcuttur (Boudreau ve Beland, 2006; Upton ve ark., 2012).

Flavonoidler bitkilerde çokça bulunmaktadır ve 31 *Aloe* türünden rapor edilmiştir (Viljoen ve ark., 1998). Hem aglikonlar hem de glikozitler mevcuttur. Önce *A. arborescens*'ten izole edilen ve daha sonra hayatta kalan 200'den fazla *Aloe* türünün %12'sinde (Reynolds, 1985b; Yagi, 2004) Aloenin bulunmaktadır (Suga ve ark., 1974; Hirata ve Suga, 1977).

Deri yanıklarında ve yara iyileşme süreçlerinde fenolik-protein kompleksleri, dehidrasyonu önleyen ve hasarlı dokuya fiziksel bir bariyer oluşturan bir film oluşturarak mikrobiyal enfeksiyonu ve kimyasal hasarı önler (Luseba ve ark., 2007). Bu grup bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini gösterdiği düşünülen aynı mekanizma (fenolik-protein kompleksi) yoluyla gerçekleşir. *Aloe vera* yaprak sulu ekstraktlarında fenolik konsantrasyonları, flavonoid konsantrasyonu ve askorbik asit içeriği *Aloe* türlerinde yüksek bulunmuştur (Ghuman ve ark., 2016).

Bitkilerdeki fenolik bileşiklerin, istilacı patojenlere karşı savunma rollerine hizmet ettiği iddia edilmektedir (Dey ve Harborne, 1989; Treutter, 2001) ve antioksidan, antikarsinojenik, antibakteriyel ve antienflamatuar etkiler gibi önemli farmakolojik aktiviteler kaydedilmiştir (Sharma ve ark., 1994; Bruneton, 1995; Kuda ve ark., 2005).

Flavonoidler, antikarsinojenik özelliklere sahip olmanın yanı sıra doğrudan antibakteriyel özellikleri sayesinde antibiyotiklerle sinerjik aktivite ve bakteriyel virülansı baskılama yeteneği ile bilinir (Tapas ve ark., 2008).

Tanenler antibakteriyel, antiparazitik, antienflamatuar ve ülser önleyici özellikleri ile bilinir. Tanenlerin fenolik-protein komplekslerde önemli rol oynamaktadır.

Fenolik bileşiklerdeki hidroksil grubu, protein karboksil grupları ile güçlü hidrojen bağları oluşturan mükemmel bir hidrojen grubudur. Yara iyileşmesinin yanı sıra, fenolik protein özellikleri, bakteri hücre duvarının protein bölgeleri ile hidrofobik etkileşimler oluşturarak antimikrobiyal ve enzim inhibe edici özellikler gösterebilir (Ncube ve Van, 2015).

Kromonlar

Kromonlar; aloesin (aloeresin b), aloeresin A, C ve D, p-kumarolaloesin, izorabaikromon ferulolaloesin ve aloeson olmak üzere *Aloe* spp. içeriğinde mevcuttur (Conner ve ark., 1990; Okamura ve ark., 1998; Reynolds, 2004; Tuncay, 2019).

Aloe spp. kromonlarının ana bileşiği olan Aloesin ilk olarak tanımlanmıştır (Haynes ve ark., 1970) ve türlerde %35 (Reynolds, 1985) veya %46 (Rauwald ve ark., 1991a) oranındadır (Reynolds, 2004).

Antrakininonlar ve antronlar

IUPAC adı 9,10-antrakininonu olan ayrıca antrasenedion veya dioksiantrasen olarak da adlandırılan $C_{14}H_8O_2$ formüllü aromatik organik bileşiklere antrakininon denir. Doğal olarak oluşan antrakininon endüstri alanında yaygın olarak kullanılırlar. Antrakininonların büyük çaplı endüstriyel uygulaması, hidrojen peroksit üretimi içindir.

Antrakininon bileşikleri *Aloe* spp. öz suyunda (eksüda) bulunur. Bu bileşiklerin güçlü analjezik etkilerinin yanı sıra antimikrobiyal ve antiviral ajan oldukları bilinmektedir (Benigni, 1950; Saalman ve ark., 1990; Anderson ve ark., 1991; Sydiskis ve ark., 1991; Barnard ve ark., 1992). Antrakininonların ayrıca antiinflamatuar ve antiartritlik fonksiyonlara sahip olduğu da gösterilmiştir (Atherton, 1998; Reynolds, 2004).

Antron ve antranol, antrakininonun indirgenmiş formlarıdır. Antronlar ve türevleri ilaç sanayide ve tedavilerde müshil olarak kullanılır, bağırsak hareketini uyarırlar ve su geri emilimini azaltırlar. Bunun yanı sıra selüloz testinde ve karbonhidratların kolorometrik olarak tespitinde kullanılmaktadır (Trevelyan ve ark., 1952). Bazı *Aloe* türlerinde serbest antrakininonlar ve antronlar gözlenmiştir, ancak köklerde ve yer altı saplarında yapraktan daha fazla miktarda bulunmaktadır (Yagi ve ark., 1974; Dagne, 1994; Van Wyk ve ark., 1995; Reynolds, 2004).

Dimerik bileşik olan ve krizofanik asit olarak da bilinen krizofanol bir mantar izolatu ve doğal bir antrakinondur ve *A. vera*'da bulunmuştur (Choi ve ark., 1996).

Krizofanol, *in vitro* kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını engeller (Lee ve ark., 2011). ATP seviyelerinde azalma yol açarak hücrelerin nekrozunu stimüle eder (Burnstock ve Virgilio, 2013). Mitokondriyal krista füzyonunu, hafızayı ve öğrenme yeteneklerini önemli ölçüde arttırmaktadır. Kan, kalp, beyin, dalak, böbrek ve karaciğerdeki toksik içeriği azaltır. Süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerini teşvik eder, beyin, böbrek ve karaciğerdeki malondialdehit seviyesini azaltır (Zhang ve ark., 2014).

Farklı *Aloe* türlerinde (Reynolds, 1985) ve *A. vera*'da (Choi ve ark., 1996; Saleem ve ark., 1997; Strickland ve ark., 2000; Pecere ve ark., 2000) aloe emodinin kendisi ve antronu da bulunur. Ancak *Aloe* spp. yaprağında antrakinonca zengin sıvıda (usare) bulunduğu için az miktardadır ve incelemelerde çoğunlukla saflaştırılmamaktadır (Groom ve Reynolds, 1987; Reynolds, 2004).

Emodin 6-metil-1,3,8-trihidroksiantrakinon kimyasal yapısına sahip olup çeşitli bitkilerden ve *aspergillus* türlerine ait mantarlardan izole edilen kimyasal bileşiktir (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi, 2021). Geleneksel Çin Tıbbında ve çalışmalarda (Dong ve ark., 2016; Monisha ve ark., 2016) emodinin müshil etkinin yanı sıra antienflamatuvar ve antibakteriyel etki gösterdiği belirtilmiştir. Bazı çalışmalar (Ho ve ark., 2007; Zhou ve ark., 2020) da SARS-CoV-2 virüsüne karşıda antiviral etkisi saptanmıştır (Wang ve ark., 2016; Runfeng ve ark., 2020).

Aloe emodin *Aloe* spp. sıvısında çeşitli emodinden birisidir. *Aloe vera*'nın yapraklarında ve özünde bulunur. Güçlü bir bağırsak uyarıcıdır (Anonim, 2021d) ve cilt ürününde kullanıldığında kanserojen etkisi yoktur (Badgwell ve ark., 2004; Reynolds, 2004; National Toxicology Program, 2010). Aloe emodin antronunun C-glukozidi barbaloidir ve aloin olarak da isimlendirilmektedir (Reynolds, 2004).

Emodin ve aloe emodin tıp alanında laksatif etki sağlar. Buna ek olarak mitoksantron, pixantron ve antrasiklinler gibi antikanser ajanların kanser tedavisinde antineplastik olarak kullanılmaktadır.

Tetrahydroantrasonlar

Karbon halkasının indirgendiği bileşikler, *Aloe* türlerinin kökleri için tipiktir ve bazı kısımlarında, yaprak antrakinonlarını yansıtır.

Köklerde birkaç antrakinonun meydana geldiği ve yapraklarda bazı antrakinonlar, özellikle aloe emodin, çiçeklerde ise serbest antronlar bulunduğu görülmektedir. Yapraklarda çok daha belirgin olan yapı C-glikozitlerdir.

Antron-C-glikozitler

Antron C-glikozitler aslında yaprak içeriğidir ve her türde bulunmaz (Reynolds, 1985). Aloin (Barbaloin) ve homonataloin en iyi bilinen antraglikozitlerdir (Reynolds, 1985). Aloe barbaloin ilaç sektöründe kullanılır ve aloe emodin C-glikoliziti olarak bilinmektedir. Aloin'in 17 türde seviyesi bilinmeyip, 68 *Aloe* türünde kuru yaprak ağırlığının %0,1 ile %6,6 düzeylerinde belirlenen toplam 85 türde saptanmıştır (Groom ve Reynolds, 1987; Reynolds, 2004). Aloin ilaç sektöründe kabızlığı tedavi etme yönünde uyarıcı müshil etkisi nedeniyle tercih edilmektedir. Yaprığın kabuğu ve jel ile arasında bulunan vasküler demetlere bitişik hücrelerden sızar. Acı, sarı-kahverengi renkli bir bileşiktir.

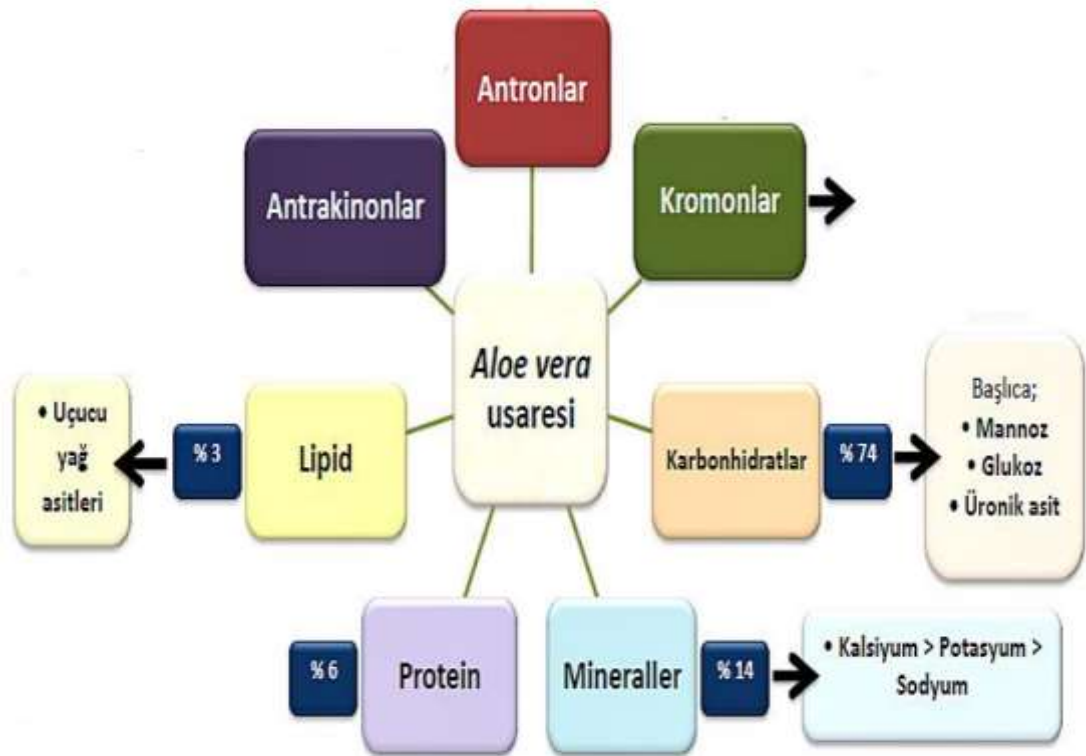
Doğal kaynaklardan ekstrakte edilen aloin, benzer kimyasal özelliklere sahip aloin A (barbaloin olarak da adlandırılır) ve aloin B (veya izobarbaloin) olarak adlandırılan iki diastomerin bir karışımıdır.

Aloin, bir antrakinon glikolizdir, yani antrakinon iskeleti bir şeker molekülü eklenerek modifiye edilmiştir. Antrakinonların birçoğunun katartik özelliklere sahiptir. Aloin doğal olarak oluşan sarı, turuncu ve kırmızı pigmentlerin ortak bir ailesidir. Aloin, bir şeker grubu içermez ancak aloinin biyolojik özelliklerini paylaşan aloe emodin ile ilgilidir (Grün ve Franz, 1982).

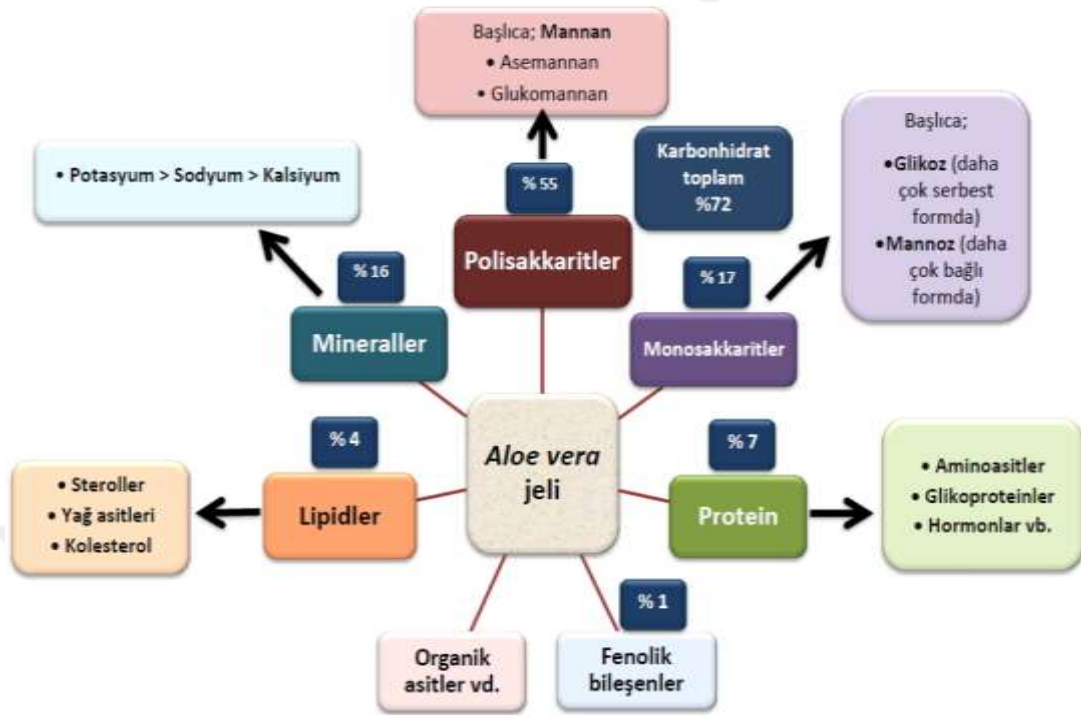
Aloinin besin olarak alındığında bağırsaklardaki hareketleri artırır ve buradaki suyun hızlı emilimini engeller, dışkılamada kolaylık sağlar (Lulinski ve Kapica, 1998). Bu etkiye aloinin kolon membranının klorür kanallarını açması neden olur. Daha yüksek dozlarda bu etkiler, ilacın yaygın yan etkileri olan elektrolit dengesizliğine, diyareye ve karın ağrısına sebep olabilir (Lulinski ve Kapica, 1998).

Aloin molekülü, birkaç farklı karbon atomunda hidroksilasyona maruz kalır ve bu varlıklardan bazıları, *Aloe* spp. sıvılarında gözlenmiştir. *A. vera*'dan alınan bir kromatografik bölge 'izobarbaloin' (Barnes ve Holfeld, 1956) olarak adlandırıldı (Rauwald, 1990). Aynı zamanda iki diastereomer, 7-hidroksibarbaloin A ve 7 hidroksibarbaloin B (Rauwald, 1990) olarak ortaya çıktığı 183 türün %13'ünde gösterilmiştir (Rauwald ve ark., 1991b). İn vitro ortamda barbaloin B kademeli olarak barbaloin A'ya dönüşür (Rauwald ve ark., 1989; Manitto ve ark., 1990; Höltje ve ark., 1991).

Homonataloin, emodin antronunun 8-O-metil eterinin C-glikozitidir (Haynes ve ark., 1960). Kurutulmuş sıvısının %14 ile %47'sini oluşturan 34 *Aloe* türünde (Reynolds, 1985) gözlenmiştir (Beaumont ve ark., 1984). Homonataloinin genç yapraklarda seviyeleri daha yüksektir (Rauwald ve Niyonzima, 1991).



Şekil 2.5. *Aloe vera* yaprak usaresi içeriği (Femania ve ark., 1999; Tuncay, 2019)



Şekil 2.6. *Aloe vera* jel içeriği ve kimsiyal yüzdeleri (Boudreau ve Beland, 2006; Tuncay, 2019)

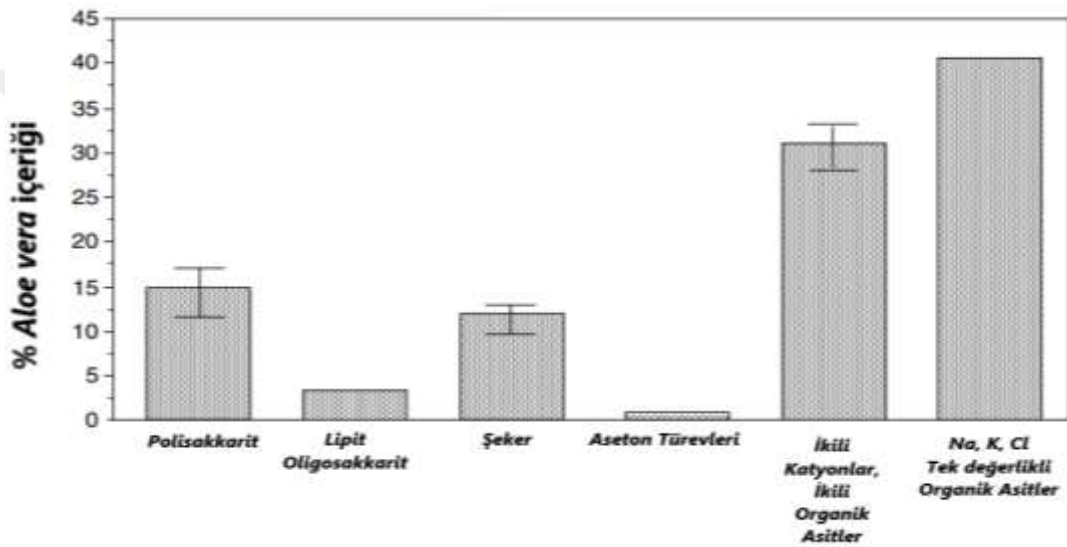
Aloe spp. yaprağının merkezinde bulunan parankim dokular tatsız, renksizdir ve viskozite bir yapıya sahiptir. *A. vera*'daki bu dokular, *Aloe* spp. jeli kısmı ticari terapötik ve kozmetik preparatlarda kullanılmaktadır. İmmünolojik sistemi aktivite ettiği için özellikle cilt şikâyetleri için iyileştirici özelliklerle ilgili çok sayıda rapor vardır. (Reynolds ve Dweck, 1999; Reynolds, 2004). Jelden, maddeye yapışkan yapısını veren ilke polisakkaritler olmak üzere çeşitli bileşenler tarif edilmiştir. Ayrıca biyolojik aktivitesinin rapor edilmiş olduğu glikoproteinler de mevcuttur. Zaman zaman çeşitli küçük moleküllerin varlığından da söz edilir (Şekil 2.6).

Aloe vera jelinin aseton türevleri oldukça düşük miktarda olup %1'ini oluşturur. %75 gibi büyük bir bölümü ise tek değerlikli ve iki değerli metal katyonlar, organik asitler ve klorürden oluşur (Şekil 2.6.). Bu belirteçler arasında, malik asit bulunur ve bu, kalsiyum ile kompleks haline getirildiğinde, alkol-presipitab ve iki değerlikli katyon / iki değerlikli organik asit yapısının %60'ını oluşturabilir (Pelley ve ark., 1998).

Çizelge 2.2. *Aloe vera* jelinin kimyasal bileşimi

Antrakinonlar	İnorganik Bileşikler	Vitaminler		
Aloin (Barboloin)	Kalsiyum	A		
İsobarbaloin	Sodyum	B1		
Antranol	Magnezyum	B2		
Aloeik asit	Manganaz	B6		
Aloe emodin	Klor	C		
Emodin	Çinko	Kolin		
Ethereal yağ	Bakır	Folik asit		
Resistanol	Krom	Beta karoten		
	Potasyum	Alfa- tokoferol		
Sakkarit	Enzim	Aminoasit		
Glukoz	Oksidaz	Lizin	Aspartik asit	
Mannoz	Amilaz	Valin	Glutamik asit	
Glukomannan	Katalaz	Lösin	Lösin	
Selüloz	Lipaz	Proline	Fenilalanin	
Aldopentoz	Alkalin fosfataz	Alanin	İzolösin	
		Tirozin	Metiyonin	
		Treonin	Histidin	
		Glisin	Arginin	
Çeşitli Maddeler				
Kolesterol	Beta-sitosterol	Lektin benzeri madde	Eikosanoidler	Yağ asitleri
Trigliseridler	Ürik asit	Ligninler	Terpenes	Lupeol
Campesterol	Gibberellin	Salisilik asit	Oksinler	
Steroidler				

Malik asit (Wang ve Strong, 1995), *Aloe* spp. jellerinin "tazeliği" için yararlı bir işaretleyicidir (Pelley ve ark., 1993; Waller ve ark., 1994; Reynolds, 2004). Bunun nedeni, malik asidin bazı gram (-) basiller veya *A. vera* ile ilişkili olan ve ticari *Aloe* spp.'nin bakteriyel kontaminasyona neden olan termofilik gram (+) koklar ve basiller tarafından asimile olmasıdır. *Aloe* spp. içeriğinde malik asit olmaması veya azalması, yüksek yoğunlukta bakteri büyümesi anlamına gelir (Pelley ve ark., 1993; Waller ve ark., 1994; Reynolds, 2004).



Şekil 2.7. *Aloe vera* jel içeriğinin % verileri (Reynolds, 2004)

Aloe türlerinde; sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, manganez, bakır, çinko, krom ve demir bulunur. Magnezyum laktat histidin dekarboksilazı inhibe ederek histidin oluşumunu engeller (Davis ve ark., 1988). Bu, *Aloe* türlerinin antipiritik ve antiinflamatuvar etkisini kısmen açıklayabilir. Ayrıca, kalan elektrolitler hücre büyümesi, bakımı ve yara tedavisinde elzem olan birçok enzimatik reaksiyonun temel parçalarıdır.

Aloe vera jelinin yapısının %25'i karbonhidrattır. Ve bu %25'lik dağılım %11 monosakkaritler (95 glikoz, %5 fruktoz), %14 polisakkarit ve %1 oligosakkarit şeklindedir. Monosakkaritler şeker aktivitesinin %95'inden fazladır (Wang ve Strong, 1995). Monosakkaritler ve polisakkaritler, *Aloe* spp. jelin katı yapısının yaklaşık olarak %25'ini oluşturur.

Öz içeriğinde baskın şekerler, toplam şekerin %70'ini oluşturan mannoz ve glikozdur. Mannoz ve glikoz, jelde bulunan en önemli monosakkaritlerdir. Bu şekerler, enerji verir ve yapı taşı görevi görür.

Aloe vera jelinin polisakkarit bileşeninden birisi, esas olarak glikoz ve mannozdan (β 1 → 4 bağlantılı asetillenmiş mannan) oluşan glukomannanlardır (Hirata ve Suga, 1977; Yagi ve ark., 1977; Paulsen ve ark., 1978; Gowda ve ark., 1979). Bu polisakkaritler, diğer şekerlerin aksine tam olarak emilir ve sindirilmeden kan dolaşımına katılmaktadır. Burada birçok aktiviteyi vardır. Mannan önemli miktarda glikoz içerir ve bu nedenle bir glukomanandır. *Aloe* türleri içerisindeki mannan, galaktomannan (Kennedy ve White, 1983; Strickland ve ark., 1998) ve dahilindeki bitkiler arasında yapısal olarak benzersiz görünmektedir (Kennedy ve White, 1983; Reynolds, 2004). Haq ve Hannan (1981), *A. vera*'dan 2:2:1 glikoz: mannoz: galaktoz oranına sahip bir glukogalaktomanan izole edilmiştir (Reynolds, 2004).

İnsanların en belirgin biyolojik aktivitelerinden biri, makrofajların aktivasyonu ve T hücrelerinin uyarılmasıdır. Gerçekte, makrofajların hem hücre yüzeyinde hem de hücre içerisinde, insan için spesifik bir reseptöre sahip olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, mannanlar bulaşıcı hastalıklara karşı önemli aktiviteye sahip güçlü immüno stimulanlardır (Stahl, 1990; Lefkowitz ve ark., 1997; Reynolds, 2004).

Bir polisakkaritin en önemli analitik parametresi şeker bileşimidir. Çalışılan çok çeşitli ticari malzemelerdeki şeker bileşimini literatürde birçok çalışmada incelenmiştir (Gowda ve ark., 1979; Mandal ve Das, 1980a, 1980b; Reynolds, 2004).

Ticari jel, ticari bütün yaprak *Aloe* spp. özlerinin yaklaşık iki katı kadar yüksek bir polisakkarit içeriğine sahiptir. İçeriğinde bulundurduğu polisakkaritler ve glikoproteinler sayesinde antifungal, antiinflamatuvar ve hücre fonksiyonları gibi çeşitli tedavilerde, cilt bakımı ve yara tedavisinde kıymetli bir fonksiyonu vardır (Pereira ve Bártolo, 2016).

Çeşitli çalışmalarda 16 farklı aminoasiti, (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; Motykie ve ark., 2004) %20'sini argininin oluşturduğu 17 farklı aminoasiti (Waller ve ark., 1978), bir diğerinde 18 farklı aminoasiti (Rodríguez ve ark., 2010), en

son olarak 20 farklı aminoasiti ve temel 7 aminoasiti (Ahlawat ve Khatkar, 2011; Akev, 2004, 2015; Joseph ve Raj, 2010; Çandöken, 2016) içeriğinde barındırdığı bildirilmiştir (Tuncay, 2019).

Çeşitli bitkisel ve hayvansal hücrelerde var olan glikoproteinler, cilt yenilenmesini, yaşlanmayı, yara iyileşmesini ve hücre proliferasyonunu stimüle eder (Choi ve Chung, 2003). Jel içeriğinde bulunan glikoprotein yapılı “alprogen” antialerjik etkiye sahiptir (Moghbel, Ghalambor, ve Allipanah, 2007; Ahlawat ve Khatkar, 2011; Tuncay, 2019).

Lektinler *A. vera* jelden de rapor edilmiştir (Winters, 1993). *A. vera*'nın yaprak özlerinden iki lektin kısmen saflaştırılmış ve Aloctin I ve Aloctin II olarak adlandırılmıştır (Akev ve Can, 1999). Biyolojik faaliyeti olan, eritrositlerin, hücrelerin aglütine olmasına neden olan Ca^{2+} ve Mn^{2+} iyonları bünyesinde bulunmaktadır (Sharon ve Lis 1990). Lektinler en az iki şeker bağlama bölgesi taşır. Aglütine, hayvan ve bitki hücreleri (en yaygın olarak eritrositler, modifiye edilmemiş veya enzimle muamele edilmiş) veya polisakkaritleri, glikoproteinleri ve glikolipitleri çöktür (Reynolds, 2004). İşlev lektinlerin karbonhidratları arasında anahtar kilit ilişkisi ile gerçekleşir ve aglutinasyon lektinlerin yapısındaki protein reseptör karbonhidratlarına bağlanması ile gerçekleşir (Akev, 1989; Lis ve Sharon 1989; Çandöken, 2008, 2016). Lektinlerin bunların dışında olan elzem işlevi, kromozom bozukluğu ve çeşitli hastalık tedavilerinde, kanserli hücrelerde bir araya gelerek işaret oluşturması (Vierbuchen, 1991, Çandöken, 2008; Gül ve ark., 2008) ile kanser teşhislerinde kullanılmasıdır (Anadolu ve ark., 1992; Çandöken, 2008, 2016).

Canlıların tamamında biyolojik karalizör görevi gören protein yapılı spesifik moleküller enzimlerdir. Gliksalaz I ve II, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, lipaz, selülaz, karboksipeptidaz, alkalın fosfataz, bradikinaz ve siklooksijenaz enzimlerinin *A. vera*' da bulunduğu bildirilmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007; Rodríguez ve ark., 2010; Ahlawat ve Khatkar, 2011; Upton ve ark., 2012; Akev ve ark., 2015; Mulu ve ark., 2015).

Karboksipeptidaz ve bradikinaz enzimlerinin inflamasyon durumlarında iyileştirici etkisi literatürde yer almaktadır (Park ve Son, 2006; Surjushe ve ark., 2008; Tuncay, 2019).

Aloe vera'nın detaylı analizinde, kuru jelin yaklaşık %5'lik bir lipid içeriğini ortaya konmuştur (Femenia ve ark., 1999). Ortak bitki sterolü, β -sitosterol, daha az miktarda kolesterol, kampesterol ve lupeol ile birlikte bütün *A. vera* yapraklarında bulunmuştur (Waller ve ark., 1978). Daha sonra, sitosterol glukozit ve palmitik asit esteri, yine lupeol ile birlikte *A. vera*'nın bütün yapraklarında bulunmuştur (Kinoshita ve ark., 1996). Daha sonraki bir çalışma aynı zamanda, *A. vera* jeli içinde, n-oktadekan ağırlıklı olmak üzere β -sitosterol ve çeşitli n-alkanların yanı sıra yağ asitleri ve bunların metil esterlerini de göstermiştir (Yamaguchi ve ark., 1993; Reynolds, 2004).

Steroller, antiseptik ve antienflamatuvar etkilere sahiptir (Mahor ve Ali, 2016). β -sitosterolün anjiyojenezi stimüle ederek yara iyileştirmesinde rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (Ay ve ark., 1999; Motykie ve ark., 2004; Tuncay, 2019).

Glikozit olarak bilinen kimyasal saponinler *Aloe* spp. jelinin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve antiseptik özelliklere sahip temizleme ajanları oldukları bilinmektedir (Atherton, 1998; Motykie ve ark., 2004; Akev ve ark., 2015; Mahor ve Ali, 2016). İyi bir antifungal ve antibakteriyeldir ve bu etkileri nedeniyle yara iyileştirmeyi desteklemektedir (Motykie ve ark., 2004; Tuncay, 2009).

Aloe vera içeriğinden saflaştırılan ve saptanan organik asitler malik asit, laktik asit, fumarik asit, asetik asit, süksinik asit, salisilik asit ve kinik asit şeklindedir (Paez ve ark., 2000; Ni ve ark., 2004; Rodríguez ve ark., 2010; Upton ve ark., 2012; Tuncay, 2019).

Malik asit, yaprak içerisinde %11,1 – 40,4 oranda var olan organik asittir. Suyun çok kullanıldığı iklimlerde ve kurak iklimlerde yetiştirilen *Aloe* spp. yapraklarından ise doğrudan güneş almayan ve nemli bölgelerde yetişen *Aloe* spp. yapraklarında daha çok miktarda malik asit mevcuttur (Paez ve ark., 2000; Tuncay, 2019). Ayrıca malik asit varlığının jel ve yaprakta suyun tazeliğinin ve kalitesinin anlaşılmasında önemli bir parametredir (Waller ve ark., 2004; Upton ve ark., 2012; Tuncay, 2019).

2.2.6. Biyolojik aktivitesi

Aloe vera'nın biyolojik aktiviteleri, esas olarak, glikoz ve galaktoz kalıntıları içeren uzun bir asetillenmiş mannoz zincirinden oluşan asemannan (AC) ile ilgilidir (Simões ve ark., 2012; Gallardo-Rivera ve ark., 2018).

Aloe vera çeşitli cilt bakımında, yanık ve yara tedavisinde, gıdasal desteklerde, bağışıklık sistemi aktive edici ajanlarda, tıp, farmakoloji, tekstil alanlarında ve birçok endüstriyel alanda kullanılmaktadır (Karaman ve ark., 2003; Reynolds, 2004; Akev ve ark., 2015; Koçyiğit ve Tümer, 2017).

Aloe vera yaprağının kabuk kısmı, kanser, tüberküloz, soğuk algınlığı, ateş, HIV / AIDS, mide ağrısı, yanık yaraları, sıyrıklar, morluklar ve doğum gibi olaylar sırasında kullanılır (Hutchings ve ark., 1996; Crouch ve ark., 2006; Klos ve ark., 2009; Van ve ark., 2009).

Aloe vera yaprak jeli esas olarak karmaşık bir karbonhidrat karışımından oluşurken, yeşil bitki kabuğundaki kromonlar, flavonoidler ve antrakinonlar gibi birçok karmaşık organik bileşiklerden bazıları, özellikle kromonlar ve flavonoidler, önemli antienflamatuvar aktiviteye (Read, 1995) veya antiviral aktiviteye (Andersen ve ark., 1991) sahiptir (Reynolds, 2004).

Aloe vera yaprağının sulu kısmı, kronik ve şiddetli dermatit, yaralar, yanıklar, kesikler ve egzama, güneş yanığı, böcek sokmaları, zehirli sarmaşık cilt tahrişleri, sıyrıklar ve sayısız dermatolojik durumu tedavi etmek için kullanılır. Sap ağrısını hafifletir ve iltihabı azaltır, hücre çoğalmasını engeller ve cilt ve bağ dokusunun büyümesini engeller (Jia ve ark., 2008; Bedini ve ark., 2009; Van ve ark., 2009).

Aloe vera yaprak jeli, artrit, konjunktivit, zührevi yara, çürük, sivilce, kabarcık, saçkıran, çiban, yanık, yara ve egzama ve saçkıran gibi çeşitli cilt rahatsızlıklarında kullanılır (Diederichs ve ark., 2009; Van Wyk ve ark., 2009). *Aloe vera* jelden elde edilen özütlerin, yaralı dokuda kan akışını artırmak, dokuya nüfuz etme, doku uyuşturma, bakteri, mantar ve viral büyümeyi engelleme ve kılcal damarları genişletme gibi yararlı heterojen özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Robson ve ark., 1982). *Aloe vera* jelinin glukomannan bileşeni, immünoestimulan, antifungal ve

antiviral aktiviteye sahiptir. T hücrelerini uyardığı ve makrofajları aktive ettiği, solunum patlamasında ve fagositozda artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lefkowitz ve ark., 1997; Reynolds, 2004).

Aloe vera jeli antibakteriyel, antioksidan ve antienflamatuvar özelliklerini içerdiği biyolojik mekanizmada işlev gören süperoksit dismutaz, karboksipeptidaz, mannoz-6-fosfat ve glutasyon peroksidaz gibi bileşiklerden almaktadır (Moghaddam ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019). Bu özellikler sayesinde immün sistemi düzenlemede, yaraları ve yanıkları iyileştirmede fayda sağlar (Moghaddam ve ark., 2017).

2.1.6.1. Antimikrobiyal etkileri

Çeşitli çalışmalarda (Fly ve Keim, 1963; Lorenzetti ve ark., 1964; Hegggers ve ark., 1979), *Aloe* türlerinin çeşitli organizmalara karşı %60-70'lik konsantrasyonlarda uygulandığında antimikrobiyal etkileri olduğu bildirmiştir (Reynolds, 2004).

Antibakteriyel etkileri

Aloe vera'nın antimikrobiyal aktivitesinin *S. Sanguis*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. mutans*, *C. Albicans*, *P. İntermedia*, *L. Acidophilus*, *E. Faecalis* ve *S. viscosus* gibi mikroorganizmaların üremesinde inhibisyon etki gösterdiği bulunmuştur (Kumar ve ark., 2013; Mansour ve ark., 2014; Sujatha ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019).

Aloe vera üre, nitrojen, lupeol, kükürt, tarçınik asit, salisilik asit ve fenoller gibi altı antiseptik madde barındırır. Bu maddeler virüsler, mantarlar ve bakterilerde inhibitör özellik gösterir (Ergün ve ark., 2019; Shetty ve ark., 2019). *A. vera*, kuvvetli bir antibakteriyel maddedir (Vangipuram ve ark., 2016; Ergün ve ark., 2019). Bitkinin doğal antrakinonları: kristaloik asit, aloetik asit, aloin, izobarbaloin, anthrasin, antranol, barbaloin, eteral yağ, tarçınik asit esteri, aloe emodin ve resistannol gibi maddelerdir ve bu maddeler *A. vera*'nın antimikrobiyal işlevinden mesuldür (Kumar ve ark., 2013; Sujatha ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019).

Aloe vera jelinde bulunan organik asitler bakteriyel hücrelerin protein sentezini engelleyerek hücre zarlarının bozulması yoluyla, bakteri hücresinde glikoz alımını ve ATP üretimini inhibe ederek antimikrobiyal aktivite gösterir. *A. vera* jel içeriğinde var

olan antrakinon ve saponinlerin direk olarak antibakteriyel işlevinin bulunduğu, asemannan bileşiğinin ise fagositozu tetikleyerek bakterisidal aktivite sergilediği bildirilmektedir (Prabhakar ve ark., 2015; Atik ve ark., 2019; Ergün ve ark., 2019).

Dünya popülasyonunda peptik ülser hastalığı oldukça fazladır. Mide asidi ve savunma mukozal bariyer işlevi arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanan (Malfertheiner ve ark., 2009; Atik ve ark., 2019) ve ölüm ile sonuçlanabilen ülser hastalığı tedavisinde de *A. vera* etkisi çalışılmıştır. Dengesizliğin yanında ortaya çıkmasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, ilaçlar, asit hipersekresyon durumu, tümörler, Crohn hastalığı, sigara kullanımı, aşırı alkol kullanımı, duygusal stres ve psikolojik faktörler etkili olmaktadır (Malfertheiner ve ark., 2009; Lee ve ark., 2017; Atik ve ark., 2019).

Helicobacter pylori bakteriler mide epitelini kolonize ederek (Malfertheiner ve ark., 2000, 2009; Atik ve ark., 2019) enfeksiyon, gastrin salınımının ve asit sekresyonunun feed-back mekanizmasını bozar. Bu bozulma sekresyonda azalmaya ve gastrin sekresyonunda artışa sebebiyet vererek (Malfertheiner ve ark., 2009; Atik ve ark., 2019) aşırı asit salgılanmasına yol açar. *H. pylori* mide mukozasında inflamasyona neden olur.

Aloe vera jeli, mide veya duodenal mukozada *H. pylori* büyümesini baskılayabilir. *H. pylori*'nin neden olduğu mide mukozasının enfeksiyonunu ve iltihaplanmasını azaltabilir. *Aloe vera* jeli, ayrıca asit azaltıcı özelliği ile ülser önleyici etkiye sahiptir. Asit azaltıcı özellikler, muhtemelen bu bitkideki lesitin içeriğinden dolayı mevcuttur. Lesitin, karbonhidrat kısımlarını tanıyabilen ve bunlara bağlanabilen bir glikoproteindir (Atik ve ark., 2019).

Aloe vera yaprağının *proteobakteri* cinsi olan *Xanthomonas* türlerine karşı antimikrobiyal etkisi saptanmamıştır (Arunkumar ve Muthuselvam, 2009; Tuncay, 2019).

Antifungal etkileri

Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde klinikte halihazırda kullanılan etkili ilaçlar oldukça azdır ve antimikrobiyal direnç, mantar enfeksiyonlarının tedavisinde büyük bir sıkıntıdır (Ruhnke ve ark., 1994; Ghuman ve ark., 2016). Bu sıkıntılara karşı, bitki özlerinden elde edilen iyi biyoaktivite, mantar enfeksiyonlarının tedavisine yeni yollar

ve çözümler sunar. Bu sebeple, kullanımına alışılan ve tercih edilen yetersiz ve pahalı mantar tedavilerini tercih etmekten kurtarır.

Hypericum aethiopicum (Unşukumbili) türünün *Aloe* türleri ile birlikte *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. aureus* gibi patojenik suşlara karşı gösterdiği etkili aktivite ve test edilen dört mantarın (Tr, *Trichophyton rubrum*; Tm, *Trichophyton mentagrophytes*; Ca, *Candida albicans*; Ct, *Candida tropicalis*) tümü, bu patojenlerin neden olduğu deri hastalıklarına karşı kullanımları hakkında önemli bilgiler sağlayabilmektedir (Ghuman ve ark., 2016).

Aloe vera ile yapılan birçok çalışmada, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* ve bitkilere yerleşen *Botrytis cinerea*, *Rhizopus stolonifer* ve *Penicillium digitatum* gibi mantarlarına karşı antifungal etkinin varlığı saptanmıştır (Boudreau ve Beland, 2006; Arunkumar ve Muthuselvam, 2009; Zapata ve ark., 2013; Tuncay, 2019). *Aloe vera*'nın antifungal etkileri aloin içeriğinin varlığına ve dozuna bağlı olarak değişebilmektedir (Zapata ve ark., 2013; Tuncay, 2019).

Antiviral etkileri

Aloe vera içeriğindeki asemannan glikoproteinlerin enzimler ile bağlanmasını ve glikolizasyonunu engelleyerek virüslerin konak hücre yüzeyine tutunmasına, bağlanmasına ve penetre olmasına izin vermez (Boudreau ve Beland, 2006). *Aloe vera* içeriğindeki asemannan bu şekilde antiviral etki gösterirken, aloe-emodin ise Varicella zoster virüsü (VSV), HSV (herpes simplex virüsü) enfeksiyonunu, İnfluenza virüsü ve Pseudorabies virüsünü baskıladığı ve böylece antiviral etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca saponin bileşenin de antiviral etkinliği olduğu söylenmiştir (Boudreau ve Beland, 2006; Baruah ve ark., 2016; Tuncay, 2019).

Herpes zoster ve herpes simplex virüslerinin oluşturduğu lezyonlarda kullanılan Indomethacin ve Prednisolone antienflamatuvar ilaçları gibi *Aloe vera*'nın da etkili olduğu ve toksik etki meydana getirmediği saptanmıştır (Taheri ve ark., 2011; Sujatha ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019). Bir oral mukoza hastalığı olan minör rekürrent aftöz stomatite *A. vera* içeren jel uygulanarak antienflamatuvar etki ile kızarıklık, eksüdasyon ülser boyutu ve ülserle bağlantılı ağrıları hafiflettiği saptanmıştır (Mansour ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019).

Aloe vera içeriğinde bulunan asemannan'ın virüsle indüklenen hücre füzyonunu inhibe ettiği, virüs yükünü azalttığı ve akut enfekte hücrelerden serbest virüs üretimini ve salımını baskıladığı gösterilmiştir (Kahlon ve ark., 1991). Asemannan retroviral enfeksiyonları tedavisinde yer almıştır ve HIV virüsü ile mücadeledeki etkileri bildirilmektedir (Montaner ve ark., 1996; Reynolds., 2004).

Aloe vera'nın güvercinlerde bulunan paramiksovirus tip 1 enfeksiyonu üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada hem *Aloe vera* özlerinin güvercinlerde paramiksovirus tip 1 çoğalmasını engellediğini bildirilmiştir. 300 mg/kg *Aloe vera* dozu, en yüksek inhibitör aktivite ile karakterize edilmiştir. Bu bulgulara göre *Aloe vera* güvercinlerdeki viral hastalıkların tedavisini desteklenmiştir (Dziewulska ve ark., 2018).

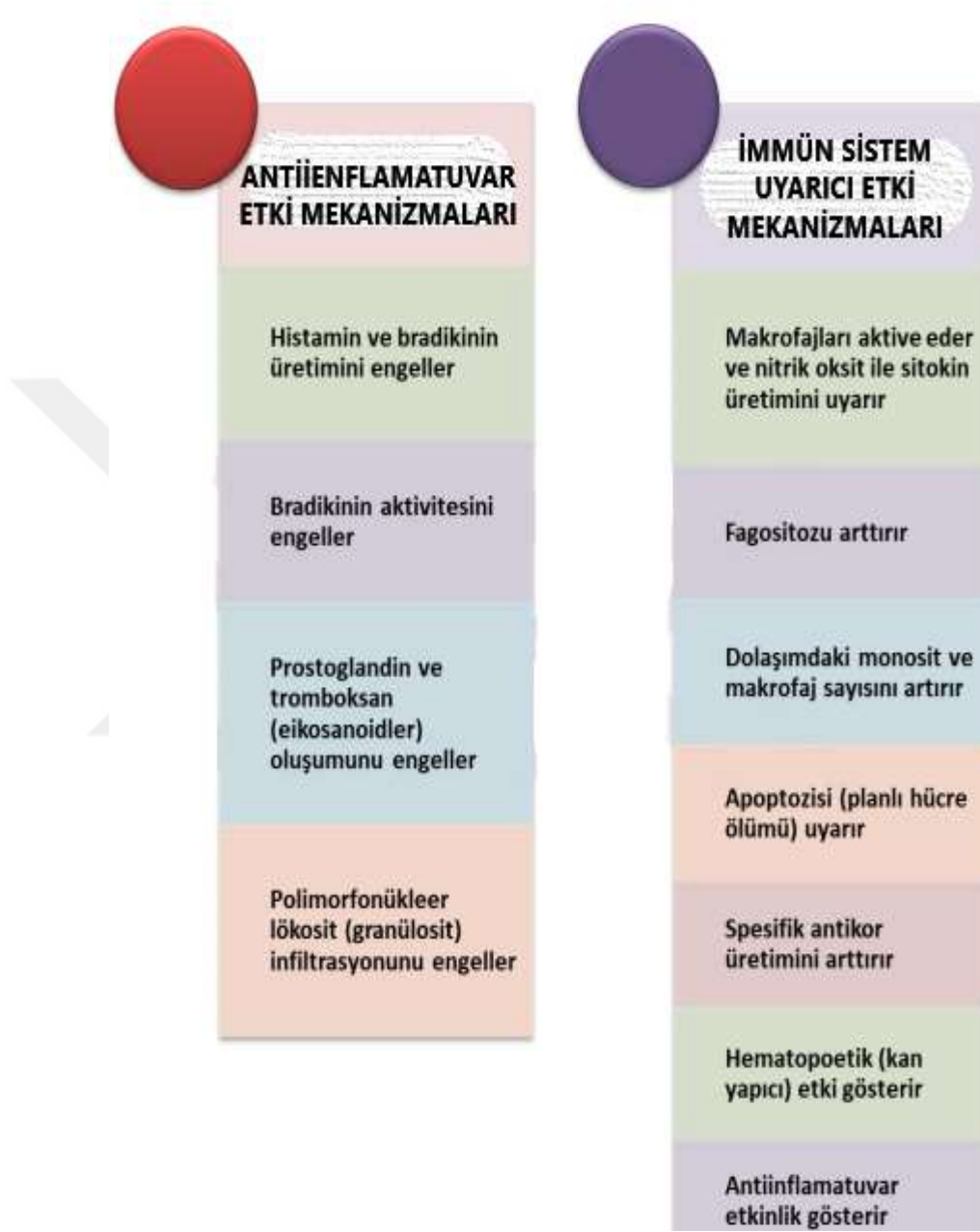
2.2.6.2. Antienflamatuvar ve immün sistem uyarıcı etkileri

Canlılarda sistemsel ya da hücresel boyutlarda mikroorganizmalar, fiziksel engeller ve kimyasal etkenler ile oluşan kesik, yanık, yangısal, iltihaplanma gibi travmalara enflamatuvar, bu travmalara karşı humoral ve hücreler yanıt oluşumuna antienflamatuvar denmektedir.

Sitokinler hücre yüzeylerinde bulunma ve hücrelerin tanınmasında, iletişimde, korunmasında ve savunmasında görev alan protein yapıli bileşenlerdir. Sitokinler yabancı madde ile mücadelede bağışıklık sisteminin uyarucusıdır. Mikroorganizmalara ve virüslere karşı doğal imminüteye yardımcı sitokinler (IFN (interferonlar), tümör nekroz faktörü (TNF), imterlökin (IL) 1 ve 6, kemokinler), Lenfositleri aktive ederek ve farklılaştırarak antijenleri tanımada yardımcı sitokinler (IL 2-4, TGF- β), enflamasyonları düzenleyen sitokinler (IL5-10-12, IFN γ) ve immün sistem elemanlarının farklılaşmasını sağlayan sitokinler olmak üzere 4 grupta incelenmiştir.

Aloe vera'da bulunan asemannan gibi karbonhidratlar, β -sitosterol, kolesterol, kampesterol gibi lipitler ve lektin, salisilik asit, giberellin, aloin, aloeresin A, aloeresin B, aloeresin D, aloeresin E gibi bazı antrakınon ve kromonlar gibi fenolik bileşenler antienflamatuvar etkiye sahiptir (Capasso ve ark., 1998; Mascolo ve ark., 2004; Tizard ve Ramamoorthy, 2004; Baruah ve ark., 2016; Çandöken, 2016; Heng ve ark., 2018; Lee ve ark., 2019; Tuncay, 2019).

Aloe vera jelinin özellikle taze formu oldukça kuvvetli bir antiinflatuvardır (Mascolo ve ark., 2004; Tizard ve Ramamoorthy, 2004; Tuncay, 2019).



Şekil 2.8. *Aloe vera* antiinflatuvar ve immün sistem uyarıcı etkileri ve Mekanizmaları

Aloe vera sitokin seviyelerini düşürdüğü için antiinflatuvar açıdan etkilidir (Asadi-Shahmirzadi ve ark., 2012; Akgün, 2017). Büyük mannan moleküllerinin IL-1 (interlökin-1), interferon ve TNF (tümör nekroz faktörü) (Marshall ve Druck, 1993; Kawasaki, 1999) sentezini artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, *Aloe spp.*, önemli aktiviteye sahip güçlü bir immünostimulandır. Makrofaların geciktirme aktivitesiyle

birlikte önemli toksisiteye sahip olmaması, *Aloe* spp.'yi bulaşıcı hastalıkta bir immünostimülan ve bir antitümör ajan olarak daha ileri araştırmalar için birincil aday yapar (Winters ve ark., 1981; Bomford ve Moreno, 1977; Harris ve ark., 1991; Reynolds, 2004).

Saflaştırılmış glukomannanlar diğer *Aloe* tür bileşenlerinden ayrıldıklarında etkileyici antienflamatuvar aktivite göstermiştir (Davis ve ark., 1991). Bu kavram, mannaların uygulanmasının sıçanlarda artritlik alevlenmeleri önlediği araştırmalarla desteklenmiştir (Moreland, 1999). Aynı zamanda mannoz, nötrofiller tarafından serbest radikal üretimini engelleyerek doku hasarını sınırlar (Rest ve ark., 1988). Bu önemlidir çünkü nötrofil enflamasyonun ayırt edici hücresi ve varlığı enflamatuvar yanıt için çok önemlidir (Kuby, 1997). Dahası, polimannoz, nötrofillerin kan akışından dışarı göçünde ilk aşamayı inhibe edebilir ve hücre yüzeyi karbonhidrat reseptör etkileşimlerinin varlığı yoluyla belirli patojenlerin temizlenmesine yardımcı olabilir (Lefkowitz ve ark., 1999; Reynolds, 2004).

Doku hasarı anında, eikosanoid kaskadı (Prostaglandin, tromboksan ve lökotrien hormonları) trombositler tarafından başlatılır ve progresif doku kaybının birincil aracı, güçlü vazokonstriktör, tromboksan A₂'dir (Rosenburg ve Gallin, 1999) ve özellikle doku hasarı ve iltihaplanma sırasında önemlidir. *Aloe* spp. bir tromboksan A₂ sentetaz inhibitörü olarak hareket eder, üretimini engeller ve PGE₂ (Prostaglandin E₂) ile PGF_{2A} (Prostaglandin F_{2alpha}) arasında bir denge sağlar (Heggors ve Robson, 1989). *Aloe vera* jelin antitromboksan özelliklerinin arterleri genişlettiği ve yerel kan akışını artırdığı gösterilmiştir (Davis ve ark., 1986; Robson ve ark., 1979, 1980; Reynolds, 2004).

Aloe vera jel, iltihaptan sorumlu vazoaktif maddeleri bloke edebilir, küçük kan damarlarını daraltabilir, polimorfonöklar lökosit (PMN) infiltrasyonunu bloke edebilir, oksijensiz radikallerin üretimini inhibe edebilir ve hasarlı dokuya artan kan beslemesine izin veren kılcal damarları genişletebilir (Davis ve ark., 1987; DelBeccaro ve ark., 1978; Heggors ve ark., 1985). Bu özellikler, *Aloe vera*'ya kısmen bile olsa hasar görmüş dokudaki ilerleyici doku nekrozunu tersine çevirme yeteneği vermiştir (Zawacki, 1974). Gibberellinler ve oksinler olarak adlandırılan bitki hormonları ve salisilatlar olarak bilinen aspirin ile ilgili maddeler grubu, bu tepkinin aracıları gibi görünmektedir (Davis ve ark., 1991).

Ek olarak, *Aloe vera* içinde, emolin, barbaloin ve emodin gibi organik bileşikler vardır (Van ve ark., 1988). Bu bileşiklerin antitromboksan etkisi, enzimatik substrat rekabetinden kaynaklanıyor olabilir. *Aloe vera* jel, stereokimyasal yollarla tromboksan üretiminin rekabetçi inhibisyonuna izin veren bol miktarda yağ asidi içerirken, aynı zamanda kalan araşidonik kaskadın başlatılması için trigliseritler ve kolesterol gibi gerekli besin öncülerini sağlar (t'Hart ve ark., 1988). Bu, hücresel bütünlüğü ve normal doku olgunlaşmasını sürdürmek için hücreye önemli bileşenler sağlarken, enflamatuvar araçların inhibisyonuna izin verir (Brasher ve ark., 1969; Fujita ve ark., 1978).

Aloe vera yaprağı jellerinin akut inflamasyonun şiddetini azaltma yeteneği bazı hayvan modelinde değerlendirilmiştir (Saito ve ark., 1982; Davis ve ark., 1989; Davis ve Maro, 1989; Davis ve ark., 1994a; Davis ve ark., 1994b; Adler ve ark., 1995; Vazquez ve ark., 1996). Örneğin Adler, kaolin, karajenan albümin, dekstran ve jelatin ile indüklenen deneysel sıçanın arka pençesindeki iltihaplanmayı inceledi (Adler ve ark., 1995). Test edilen çeşitli tahriş edicilerden *A. vera*, özellikle jelatinin ve kaolinin neden olduğu ödemlere karşı aktif bulunurken bunun tersine, dekstranın neden olduğu ödemlere karşı test edildiğinde minimum aktiviteye sahiptir. Bir fare organındaki kroton yağının neden olduğu şişme, bir *Aloe vera* jeli uygulaması ile azaltılmıştır. Ek olarak, farelere oral yoldan yahut enjeksiyon yoluyla uygulanan çözünür asemannan bakımından zengin özütler de bu şişmeyi azaltmıştır (Bowden, 1995). Başka bir modelde, bir bakteriyel endotoksin solüsyonunun solunmasıyla fare akciğerlerinde indüklenen akut pnömoni, bir *Aloe vera* karbonhidrat solüsyonunun sistemik uygulamasıyla önemli ölçüde azaltılmıştır (Bowden, 1995). Her iki durumda da iltihaplanmadaki azalma, nötrofiller tarafından doku infiltrasyonundaki önemli bir azalma ile ilişkilidir. Genel olarak, antrakinin içermeyen *Aloe vera*, antrakininolu *Aloe vera*'dan daha etkilidir. Bu antiinflamatuvar aktivitenin bir kısmı bradikininazların aktivitelerinden kaynaklanmaktadır (Fujita ve ark., 1976; Yagi ve ark., 1987).

Ultraviyole B radyasyonu (UVB) ışınlanması ciltteki bağışıklık hücrelerinin sayısını azaltır (Toews ve ark., 1980; Lynch ve ark., 1981). Cildin üç katmanının en dışında bulunan epidermiste bu bağışıklık hücreleri iki tiptedir. Tiplerden biri, antijeni bağışıklık tepkisini tetikleyebileceği bir forma dönüştüren Langerhans hücreleridir.

İkinci tip, dendritik timustan türetilmiş lenfositir. Deri dendritik T hücresi, işlenmiş antijeni tanır ve bağışıklık tepkisini düzenler. Düşük dozlarda UV (ultraviyole) radyasyonu (güneş yanığına neden olan dozun yaklaşık yarısı) bu epidermal Langerhans hücrelerine ve epidermal dendritik T hücrelerine zarar verir (Reynolds, 2004).

Strickland ve arkadaşları tarafından dört gün boyunca günde 400 J/m² kadar düşük bir dozda uygulanmıştır ve UVB radyasyonu cildin epidermisinde Langerhans hücrelerinin ~%80'inde yok olmasına neden olmuştur. Morfolojik olarak, antijen işleyen Langerhans hücreleri, spesifik belirteçlerin soluk boyanması ve köreltilmiş dendritik süreçlerle hasar görmüştür. UV ışınlanması, epidermal dendritik T hücrelerini neredeyse benzer ölçüde azaltmıştır. ARF prosedürlerine göre hazırlanan *Aloe vera* jeli özütlerinin, farelerde T hücresi aracılı bağışıklık yanıtlarının UV ile indüklenen bağışıklığı bastırmasını önlediğini bildirmişlerdir (Strickland ve ark., 1994). *Aloe vera* tedavisi, UV radyasyonundan sonra gözlenen Langerhans hücrelerinin ve dendritik T hücrelerinin sayısını ikiye katlamıştır. Deride kalan Langerhans hücreleri normale daha yakın bir morfolojiye sahiptir. Dendritik epitel T hücreleri için eşdeğer bir morfolojik koruma derecesi gözlemlenmemiştir (Reynolds, 2004).

Aloe vera antienflamatuvar özelliğine sahip olması nedeniyle ağız yıkama ajanı şeklinde de kullanılabilir (Kumar ve ark., 2013; Ergün ve ark., 2019). Diş hekimliği uygulamalarındaki antienflamatuvar ve antimikrobiyal faydaları *A. vera* jeli içeren gargaraların diş eti iltihabının aza indirgenmesinde (Vangipuram ve ark., 2016), yumuşak dokulardaki ödemi ve diş etlerinde meydana gelen kanamaları azaltmasında (Abdulwahhab ve Jassim, 2018), gingival iltihaplanmaların iyileşmesinde, gingival kanamanın engellenmesinde (Grosso ve ark., 2008; Moghaddam ve ark., 2017), plak birikiminin negatif yönde arttırmada başarılı olduğu belirlenmiştir (Kermanshah ve ark., 2014; Vangipuram ve ark., 2016; Cruz ve ark., 2017). *A. vera*'nın antiseptik aktivitesi ile çürüklerin temizlenmesinden sonra yeniden çürük oluşumunda kuvvetli bir önleyici olabileceği düşünülüyor (Prabhakar ve ark., 2015; Ergün ve ark., 2019).

2.2.6.3. Antioksidan etkileri

Çevresel etkenler, beslenme, sistem mekanizmalarında oluşan aksaklıklar ve genetik temelli oluşan ortaklaşmamış elektron içeren serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinden (ROT) oluşan hücre hasarlarını, oksidasyonu engelleyen ve serbest radikallerin eksikliğini tamamlayan bileşiklere ve enzim sistemine “antioksidan” denmektedir. Antioksidanlar ve serbest radikaller arasında tahterevalliyi andıran bir denge mevcuttur (Koca ve ark., 2003). Ve bu dengenin serbest radikaller yönünde bozulması sonucu oksidatif stres ortaya çıkar (Baruah ve ark., 2016). Oksidatif stres sonucunda DNA hasarı, lipit peroksidasyonu ve aminoasit yapısındaki bozulması sonucunda enzim, hormon yapılarında bozulmalar ayrıca da çeşitli hastalıklar meydana gelmektedir (Ozsoy ve ark., 2009; Çandöken, 2016; Tuncay, 2019).

2.2.6.4. Anjiyogenik etkileri

Anjiyogenez, mevcut olan damarlardan yeni damarlar oluşmasına ve gelişmesi olayıdır. Sağlıklı dokularda olması beklenen büyüme, gelişim, yara iyileşmesi ve dokulardaki beslenmede gerekli olan bir mekanizmadır. Ancak anjiyogenezi düzenleyen faktörlerdeki aksaklık, aşırı uyarılması ya da engellenmesi nedeniyle anjiyogenez negatif bir etki göstermeye başlayabilir. Patolojik etkisi ile kanser, ve enflamasyon hastalıkları görülebilmektedir. Ayrıca yaralarda ve travmalı dokularda geç iyileşme ya da iyileşmeme de görülmektedir.

İskemi durumunu iyileştirmesi, inflamasyon faktörlerinde azalma sağladığı, immünoestimulan etkisi ve kanser oluşumunda önemli yer tutan anjiyogenik etkisiyle *Aloe vera* kanser çalışmalarında da umut vericidir.

2.2.6.5. Yara iyileşmesi

Aloe vera bitkisi eskilerden günümüze kadar yara iyileşmesine yardımcı olmak için kullanılmaktadır (Robson ve ark., 1982; Shelton, 1991; Abdullah ve ark., 2003).

Aloe vera yaprak kabuğu ve jelinin çalışıldığı bir çalışmada, jelin yaprak kabuğundan daha etkili bir yara iyileştirici olduğu bildirilmiştir (Fox ve ark., 2017; Tuncay, 2019).

Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre, *Aloe vera* jeli doğrudan yara iyileşmesini destekler. Hem kollajeni hem de proteojik artışı yükselten *Aloe vera*, makrofajların ve fibroblastların aktivitesinin uyarılması ile doku onarımını teşvik ederek sentez yapabilir (WHO, 1999; Boudreau ve Beland, 2006; Karayıldız ve ark., 2010)

Aloe vera jelden elde edilen özütlerin, yaralı dokuya kan akışını artırmak için dokuya nüfuz etme, doku uyuşturma, bakteri, mantar ve viral büyümeyi engelleme ve kılcal damarları genişletme gibi yararlı heterojen özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Robson ve ark., 1982; Grindlay ve Reynolds, 1986; Shelton, 1991; Hegggers ve ark., 1993, 1995, 1996; Visuthikosol ve ark., 1995; Somboonwong ve ark., 2000; Abdullah ve ark., 2003; Reynolds, 2004). Yara iyileşmesi sırasında büyüme, düzenleme, üreme, savunma, rejenerasyon ve onarım için optimum beslenme gereklidir.

Aloe vera'nın yapraklarını kesip içerisinde elde edilen jel, eski toplumlardan bugüne kadar yara ve yanıklarda, sudan daha hızlı emilmesi, daha fazla nemlendirici işlevselliği ile kozmetik alanlarda ve farklı toplumlarda mumyalamada tercih edilmiştir (Sung, 2006; Manvitha ve Bidya, 2014; Mehta, 2017; Tunçay, 2019).

Jel içeriğinde bulunan sterollere kampesterol, β -sitosterol ve lupeol dâhildir. Bu bileşiklerin, yara iyileştirme ve iltihap önleyici özellikleri olduğuna inanılmaktadır (Davis ve ark., 1988; Reynolds, 2004). Ayrıca eikozanoidler ve terpenler, yaralardaki inflamasyonun azalmasıyla bağlantılı olarak aktiftir (Davis ve ark., 1989).

Bitki hormonları olarak bilinen gibberellin ve oksin, inflamasyonu bastırır. Antikor üretimini stimüle eder ve doz-yanıt oluşturarak yara iyileşmesini destekler (Davis ve Maro, 1989).

Lignin, iyileşme sürecine yardımcı olmak ve dermisi beslemek için cildin derinliklerine diğer aktif bileşenleri taşımak gibi özelliklere sahip *Aloe vera* içeriğinde var olan inert bir maddedir (Atherton, 1998).

Aloe vera hücre duvarlarında bulunan pektin (Ni ve ark., 1999), belirli memeli büyüme faktörlerini bağlama ve stabilize etme yeteneği gibi olağan dışı biyolojik özelliklere sahiptir. Ham haliyle *A. vera* asemannadaki işlevselliği ile yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Tizard ve ark., 1994).

Çalışmanın bir tanesinde diş işlemleri yapıldıktan sonra, iyileşme soketine *A. vera* jeli uygulanmış ve tedaviyi olumlu anlamda geliştirmek için güvenli ve doku dostu olduğu sonucuna varılmıştır (Nimma ve ark., 2017; Ergün ve ark., 2019).

2.2.6.6. Laksatif Etkileri

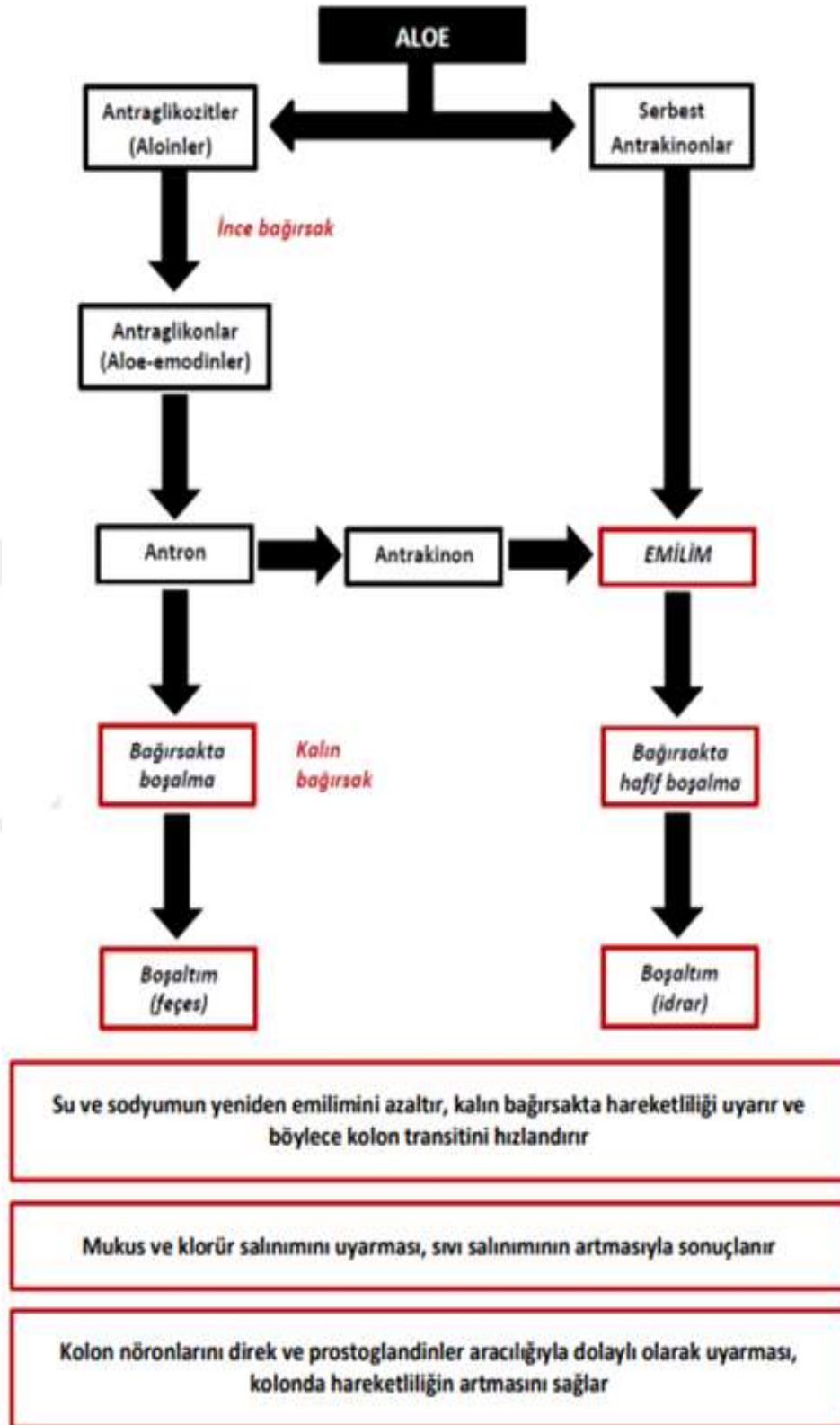
Laksatif maddeler vücuda oral yoldan veya rektumdan alınabilen, bağırsak hareketlerini arttırarak dışkılamayı arttıran maddelerdir. Laksatif maddeler bağırsaklardaki su hacmini değiştirerek bağırsaktan emilmezler ve suyu tutarak osmotik basıncı arttırır, bağırsak hareketlerini arttırır ve dışkının yumuşamasını sağlayarak kolay dışkılamaya yardımcı olurlar. *Aloe vera* türlerinin yaptığı laksatif etki ise bağırsak hareketlerini stimüle eder ve bu da sinirlere etki ederek bağırsak hareketlerini arttır (Şekil 2.9).

Diyare dışkılamamanın sulu ve kolay halde olmasıdır. Diyare, kalın bağırsağın su miktarının fazlalığı ile peristaltik hareketlerdeki düzene bağlıdır. *A. vera* içeriğindeki antrakinonlar bağırsaklarda mukus salgılanmasını uyarır, suyun tutulmasını ve peristaltik hareketlerin fazlaşmasını sağlayarak etkisini gösterir (Boudreau ve Beland, 2006; Sahu ve ark., 2013).

Aloe vera içeriğindeki antron, antrakinon, aloin A ve B sayesinde laksatif etki gösterirler ancak yapılan çalışmalara göre kişilere ve canlı türlerine göre etkisi ve dozajı değişmektedir (Ishii ve ark., 1993; Tuncay,2019).

Aloe vera sindirim sisteminin olağan seyirde çalışmasında önemli rolü olan antienflamatuvar etkili yağ asidi bulundurmaktadır (Kumar ve Bhowmik, 2010; Kılıç ve ark., 2020). Bu nedenle *Aloe vera*'nın probiyotik veya fonksiyonel süt ve süt ürünleri üretiminde kullanıldığı görülmektedir.

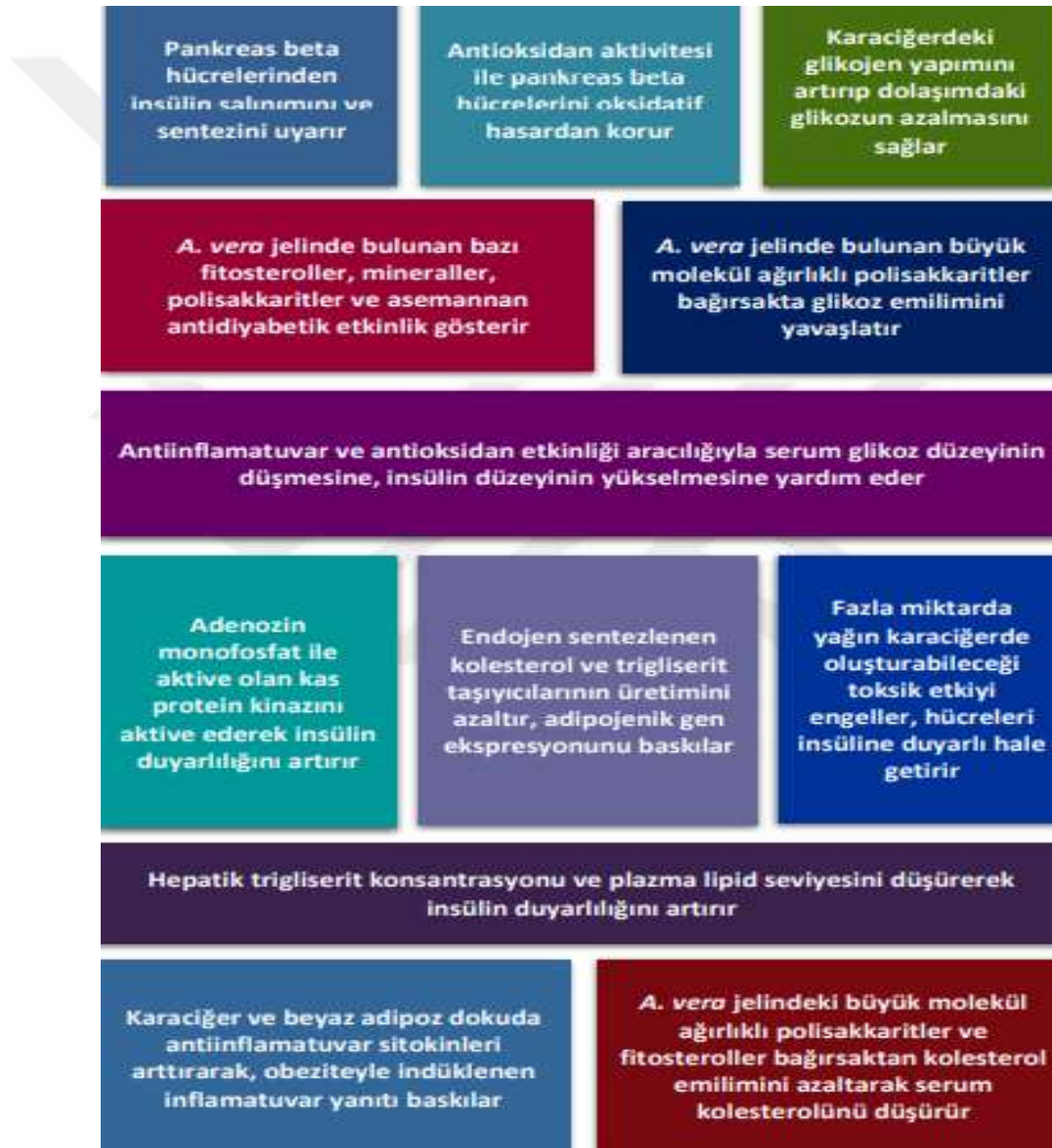
Çeşitli çalışmalarda, *Aloe vera* probiyotik içerikli yoğurtlara ilave edildiğinde 4°C'de 28 günlük depolama süresinin %100 arttığını, probiyotik mikroorganizmalardan *Lactobacillus* türleri sayısında artış olduğunu, *Bifidobacterium* türlerinde sayıca azalma olduğunu ve pH değerlerini düşürdüğünü bildirmişlerdir (Panesar ve Shinde, 2012; Karami, 2018; Kılıç ve ark., 2020).



Şekil 2.9. *Aloe vera* laksatif etkisi mekanizması (Tuncay, 2019)

2.2.6.7. Antidiyabetik etki

Diabetes mellitus (DM) organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren dünya çapındaki en yüksek kronik metabolizma hastalığıdır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde diabetes mellitus gelişme riski artmıştır (Arslan ve ark., 2009; Atik ve ark., 2019). DM tip 1 ve tip-2 olmak üzere iki tip diabetes mellitus vardır. DM tip-2’de vücut, üretilen insülini hücreye glikoz almak için kullanamadığında ortaya çıkar (Maori ve ark., 2012; Zarrintan ve ark., 2015; Atik ve ark., 2019).



Şekil 2.10. *Aloe vera* glikoz ve lipid metabolizma etki mekanizmaları

Aloe vera jeli içeriğindeki mineralleri (bakır, krom, demir, magnezyum, potasyum vb.) insülin salgılanmasını direk yahut dolaylı olarak etkiler ve antidiyabetik etki gösterdiği bilinmektedir (Rajasekaran ve ark., 2005). Karbonhidrat içeriği ile (asemannan ve jelde içeriğindeki polisakkaritler) bağırsakta glikoz emilimini yavaşlatarak antidiyabetik etki sağlar (Heng ve ark., 2018). Ve bağırsaklardaki glikoz, kolesterol seviyelerini azaltır, adopik doku ekspresonunu baskılayarak plazmadaki lipit seviyelerini referans aralığına getirir. Kan şekeri ve insülin seviyelerini azaltarak, insüline duyarlı hale getirerek (Kim ve ark., 2009) diyabetli deneklerde kan glikozu ve lipidlerinin miktarını düşürdüğünü (Zhang ve ark., 2016) saptayan çalışmalar mevcuttur (Tuncay, 2019) (Şekil 2.10.).

2.2.7. *Aloe vera* ve kanser

Kanser, yüzyılımızın en zor ve amansız, tedavisi araştırılan ve kesin çözüme kavuşturulmaya çalışılan hastalıklarından olmakla birlikte, çeşitliliği ile de oldukça karmaşıktır. Bitki âleminde faydalanarak kanser tedavisinde kullanılmak üzere sitotoksik ve antikanser ajanlar oluşturmak önemli yere sahiptir ve araştırılmaya değerdir.

Bitki materyallerinin ve özünün yan etkileri, biyoaktivite değerleri, kullanımı ve farmakolojik fonksiyonlarının değerlendirilmesi tıbbi açıdan oldukça önemlidir. Sitotoksiste, bitki özlerinin potansiyel toksik veya mutajenik etkilerine daha fazla ışık tuttuğu için oldukça önemlidir. Toksikite ve sitotoksitenin değerlendirilmesi (Van Dyk ve ark., 2009) ekstrelerin konsantrasyonuna, maruz kalma süresine ve fizyolojik parametrelerine bağlıdır (Meyer ve ark., 1982; Ghuman ve ark., 2016).

Aloe vera jel içeriğinin bağıışıklık potansiyeli, antimutajenik, antiproliferatif, tümör hücrelerinin apoptozunu indükleyen ve antimetastaz etkisi olduğu savunulmuştur (Hussain ve ark., 2015; Atik ve ark., 2019).

1981'den bu yana *A. vera* ile çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (Winters ve ark., 1981; Gribel ve Pashinski, 1986; Tsuda ve ark., 1993; Saito, 1993; Corsi ve ark., 1998).

Aloe vera jeli ile C vitamini kombinasyonu ratlara besin olarak verilmiş, karaciğer karsinomu üzerindeki etkisine bakılmıştır. Bu kombinasyonun tümör gelişimini ve yayılmasını engellediğini literatürde yer almaktadır (Boudreau ve Beland, 2006).

Kanser hücrelerindeki araştırmalarda, sağlıklı hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümünde, hücre yüzey glikoproteinleri yapısı ve oligosakkarit yapısı farklılaşabilmektedir (Diani, 2010). Kanserleşmiş hücrelerin, hücre yüzeyindeki spesifik yapılı glikoproteinlere tutunarak çeşitli maddeler ile vücudun bağışıklık sistemlerince daha basit algılanıp, daha basit savunma yapacağı düşünülmüştür (Bovin ve Gabius, 1995).

2.2.8. *Aloe vera*'nın kullanımı

Aloe vera, gıda endüstrisinde özellikle bitkisel türevli yiyecek ve içeceklerin üretiminde sağlıklı bir kullanım materyalidir. *A. vera* jelinin tedavi edici etkileri ve antimikrobiyal etkileri, aroma katkısı ve içeriği koruyucu etkisiyle; şekerli gıdalarda, içeceklerde tercih edilmektedir (Eshun ve He, 2004; Boudreau ve Beland, 2006). Ek olarak jel, çeşitli tüketilen koruyucu film ve kaplamalarda da raf ömrünü uzatmak ve kaliteli hale getirmek amacıyla tercih edilmektedir (Eshun ve He, 2004; Valverde ve ark., 2005; Serrano ve ark., 2006; Kılıç ve ark., 2020). Gıda sektöründe kimyasal olmaması, tüketilen gıdanın görünüşünü ve tadını değiştirmemesi nedeniyle *Aloe vera* jeli, kimyasal sentetiklere göre daha koruyucu, sağlıklı ve güvenilirdir (Serrano ve ark., 2006; Kılıç ve ark., 2020).

Aloe vera yaprağından, özünden çeşitli çaylar, yoğurtlar, çeşitli sütlü tatlılar, meyve suları ve et türevli gıda malzemeleri tüketime sunulmuştur (Kılıç ve ark., 2020).

Aloe vera jeli ile kaplanan çiğ etlerin raf ömrünün uzanmasına, mikrobiyolojik dengesi bozulmadan ve lipid oksidasyonuna neden olmadan normal dolap ısısında 42 güne kadar saklanabileceği Jairath ve arkadaşları tarafından (2015) ve birçok çalışmada (Bishnoi ve Ahlawat, 2015; Soltanizadeh ve Ghiasi-Esfahani, 2015; Rajkumar ve ark., 2016) bildirilmiştir. Ve bu uzun süre içerisinde ürünlerin bozulmamasının nedenini *Aloe vera*'nın antioksidan, antimikrobiyal ve antiviral özelliğine bağlamışlardır (Kılıç ve ark., 2020).

Sebze, meyve ve yeşillik türevlerinde raf ömrünü uzatmak ve besin değerini korumak amacıyla film ve kaplama yapılmaktadır. Çeşitli zararlı kimyasalların aksine, doğal ve maliyetsiz olan *Aloe vera* jeli hammaddeli yenilebilir film ve kaplamalar tercih edildiği bildirilmiştir (Valverde ve ark., 2005; Serrano ve ark., 2006). *A. vera*'lı yenilebilir film kaplamalarının mikroorganizma sayısını azalttığı, toplam fenolik bileşiklerin ve askorbik asit bileşiklerin zamanla azalmasını engellediği ve oksidasyonu geciktirdiği gösterilmiştir (Serrano ve ark., 2006; Hassanpour, 2015; Kılıç ve ark., 2020).

İlaç sanayide, merhem ve jel solüsyonlarında, tablet ve kapsül şeklindeki ilaç tedavilerinde kullanılmaktadır. *Aloe vera*'nın en etkili kullanımı kozmetik ve kâğıt endüstrilerindedir. *Aloe vera* jeli antikarsinojenik, antienflamatuvar, antimikrobiyal ve antidiyabetik etkileri ve ciltteki işlevsellikleri nedeniyle tercih edilmektedir (Hu ve ark., 2003; Valverde ve ark., 2005; Kılıç ve ark., 2020). Jelin en önemli ürünleri ise kremler, sabunlar, güzellik losyonları, merhemler, spreyleyler, şampuanlar ve yüz temizleyici (Eshun ve He, 2004) şeklindedir (Akev ve ark., 2015).

2.3. *Cocos nucifera* L. (Hindistan Cevizi)

Areceaceae ailesine ait olan Hindistan cevizi (*Cocos nucifera*), tropik bölge meyvesidir (Resim 2.6.). Savunma ve bağırsak sistemini destekleyici, güçlendirici etkisi vardır ve çok besleyicidir.



Resim 2.6. Hindistan cevizi (*Cocos nucifera*) ve ağacı

2.3.1. *Cocos nucifera*'nın tarihi ve yeri

Cocos nucifera tropikal bir bölge ürünüdür. *Cocos nucifera*'nın yaygın olma nedeni tarımda ve sanayide geniş uygulamaya sahip olmasına dayanmaktadır (Xiao ve ark., 2017).

Güney ve Güneydoğu Asya, Hint okyanusu, Hindistan'ın alt alanlarını kapsayan Sri Lanka bölgelerinin eski tarihine ve Hindistan'ın en eski destanı olan Ramayana'ya göre tarihi milattan önce 1. yüzyıldan önceye kadar dayanmaktadır (Blench ve Spriggs, 1998).

En eski tanım, Cosmas Indicopleustes tarafından 545 civarında yazılan ve "Hindistan'ın büyük cevizi" olarak anılan Topographia Christiana adlı eserinde yer

almaktadır (Rosengarten, 2004). *Cocos nucifera*'dan başka erken bahsedilen ise, beşinci yolculuğu sırasında bir Hindistan cevizi alıp satan Denizci Sinbad'dır "Bin Gece" adlı eserinde yer vermiştir.

Cocos nucifera hurması kumlu topraklarda büyür ve tuz oranı yüksek topraklara karşı oldukça toleranslıdır. Bol güneş ışığı ve düzenli yağış alan bölgeleri tercih eder (Chan ve Elevitch, 2006).

Ayrıca optimum büyüme için en az %70-80 neme ihtiyaç duyar, bu yüzden düşük nemli bölgelerde nadiren görülürler. *C. nucifera* palmiyeleri, başarılı bir büyüme için sıcak koşullar gerektirir ve soğuk havaya karşı toleranssızdır. Ortalama olarak yazın sıcaklığın 28-37°C arasında olduğu, kış sıcaklıklarının 4-12°C'nin üzerinde olduğu zamanlarda bitki hayatta kalarak bazı mevsimsel değişiklikleri tolere edebilir.

Cocos nucifera Güneybatı ve Batı Pasifik bölgesi (Malay Yarımadası ve Takımadaları, Yeni Gine ve Bismarck Takımadaları dâhil), Orta ve Güney Amerika, Doğu ve Batı Afrika, Güneydoğu Asya (Burma, Endonezya, Malezya, Filipinler, Singapur, Tayland, Vietnam), Hint Yarımadası, Hint Okyanusu (Bangladeş, Güney Hindistan, Sri Lanka ve Andaman adaları, Nicobar) ve Pasifik Adaları dahil olmak üzere 93 tropikal ülkeye dağılmış durumda ve 12 milyon hektarlık alanda yetiştirilmektedir (Harita 2.3.) (Chan ve Elevitch, 2006; Xiao ve ark., 2017). Çin Hainan şehrinde *C. nucifera*, ekonomik ve süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir (Resim 2.7).



Harita 2.3. *Cocos nucifera*'nın yayılımı (Anonim, 2021e)



Resim 2.7. *Cocos nucifera*'nın Hindistan'da yetiştirilme alanı (Anonim, 2008)

2.3.2. *Cocos nucifera*'nın etimolojisi

"Hindistan cevizi" (veya arkaik "coconut") ortak olarak kullanılan terimdir ve botanik olarak kabuklu ve sert olması nedeniyle "nut" ismini alırken, tohum ve sert çekirdekli meyve kısmından oluşmaktadır.

Cocos nucifera adı, Hindistan cevizi kabuğundaki yüz özelliklerine benzeyen üç girintiden sonra 'kafa' veya 'kafatası' anlamına gelen 16. yüzyılda Portekizcede "coco" kelimesinden türemiştir (Resim 2.8.) (Anonim, 2021f).

Görünüşe göre "*Coco* ve Hindistan cevizi" isimlendirmesi, Portekiz ve İspanyol kâşiflerin Pasifik adalıları ile 1521 yılında karşılaşmalarından sonra kullanılmaya başlanmıştır (Figueiredo, 1940). Batıda ise, 1280 yılında Sumatra'da Marco Polo tarafından kullanılan bir isim olan "*nux indica*" olarak adlandırılıyordu ve bu terimi, 'Hint cevizine' çeviren Araplardan aldı (Elzebroek, 2008).

Özel "nucifera" adı ise Latince nux (nut) ve fera kelimelerinden türetilip, "ceviz taşıyan" ya da kabuklu yemiş olarak yaygınlaşmıştır.

Birçok faydası olması ve yetiştirildiği toplumda günlük hayattaki yaygınlığı sebebiyle birçok millet "hayat ağacı" olarak da tanımlamaktadır (Chan ve Elevitch, 2006; DebMandal ve Mandal, 2011).



Resim 2.8. Kafatasına benzeyen *Cocos nucifera* (Anonim, 2017a)

Bilimsel isimleri *Palma cocos miller* ve *Cocos nucifera L.*'dir. Ancak *Palma cocos* kullanımı pek tercih edilmemektedir (Chan ve Elevitch, 2006).

2.3.3. *Cocos nucifera*'nın taksonomisi

Cocos cinsinin tek yaşayan türü olan Hindistan cevizi ağacı (*Cocos nucifera*) palmiye ağacı ailesinin (*Areaceae*) bir üyesidir. Kapalı tohumlu olup monokotan bir bitkidir (Chan ve Elevitch, 2006; NMCE, 2007; DebMandal ve Mandal, 2011).

2.3.4 *Cocos nucifera* ağacının yapısı

Cocos nucifera, boyu 30 metreye kadar ulaşan geniş bir palmiyedir (Resim 2.9.). Yaprak ayası dardır. Tüylü yaprakları 4-6 m uzunluğunda ve gövdede bulunmaz, gövde pürüzsüzdür (Chan ve Elevitch, 2006; Pradeepkumar ve ark., 2008).

Meyve verimi yetiştirildiği topraklara, hava sıcaklığına göre değişen *C. nucifera* ağacı, ortalama yılda 30 meyve verebilmektedir ancak yılda 75'e kadar meyve verebilir (Resim 2.9.) (Grimwood ve Ashman, 1975; Tanalp, 2017).

Maypan *C. nucifera*, Kral *C. nucifera* ve Macapuno *C. nucifera* dâhil olmak üzere birçok farklı çeşit yetiştirilmektedir. Bunlar *C. nucifera* suyunun tadı ve meyvenin renginin yanı sıra diğer genetik faktörlere göre değişmektedir.



Resim 2.9. A: *Cocos nucifera* ağacının boyu (Anonim, 2020), B: *Cocos nucifera* ağacının meyve vermesi. *Cocos nucifera* morfolojik özelliklere ve üreme alışkanlıklarına göre genellikle 2 ana kategoriye ayrılır. “Uzun” ağaç (ekimden 8-10 yıl sonra çiçeklenme) ve “Cüce” ağaç (ekimden 4-6 yıl sonra çiçeklenme) şeklindedir. Cüce olan ağaç daha küçük boydadır ve daha küçük meyve vermesine rağmen daha fazla üretirler. Küçük boyları daha avantajlıdır ve ev bahçeleri, parklar ve yol kenarları için popülerdirler. Bu palme türünün üreme yıllarından önce uzun bir büyüme dönemi vardır ve bu da geleneksel üreme sürecini engeller (Xiao ve ark., 2017; Tanalp, 2017).

2.3.5. *Cocos nucifera*’nın yapısı

Cocos nucifera sert kabuklu bir meyvedir (Anonim, 2014; 2021f). *C. nucifera* oluşumu yapraksız halden meyve haline doğru evrilmektedir. Küçük yumru halinden gittikçe yuvarlak bir yapı olur. Ağaç dalında genel itibari ile yeşildir ve olgunlaştıktan sonra rengi kahverengi olmaya başlar (Resim 2.10).



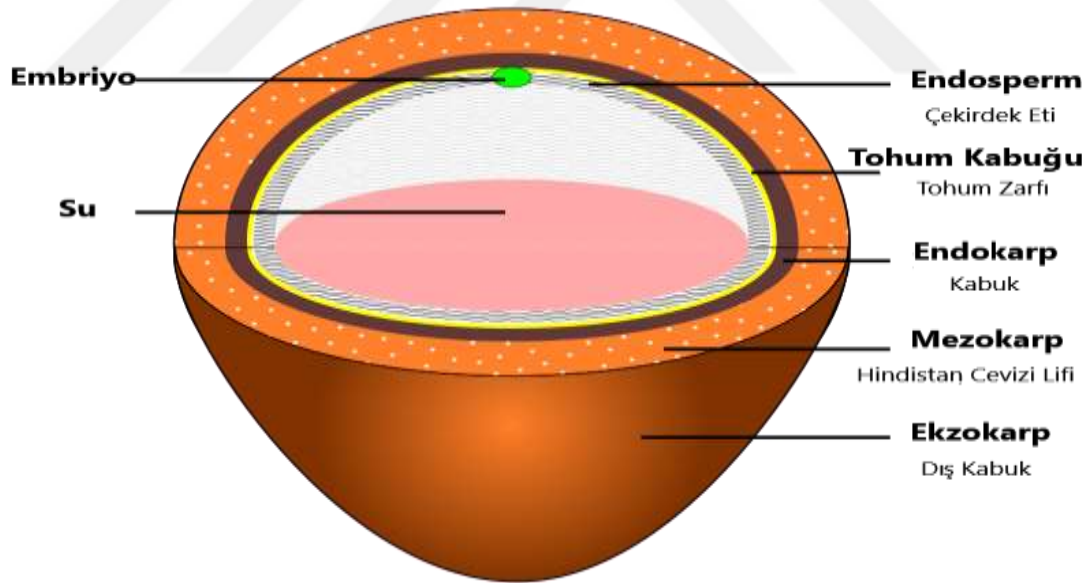
Resim 2.10. *Cocos nucifera* oluşumu

Olgun, sağlıklı bir avuç içindeki yapraklar bir küreyi tanımlar ve büyürken her yöne eşit olarak dağıtılır (Esquenazi ve ark., 2002; Chan ve Elevitch, 2006).

Cocos nucifera kabuğunu oluşturan ekzokarp ve mezokarp dışında üçüncü bir katmanda endokarp (Resim 2.11.).

Oluşumun ilk başlarında *C. nucifera* sıvısı içerisinde nükleer formda bulunan endosperm, bitki büyüdükçe endospermin hücresel katmanları *C. nucifera*'nın duvarları boyunca birikerek yenilebilir ve *C. nucifera* "eti" haline gelir (Duka, 1983).

Üretimi yapılamayan ülkelerde genellikle *C. nucifera*'nın dışında bulunan ve meyveyi saran yeşil ekzokarp (en dış katman) yoktur. Yeşil dış kabuk çıkarıldığı zaman üzerinde üç çimlenme gözeneği (mikro tarzlar) veya "gözleri" vardır. Mezokarp, birçok geleneksel ve ticari kullanıma sahip olan, *C. nucifera* adı verilen bir liften oluşur. Dış kabuk serttir ve kırıldığı zaman içerisinde kahve renkli *C. nucifera* lifleri bulunur ve bu liflerin altında beyaz etli kısım mevcuttur.



Resim 2.11. *Cocos nucifera* katmanları ve yapısı (Anonim, 2011)

Meyve şekilleri, neredeyse küresel olacak şekilde uzatılmış ve olgun halde tam boyutlu bir *C. nucifera* yaklaşık 850- 1400 gram ağırlığındadır (Chan ve Elevitch, 2006).

Uzun boylu ağaç ile cüce ağaç meyveleri arasında yapısal olarak farklar bulunmaktadır. Uzun boylu formlarda iki ayrı türe ayrılmaktadır. İlki, yabani olan küçük uzun kabuklu üçgen şekilli, kalın kabuklu meyvelere sahip olan Hindistan cevizidir. Uzun boyluların sınıflandırılmasında çiçek biyolojisi, meyve yapısı ve meyve olgunlaşma süresi etkilidir. Cüce formlar olgunlaşmamış meyve rengi ile karakterizedirler (Resim 2.12.). Cevizler sarı, kırmızı, yeşil ve turuncu renklidir. Bunlar daha az dayanıklıdır ve daha iyi verim için cazip iklim koşulları ve toprak tipi gerektirir (Chan ve Elevitch, 2006; NMCE, 2007; DebMandal ve Mandal, 2011).



Resim 2.12. *Cocos nucifera* yapıları (Bourdeix ve ark., 2005)

2.3.6. *Cocos nucifera* içeriği

Cocos nucifera protein, yağ, karbonhidrat ve lif açısından oldukça zengindir. Pantotenik asit, piridoksin, riboflavin, niasin, tiamin yanı sıra C, E ve K vitaminlerini de içerir. Mineraller bakımından zengin olan *C. nucifera* ilk olarak sodyum ve potasyum verilirken; demir, kalsiyum, bakır, fosfor, selenyum, çinko, magnezyum, manganez gibi elementleri yapısında bulundurmaktadır. Bunun yanı sıra sağlık açısından yararlı olan diğer birçok besin bileşeni de yapısında yer almaktadır (Öner, 2018).

Amerika Birleşik Devleti Tarım Bakanlığı Tarımsal Araştırma Hizmeti olgun *C. nucifera*'nın etli yenen kısmının 100 gramında bulunan bileşenlerin verilerini hesaplanmış ve kesinleştirilmiştir (USDA, 2019).

2.3.6.1. *Cocos nucifera* suyu

Bir *Cocos nucifera*'nın iç kısmındaki (endokarp bölümünde) berrak, tatlı ve hafif asidik sıvı, "*Cocos nucifera* suyu" olarak anılmaktadır. Bu ferahlatıcı ve doğallığı ile birçok kişi tarafından "mükemmel içecek" olarak kabul edilmektedir. Darbe görmemiş ve yaralanmamış *C.nucifera*'nın suyu sterildir. Herhangi bir olası durumda hazır temiz içme suyu kaynağıdır. Sodyum ve potasyum içeriği onu rehidrasyon için ideal bir içecek yapar. 2. Dünya savaşı sırasında, kan plazmasının bulunmadığı zamanlarda kan kaybı olan hastaların tedavisi için damardan *C. nucifera* suyu kullanılmıştır.

Cocos nucifera yaşlandıkça suyun özellikleri değişir. Çok genç bir *C. nucifera* (endospermin başlamasından yaklaşık 3-5 ay önce), biraz buruk olan tatsız suya sahiptir. Olgun bir *C. nucifera* suyunun tadı biraz tuzludur. *C. nucifera* suyunun en iyi içilebileceği zaman endospermin jölemsi kıvama gelmeye başladığı meyvenin 6-7 aylık zamanlarıdır. Bu aşamada su maksimum tatlılığa ve düşük asitliğe sahiptir. Bu zamanlarda hasatı yapılan *C. nucifera* suyu ekşimeye başlamadan 2-3 gün önce depolanabilir (Chan ve Elevitch, 2006).

Cocos nucifera suyunun 100 mililitresindeki miktarı 19 kilokalori gıda enerjisi sağlar. İçeriğinin %95'i su ve %4'ü karbonhidrattır, protein ve toplam yağ içeriği ise %1'in altındadır ve az miktarda vitamin ve mineralleri içerir.

Cocos nucifera suyu harika doğal bir sudur. 17.4/100 g kalori değeri vardır. *C. nucifera*, 0,64 g ml nikotinic asit B3, 0,52 g/ml pantotenic asit B5, 0,02 g/ml biyotin, <0,01 g/ml riboflavin B2, 0.003 g/ml folik asit, eser miktarda tiamin B1 ve piridoksin B6 vitaminleri içermektedir (Demandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera suyu ayrıca şeker, şeker alkolleri, C vitamin, folik asit, serbest amino asitler, fitohormonlar (oksin, 1, 3 difenilüre, sitokinin), enzimler (asit fosfataz, katalaz, dehidrojenaz, diastaz, peroksidaz, RNA polimerazlar) ve büyüme teşvik edici faktörler içermektedir (Yong ve ark., 2009; DeMandal ve Mandal, 2011). Suyun içeriğindeki şeker dengesi endosperm kısmının ham halden olgun hale gelmesi ile değişiklik göstermektedir.

Potasyum, sodyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor gibi inorganik elektrolitleri bünyesinde bulunmaktadır (Effiong ve ark., 2010; DeMandal ve Mandal, 2011). *C. nucifera* suyu içeriği olan bu elektrolitlerin miktarı, kanda gözlenene benzemektedir (Effiong ve ark., 2010) ve ozmotik basınç oluşturarak, plazma pıhtılaşmasını etkilemez. Yüksek potasyum miktarının kan basıncını düşürerek miyokard enfarktüsünde kalp koruyucu etkilerinin varlığı savunulmuştur (Loki ve Rajamohan, 2003; DeMandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera suyu, mineral fazlalığı durumunda gerçekleşen zehirlenmelerde zehirleri temizleyerek aşırı doz toksisitesine bağlı panzehir etkisi gösterdiği bulunmuştur (Effiong ve ark., 2010; DeMandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera suyu ve özünün içeriğinde bulunan bileşenlerin besleyici özelliklerini ve antioksidan etkisini, şeker hurması (*Borassus flabellifer*) ve şeker kamışı (*Saccharum officinarum L.*) gibi diğer doğal şeker kaynakları ile karşılaştırmak için yapılan araştırmada, bileşen, pH değeri, renk ve tat bakımından farklar bulunmamıştır. Özü diğer şeker türevlerine kıyasla daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip ve daha sağlıklı bir şeker kaynağı olarak belirlenirken, suyu ise C vitamini, sodyum ve potasyum minerali bakımından diğerlerinden daha zengindir (Asghar ve ark., 2020).

Taze ve olgunlaşmamış *C. nucifera* suyunu yumurtalıkları alınmış sıçanlara uygulayan Radenahmad ve arkadaşları, demans riskini azaltmada ve menopoz sonrası kadınlarda yara iyileşmesinde, hormon replasman tedavisinde kullanılabilen fitoöstrojen ve diğer seks hormonu benzeri maddeler içerdiğine inanmaktadır (Radenahmad ve ark., 2006; DeMandal ve Mandal, 2011).

Suyun hepatoprotektif (karaciğere zarar vermesini önleme) etkisi, histopatolojik karaciğer çalışmalarında kanıtlanmıştır (Loki ve Rajamohan, 2003; DeMandal ve Mandal, 2011).



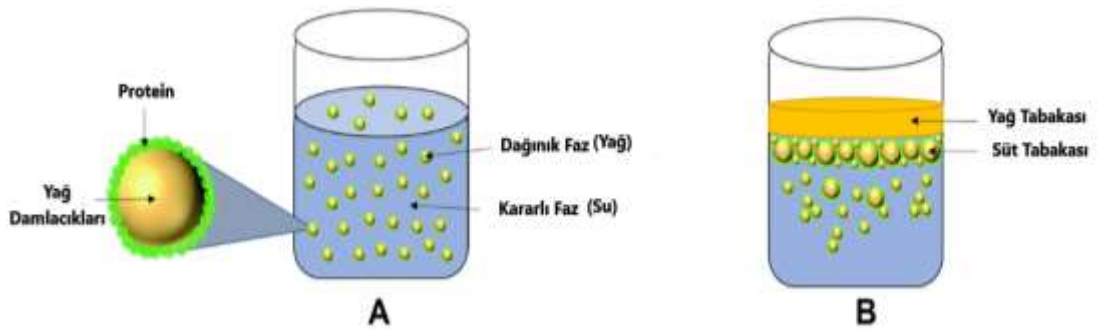
Resim 2.13. *Cocos nucifera* suyu (Anonim, 2012)

2.3.6.2. *Cocos nucifera* sütü

Cocos nucifera sütü, olgun *C. nucifera*'nın rendelenmiş etinden elde edilen opak, süt beyazı bir sıvıdır. *C. nucifera* sütünün *C. nucifera* etinden eldesindeki verimliliği ve kalitesi, eklenen suyun sıcaklığına, su oranına bağlıdır (Patil ve Benjakul, 2018).

Cocos nucifera sütü, dünyanın dört bir yanındaki çeşitli ürünlerin tadı ve lezzetini artırmak için fırınsal gıdalarda, soslar, şekerlemeler, dondurma ve bisküvi endüstrileri dâhil olmak üzere çeşitli endüstriler için güneyde ve dünyanın çeşitli yerlerinde mutfaklarda kullanılan sulu bir çözümdür (DeMandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera sütü, esas olarak lipit karbonhidratları ve proteinleri içeren bir emülsiyondur (Resim 2.14).



Resim 2.14. *C. nucifera* süt oluşumu ve fazları

Aynı zamanda fenolik maddeler de dahil olmak üzere birkaç küçük bileşik içerir (Nadeeshani ve ark., 2015). *C. nucifera* sütünün bazı besin bileşenleri ve antioksidan özellikleri rapor edilmiştir (Nadeeshani ve ark., 2015).

Olgunlaşmış halinden elde edilen ve Güney Asya bölgesinde oldukça sık tüketilen doymuş yağ deposu olan *C. nucifera* sütü, 100 mililitresinde 230 kilokalori sağlar ve buna ek olarak %68 su, %24 toplam yağ (%21 laurik asit), %6 karbonhidrat ve %2 protein desteği sağlayan oldukça kıymetli bir içecektir (USDA, 2019). Ve günlük alınması gereken manganez ve demir gibi inorganik elektrotlarında alınmasını sağlar.

Kuru *C. nucifera* ile taze *C. nucifera*'dan elde edilen bileşenlerin değerlerinde farklılıklar bulunmuştur. Bawalan ve Chapman tarafından 2006'da önemli besin bileşenleri kuru *C. nucifera*'de %20 karbonhidrat, %8 protein, %61 lipit ve %6 doğal şeker içeriği belgelenmiştir.



Resim 2.15. *Cocos nucifera* sütü (Kumar, 2020)

Oysa taze kıyılmış etli kısımdan elde edilen *C. nucifera* sütünün besin bileşenlerinin verdiği enerji 26 kalori, 1,6 gr protein, 0,4 gr lipit, 4,5 karbonhidrat, eser miktarda vitamin (0,002 gr C vitamini, 0,00001 tiamin-riboflavin ve 0,0004 nikotinik asit) ve belirli miktarda inorganik elektrolit (0,026 gr kalsiyum, 0,036 gr potasyum ve 0,0007 gr demir) şeklinde içeriği kaydedilmiştir (USDA,2019).

Ayrıca çeşitli amino asit içerikleri (yaklaşık olarak sırasıyla 2,5-5,2-4-3,5-2,2 ve 1,9 gr izolösin, lösin, lizin, fenilalanin. tirozin ve sistein) bildirilmiştir (Bawalan ve Chapman, 2006; USDA, 2019). İçeriğinde bulunan L-arginin hipolipidemil etki

göstermesine yardımcı olduğu 2004'te Mini ve Rajamohan tarafından literatüre not edilmiştir (DeMandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera sütünde bolca bulunan proteinler %40 globülin ve %21 albümindir. Ve bunların yapısal özellikleri besinsel değerini etkilemektedir (Chan ve Elevitch, 2006).

Cocos nucifera endospermden meydana gelen süt içeriğindeki polisakkaritlerin varlığı ve miktarı *C. nucifera*'nın yetiştiği süreye ve evreye bağlıdır. İlk zamandan beri endospermden mevcut olan galaktomananlar ve selüloz, olgunlaşan endospermden azalmıştır. Bunun aksine mannanlar ise olgunlaşmış *C. nucifera*'da daha fazladır. Ve bunların total polisakkaritte bulunma miktarı sırası ile galaktomannanlar, mannanlar ve selüloz % 61, % 26 ve %13 şeklindedir (Seneviratne ve Jayathilaka, 2016).

Pastörize *C. nucifera* sütü saklama koşullarının 3 hafta boyunca soğutma koşullarında fizikokimyasal özelliklerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, süt numunelerinde 2 hafta sonunda mantar kontaminasyonu, renk, koku ve tadında değişiklikler olduğunu saptamıştır. Kullanım için kabul edilebilir aralığın 2 hafta olduğu sonucuna varılmıştır (Tarek ve ark., 2020).

2.3.6.3. *Cocos nucifera* yağı

Cocos nucifera bitkinin çekirdeğinden, etli kısmından ve sütünden elde edilen bir çeşit yağdır (Resim 2.16). *C.nucifera* yağı insanların kullanımı için zararlı değildir. "Şişedeki eczane" yahut dini açıdan kıymetli olması nedeniyle "özlemin meyvesi" olarak adlandırılmaktadır (DebMandal ve Mandal, 2011).

Kolesterol varlığı etteki liflerde yok denecek kadar azdır ve doğal yollar ile oluşmamaktadır. *Cocos nucifera* yağının çeşitli yerlerde losyon ve krem bazlı kullanımı yaygındır. *C. nucifera* yağının antiseptik etkilidir ve güvenli bir cilt nemlendiricisi olmuştur.

Cocos nucifera içeriğinde yağ asitleri kaprilik asit %8, kaprik asit %7, laurik asit %49, miristik asit %18, palmitik asit %8, stearik asit %2, oleik asit %6, linoleik asit %2 şeklinde yer almaktadır (Yong ve ark., 2009; DeMandal ve Mandal, 2011; USDA, 2019).

Bu yağların %92'si doymuş, %8 'si doymamış yağ asitlerdir. Bu doymuş yağlar uzun, orta ve kısa zincirli trigliserid olmak üzere üçe ayrılır. Yağ içeriğinde %65 orta zincirli doymuş yağ asitleri bulunmaktadır (DeMandal ve Mandal, 2011; Cardoso ve ark., 2015; Uner, 2018). Bu doymuş yağlar hayvansal doymuş yağlardan farklıdır. Ve orta zincirli trigliserid yapısında 8 ile 12 karbon bulunduran, hafif diyet trigliserididir (Cardoso ve ark., 2015; Kinsella ve ark., 2017; Uner, 2018).



Resim 2.16. *C. nucifera* yağı (Anonim, 2010, 2018)

Bağırsaktan emilmesi ve enerji üretimi için hızlı bir şekilde metabolize edilmesi için doğrudan karaciğere gönderilmesini sağlar ve böylece orta zincirli doymuş yağ asitleri biyosentez ve kolesterol taşınmasına katılmaz (DeMandal ve Mandal, 2011; Cardoso ve ark., 2015; Uner, 2018).

Safra tuzlarına ve pankreatik enzimlere gerek kalmadan çabucak hidrolize edilmesini sağlar. Sindirim esnasında orta zincirli trigliseridler, orta zincirli yağ asitlerine dönüştürülür (Clegg, 2017). Artan enerji yağ şeklinde depolanmaktansa, organlar ve kaslar için enerji olarak kullanılır (Clegg, 2017; Uner, 2018).

Ayrıca *C. nucifera* yağında bulunan orta zincirli doymuş yağ asitleri, antioksidanca zengin polifenoller (fenolik asit) içermektedir ve bunlar p-kumarik asit, ferulik asit, kafeik asit, kersetin, metil kateşin, gallik asit, ellajik asit, vanilik asit, dihidrokamferol

ve mirisetin glikozit olarak sıralanabilmektedir (Seneviratne ve Jayathilaka, 2016; Kaman, 2019).

Bu yağ içeriğinde bulunan fenolik bileşiklerin varlığı ile, Alzheimer hastalarında amiloid plakaların ana bileşeni olan amiloid- β 'nin yapısının değişmesine neden olarak hastalığın ileri aşamalara geçişinin yavaşlatılabileceği ya da engellenebileceği düşünülmektedir (Kaman, 2019).

2.3.7. Biyolojik aktivitesi

Cocos nucifera ürünleri geçmişten günümüze Hint halk tıbbında saygın ve değerli bir yer tutmuştur. Analjezik, antienflamatuvar, antioksidan, antianjiyogenik, antihipertansif, antidiyabetik, antitümör, antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkiler literatürde yer almaktadır (Esquenazi ve ark., 2002; Pal ve ark., 2011; Silva ve ark., 2013; Kaman, 2019).

Günümüzde yapılan çalışmalara göre (Han ve ark., 2007; Chandrashekar ve ark., 2010; Cardoso ve ark., 2015; Khaw ve ark., 2017), *C. nucifera* yağının, suyunun ve özünün beslenmede tercih edildiği zamanlarda, plazma kolesterol seviyelerini, kan basıncı ve kan şekeri seviyelerini olumlu yönde etkilediği savunulmuştur (Uner, 2018).

Kadın ve erkeklerin varlığında 51 kişiden oluşan bir çalışmada, sağlıklı beslenmeye ek olarak günde 50 g *C. nucifera* ile beslenen kişiler 1 ay boyunca takip edilmiştir. 1 ay sonunda bireylerin vücut kas kütlelerinde bir değişiklik gözlenmezken, vücut yağ kütlelerinde azalma görülmüştür (Uner, 2018).

2.3.7.1. Antimikrobiyal etkileri

Cocos nucifera yağının antimikrobiyal ve antiviral etkilerinin varlığı literatürde yer almaktadır.

Yapısal olarak değişik oranlarda bulunan laurik asit, monolaurin, fenolik bileşenler, tanenler ve kateşinlerden dolayı antifungal, antimikrobiyal ve antiviral aktiviteler göstermektedir (Esquenazi ve ark., 2002; Lima ve ark., 2015; Kaman, 2019).

Cocos nucifera'nın zengin polifenolik içeriği, 60 dakika 10 g/ml'de *Leishmania amazonensis*'e uygulandığında büyümesini inhibe eder. *Cocos nucifera*'da bolca bulunan polifenol memelilerde in vivo alerjenik reaksiyon veya in vitro sitotoksik etki göstermeyen, çarpıcı derecede güçlü bir antiprotozoal bir içeriktir (Esquenazi ve ark., 2002).

Antibakteriyel etkileri

Vibrio cholerae bakterisinin enfekte ettiği bağırsaklar sebebiyle şiddetli diyare gözlenen kolera hastalarına iyi bir içecek olan *Cocos nucifera* suyu, içeriğindeki salin ve albümin ile çok sayıda tıbbi özelliğe sahiptir. *Cocos nucifera* suyu idrar enfeksiyonunu ve diyareyi kontrol altında tutmak için tercih edilebilmektedir (Effiong ve ark., 2010).

İnsanların hayatını tehdit eden enfeksiyona sebebiyet veren patojenik bakterilere karşı mükemmel bir koruyucudur (Obi ve ark., 2005; DeMandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera özünün in vivo çalışmalar ile düşük toksisiteye sahip olduğu anlaşılmış ve dermik veya oküler reaksiyonları indüklediği gösterilmiştir. *Cocos nucifera* özü yüksek laurik asit içeriği ile ağız enfeksiyonlarına ve yaralarına karşı antimikrobiyal etkilidir (Taheri ve ark., 2011; DeMandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera içeriğinde bulunan en kuvvetli ve miktarca çok olan orta zincirli doymuş yağ asitlerinden biri laurik asittir. *Cocos nucifera* yağ içeriğinin ortalama %50'sini oluşturur. Orta zincirli doymuş yağ asitleri ve bunların türevleri, örneğin *Cocos nucifera*'da bulunan monogliseridler, lipid membranlarını parçalayarak çok çeşitli lipit kaplı bakterileri yok etmede etkilidir. Örneğin mide ülseri (Kökçü ve ark., 2015), sinüzit, diş boşlukları, gıda zehirlenmesi ve idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabilecek bakterilere karşı *Cocos nucifera* etkilidir.

Bu monogliseritler, özellikle monolaurin, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Candida albicans*'ın (*C. albicans*) büyümesine karşı kullanılabilir (Daftary ve ark., 2008). Monolaurin, yüzeysel cilt enfeksiyonlarından kaynaklanan gram pozitif ve

gram negatif bakteri izolatlarına karşı istatistiksel olarak anlamlı *in vitro* geniş spektrumlu duyarlılığa sahiptir (DeMandal ve Mandal, 2011).

Antiviral etkileri

Cocos nucifera kabuğundan ve suyundan elde edilen kateşin, epikateşin ve yoğunlaştırılmış tanen (B-tipi prosiyanidinler) bileşenleri Herpes simplex tip-1 virüsü için inhibitör aktivite gösterdiği savunulmuştur (Esquenazi ve ark., 2002).

Cocos nucifera yağı visna virüsü, sitomegalo virüsü, Epsteinbarr virüsü, influenza virüsü, lösemi virüsü, pnömoni virüsü, hepatit C virüsü gibi lipit kaplı çeşitli virüslere karşı oldukça etkili olduğu belirtilmektedir (DeMandal ve Mandal, 2011; Lima ve ark., 2015).

Cocos nucifera yağındaki orta zincirli doymuş yağ asitleri, virüslerin zarf yapılarını bozar, virüs oluşumunu ve olgunlaşmasını engelleyerek ortadan kaldırır (DeMandal ve Mandal, 2011).

Antifungal etkileri

Monolaurin, *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Cladosporium sp.*, *Fusarium sp.*, *Alternaria sp.*, *C. albicans*, *Fonsecaea pedrosoi* ve *Cryptococcus neoformans* gibi mantar türlerine karşı antifungal etki gösterdiği bildirilmektedir (Esquenazi ve ark., 2002).

2.3.7.2. Antiinflamatuvar ve immün sistem uyarıcı etkileri

Halk arasında *C. nucifera* liflerinden yapılan çaylar enfeksiyonlu hastalıklarda kullanılmaktadır (Kuman, 2019).

Cocos nucifera proteini ile beslenen bağıışıklığı baskılanmış hayvanlarda, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri, trombosit, nötrofil, monositler, eozinofil, B lenfositleri, T-lenfositleri ve hemoglobin seviyelerinde artma gözlemlenmiştir. *C. nucifera* proteini güçlü immün uyarıcı etkiye sahiptir (Vigila ve Baskaran, 2008; DeMandal ve Mandal, 2011).

2.3.7.3. Antioksidan etkileri

Cocos nucifera içeriğinde antioksidan aktivite gösteren polifenol ve sulu bileşenlerdeki reaktif oksijen türlerinin yakalanmasına yardımcı olarak dokularda ve serumda (Nevin ve Rajamohan, 2004) normal lipid parametreleri seviyelerini koruyabilir. Örneğin, arteriyel duvarın plazma ve interstisyel sıvısı gibi, LDL oksidasyonunu, kolesterol taşınmasının tersine çevrilmesini ve kolesterolün bağırsaktan emilmesini azaltır (DeMandal ve Mandal, 2011).

Cocos nucifera suyu içeriğinde bulunan L-arginin (30 mg/dl) serbest radikal oluşumunu önemli derecede azaltmıştır (Loki ve Rajamohan, 2003; DeMandal ve Mandal, 2011). Sıçanlarda uygulanan bir çalışmada lipid peroksidasyonunu önemli derecede azaltan C vitamini (15 mg/100 ml) içeriğine sahiptir (Loki ve Rajamohan, 2003; DeMandal ve Mandal, 2011).

C. nucifera saf yağı içeriğinde minimum miktarda doymamış yağ asit olduğu için oksidasyona karşı direçlidir. *C. nucifera* saf yağı, sıçanlarda diyetlerle desteklendiğinde antioksidan enzimleri artırabileceği söylenmektedir. *C. nucifera* saf yağının LDL oksidasyonunu önlediği bulunmuştur (Bankar ve ark., 2011; DeMandal ve Mandal, 2011). *C. nucifera* saf yağı, lipid peroksidasyon içeriğini azaltabilir (Nevin ve Rajamohan, 2008). *C. nucifera* saf yağ içeriğindeki orta zincirli trigliseridler, E vitamini ve polifenoller ile birlikte kuvvetli antioksidan etki taşımaktadır (Cardoso ve ark., 2015; Uner, 2018). Besinsel olarak desteklenen *C. nucifera* yağı antioksidan enzimlerinin etkilerini arttırabilmektedir (Kuman, 2019).

2.3.7.4. Anjiyogenik etki ve Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi süreci keratinositlerin, fibroblastların, endotel hücrelerinin proliferasyonuna dayanmaktadır. Yara iyileşmesi sürecinde anjiyogenez de oldukça kıymetlidir. Yara iyileşmesi sürecinde anjiyogenik kılcal damarlar yara pıhtısına göç ederek birkaç gün içinde granülasyon dokusu boyunca mikro-vasküler bir ağ oluşturur. Yeni kan damarlarının oluşmasına neden olan maddeler yara iyileşmesinde bu nedenle oldukça önemlidir.

Kesi ile deride yara oluşturulmuş ameliyat ile yumurtalıkları alınmış ve yumurtalığı olan dişi sıçanlara enjeksiyon ile östrojen ve günlük 100 ml oral yolla *C. nucifera* suyu verilen çalışmalar yapılmıştır. Kontrol ile değerlendirildiğinde *C. nucifera* suyu verilen yumurtalığa sahip sıçanlarda yara iyileşmesi daha çabuk gerçekleşmiştir. *C. nucifera* suyunun östrojen türevli özelliklere sahip olduğunu ve bunun da kutanöz yara iyileşmesi üzerinde faydalı etkileri olduğunu çalışma sonunda vurgulamışlardır (Radenahmad ve ark., 2006).

2.3.7.5. Antidiyabetik etkileri

Cocos nucifera proteini, glikojen seviyelerinin tersine çevrilmesi, karbonhidrat metabolize eden enzimlerin aktivitesi ve L-arginin aracılığıyla pankreas β -hücre yenilenmesi üzerindeki etkilerinden dolayı normal seviyelerde pankreas hasarıyla güçlü bir antidiyabetik aktiviteye sahiptir (DeMandal ve Mandal, 2011; Salil ve ark., 2011)

Renjith ve arkadaşlarının (2013) *Cocos nucifera* suyu ile yaptığı çalışmada insülin seviyelerindeki iyileşme sayesinde pankreas β -hücre hücrelerinde yenilenme sağlanmıştır. Buna ek olarak *Cocos nucifera* suyunun karaciğerde glikojen depolanmasını arttırarak, diyabetli sıçanlarda karaciğer enzimlerini normalleştirdiği ve plazmadaki protein düzeylerini iyileştirdiği belirtilmiştir (Kaman, 2019).

2.3.8. *Cocos nucifera* ve kanser

Cocos nucifera sütünün farklı formlardaki halini K562 ve Lucena-1 insan eritrolösemi hücre hattında denemişlerdir. *C. nucifera* sütünün Lucena-1 hücre hattında çoklu direnç ve hücre canlılığını yarı yarıya azalttığını yazmışlardır (Kaman, 2019).

2019'da Tayler ve arkadaşları tarafından *C. nucifera*'nın yaprak, yağ ve sütünün kullanıldığı bir çalışmada antiparazitik ve antikanser aktivitesinin analizi yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre *C. nucifera*, insan sıtmasının en ölümcül formundan sorumlu olan parazitin büyümesini spesifik olarak inhibe edebildiğini bildirirken, meme kanser hattı olan MCF-7 üzerinde antikanser etki göstermediği ve hücreleri öldürmediği de sunulmuştur (Tayler ve ark., 2019).

Cocos nucifera yağ içeriğindeki tripalmitin ve trilaurin gliseritlerinin antikanser etkisi bilinmektedir. *C. nucifera* yağ içeriğindeki antioksidanca zengin olan polifenol bileşikleri, kolorektal kanserlerde antiinflamatuvar ve antioksidan etki gösterip iyileşmeler sağdığı ve böylece antikanser etki gösterdiği düşünülmektedir. (Illam ve ark., 2017).

2.3.9. *Cocos nucifera*' nın kullanımı

2.3.9.1. Geleneksel kullanımdaki yeri

Sütü, yağı, suyu, çeşitli formları ve onlarca yıla dayanan geçmişi ile *C. nucifera* çeşitli ülkelerde günlük hayatta kullanılmaktadır (Çizelge 2.5). Yaprak özütünün telde edilmesi ile yapılan çalışmalarda felci azalttığı bildirilmiştir (Manalo ve ark., 2017; Tayler ve ark., 2019).

2.3.9.2. Kozmetikteki yeri

Ciltte çeşitli deformasyonlar sonucunda ya da bölgesel yaşam sonucunda cilt su kaybeder ve ciltte kuruma meydana gelir. Ciltteki kuruluğu azaltmak ve ortadan kaldırmak amacıyla nemlendirici maddeler kullanılmaktadır. *C. nucifera*'nın bu amaç ile kullanımı bilinmektedir. Cildi yumuşatmanın yanı sıra iyi bir besleyicidir (Kaman, 2019).

6 tane genç sıçanın yaraları üzerine *C. nucifera* yağı uygulanan çalışmada, kollajen sentezindeki artışa bağlı olarak epitel iyileşmesinde hızlanma, antioksidan enzimlerinde artış ve fibroblastların kontrollere göre *C. nucifera* ile muamelesinde daha çok prolifer olduğı saptanmıştır (Nevin ve Rajamohan, 2010).

Cocos nucifera yağı fazla su tutma kapasitesine sahip olmasından dolayı sabun üretimi için önemli bir temel bileşendir. Yağı ile yapılan sabun sert olma eğilimindedir. Sert suda ve tuzlu suda diğer sabunlara göre daha fazla çözünür olması daha kolay köpürmesini sağlar.

Yıpranmış saçlara uygulandığı zaman keratin yapısını güçlendirir ve saçları nemlendirerek yumuşatır (Karabacak ve Doğan, 20014; Ötnü ve Akan, 2020). Ayrıca Hindistan bölgelerinde saçkıran hastalığı içinde uygulanmaktadır (Esquenazi ve ark., 2002).

2.3.9.3. Mutfaktaki yeri

Organik ve inorganik besinsel değerleri ve enerji vericiliği nedeniyle oldukça besleyicidir ve yaygın olarak tercih edilmektedir.

Kurumuş ve dilimlenmiş *C. nucifera* çeşitli yiyeceklerde ve özellikle çikolatada dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır.

Sütü çeşitli maddelerin içerisine tadının iyileştirilmesi, uzun ömürlü olup saklanması ve çeşitli işlev nedeniyle katılmaktadır. Örneğin, sütün toz formuna getirilmesi ile raf ömrü uzatılır, sonrasında su ile karıştırılıp kullanımı sağlanabilir. By süt dolgulu süt ürünlerinde, peynir, muhallebi ve soya sütünü zenginleştirmede tercih edilmektedir.

Sade *C. nucifera* suyu, meyvesi yetiştirilen tropikal ülkelerde taze hali ile konserve veya şişelenmiş olarak tüketilen popüler bir içecektir. Özellikle tropikal bölgelerde yer alan sokak satıcıları tarafından *Cocos nucifera* palalar veya benzeri aletlerle kesilir ve satılır (Resim 2.17).



Resim 2.17. *C. nucifera* suyu (Anonim, 2013; 2021h)

Cocos nucifera sirkesi üretimi için tercih edilen *C. nucifera* suyu aynı zamanda *Cocos nucifera* jeli denilen bir tatlı türünde de kullanılmaktadır.

Çalışmada kullanılan *Aloe vera* ve *Cocos nucifera* endüstriyel alanlarda ve günlük kullanımda çok tercih edilmektedir. Bu kadar tercih edilmelerinin nedeni içeriğindeki maddelerin işlevselliği ve faydalarıdır. Bitkilerin içeriğindeki mucizevi güç sayesinde kanserli hücrelerde baskılanma ve biyolojik aktivitelerde anlamlı sonuç elde etme hedeflenmiştir. Seçilen *Aloe vera* ve *Cocos nucifera*'nın kanseri hücre hatlarında

sitotoksik etkisi sağlıklı hücrelere proliferasyonu, ileriye dönük çalışmalara umut verici olabilir. Biyolojik aktivitelerdeki rolleri de sağlık ve kullanım açısından değerini bir sonraki basamağa taşıyacaktır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Uygulama yeri

Çalışmalar Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji/ Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ve Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1.2. Örneklerin temini

Araştırmada kullanılan örnekler Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edildi.

3.1.2.1. Kullanılan hücreler

Çalışmamızda ATCC kültür merkezinden temin edilen Hep-G2 Hepatoselüler Karsinom Hücre Hattı ve L929 Fare Fibroblast Hücre Hattı kullanıldı.

3.1.2.2. Kullanılan mikroorganizmalar

Patojen mikroorganizmalar

Staphylococcus aureus ATCC 25923,
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853,
Enterococcus faecalis ATCC 29212,
Escherichia coli ATCC 25922,
Candida albicans ATCC 10231,
Bacillus subtilis ATCC 6633

Probiyotik mikroorganizmalar

Lactobacillus reuteri DSMZ 17938,
Lactobacillus rhamnosus ATCC 53103

3.1.2.3. Bitki materyali

Hindistan cevizi (*Cocos nucifera*) ve *A. vera* (L.) Burm. f. bitkisi ticari olarak temin edildi.

3.1.3. Laboratuvar teknik ekip, malzemeler ve kimyasallar

3.1.3.1. Hücre Kültürü Laboratuvarı:

Inverted Mikroskop (Zeizz)

CO₂'li İnkübatör (Esco)

Santrifüj (Nüve CN 180)

Vorteks (DragonLab mx-f)

Hücre Kültür Kabini (ClassII-ESCO)

Mikropipet takımı (Dragonlab)

25 cm² ve 75 cm² Flasklar

15 ml ve 50 ml Falkon

Serolojik Pipet (5-10-25 ml)

Otomatik Hücre Sayımı (Bio-Rad)

96'lık Hücre Kültürü Plate (Biologix)

Tripan mavisi boya (Bio-Rad)

Hücre sayım plakası (Bio-Rad)

3.1.3.2. Moleküler Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji/Biyokimya Araştırma Laboratuvarı

Derin dondurucu (-20°C) (Uğur)

Buzdolabı (Arçelik)

Derin dondurucu (-80°C) (Wisecryo)

Hassas Terazı (Rodwag)

Otoklav (Alp)

Manyetik karıştırıcı (Mtops)

pH metre cihazı (Mettler Toledo)

Mikropipet takımı (Dragonlab)

Spektrofotometre (Biochrom)

Homojenizatör (KA T 25 Digital Ultra Turrax)

ELISA Mikroplate Okuyucu (Rayto RT-3100)

Işık Mikroskop (Olympos)

3.1.4. Kullanılan boyalar /kimyasallar/çözeltiler/besiyerleri

3.1.4.1. Hücre kültürü kullanılan boyalar /kimyasallar/çözeltiler/besiyerleri

Hücre kültürü besiyeri

Dulbecco's Modified Eagles Medium [DMEM High Glucose (4.5 g/l) (Cegrogen biotech-E0500-130)], %10'lik Fetal bovine serum (FBS) (Capricorn scientific- FBS-HI-11A), 100 IU penisilin/streptomisin (Sigma P4333-100 ml), %1'lik L-Glutamin (Capricorn Scientific/GLN-B) solüsyonu eklenerek hazırlanmıştır.

MTT çözeltisi

5 mg/ml olacak şekilde MTT (Sigma) (3- (4,5- di metil tiyazol -2-il) -2,5-difenil tetrazolyum bromürü) ve PBS (Fosfat Salin Buffer) ile hazırlanmıştır.

Tripsin-EDTA çözeltisi

%0,25 Tripsin-EDTA (Gibco™ 15400-054) ve PBS ile hazırlanarak ve pH metrede pH $7,4 \pm 0,02$ şekilde ayarlanmıştır.

Tripan mavisi boya çözeltisi

%4 Tripan mavisi olacak şekilde, PBS'de çözülmüştür. pH metrede pH $7,4 \pm 0,02$ olarak ayarlanmıştır. Karanlıkta buzdolabında muhafaza edilmiştir.

3.1.4.2. Mikrobiyoloji çalışmalarında kullanılan boyalar/ kimyasallar/ çözeltiler/ besiyerleri

Müller Hilton Agar (Merck)

34 g/l tartılan besiyeri distile suda çözüp pH metrede pH $7,2 \pm 0,02$ şekilde ayarlanmıştır ve otoklavda 121°C 'de 15 dk steril edilmiştir.

Nutrient broth (Merck)

20 gr/l tartılan besiyeri pH metrede pH'ı $7,2\pm 0,02$ ayarlanmış ve 5 ml'lik deney tüplerine bölünmüş, otoklavda 121°C 'de 15 dk steril edilmiştir.

MRS broth (Merck)

52,2 g/l tartılan besiyeri hacimce az distile su ile çözülüp pH metrede pH'ı $6,8\pm 0,02$ ayarlanmış ve 5 ml'lik deney tüplerine bölünmüştür. MRS Agar besiyeri hazırlamak için %1,5 olacak şekilde agar-agar eklenmiştir ve otoklavda 121°C 'de 15 dakika steril edilmiştir.

Kristal viyole

2 g boya tartılır ve 20 ml etanol (%95'lik) içerisinde çözünmüştür. 0,8 g amonyum okzalat tartılarak ve 80 ml distile su içerisinde çözünmüştür. İki çözelti iyice karıştırılarak süzümüştür.

Lugol

2 g potasyum iyodür 300 ml suda çözülmüştür ve iyice parçalanmış 1 gr iyot kristali eklenerek karıştırılmıştır.

%70'lik Alkol

Mezürde 70 ml alkol ölçülmüştür, üzerine 30 ml distile su eklenmiştir.

Bazik fuksin

0,1 g boya tartılır ve 100 ml distile su içerisinde çözülmüştür.

3.1.4.3. Biyokimya çalışmalarında kullanılan boyalar/kimyasallar/çözeltiler

TAS kiti (Rel Assay Diagnostics)

DPPH çözeltisi

Kullanılacak miktar kadar tartılan 0,1 mM DPPH etanolde çözülmüştür. $+4^{\circ}\text{C}$ 'de karanlıkta saklanmıştır.

BHT (Bütil hidroksi tolüen) çözeltisi

2,5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 mg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde suda ve etanolde çözülerek standart hazırlanmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Bitki materyali eldesi

Ticari olarak alınan *A. vera* (L.) Burm. f. bitkisinin jelinin ekstraktı kullanılmıştır. Ticari olarak alınan Hindistan cevizi (*Cocos nucifera*)'nin sütü ve suyunun eldesi yapılmıştır.

3.2.1.1. *Aloe vera* ekstraktı

Taze *A.vera* yaprakları yıkanarak, kurulanmıştır (Resim 1a). Dik konumda içerisindeki usera kısmı süzülene kadar bir gece oda ısısında bekletilerek, ertesi gün, yaprak ortadan ikiye ayrılmış (Resim 1.b) ve jel kısmı spatül/kaşık vasıtasıyla kazılarak alınmıştır (Resim 1.c). Kazınan jel homojen hale getirilerek tülbent ile süzülüp kullanılmıştır.

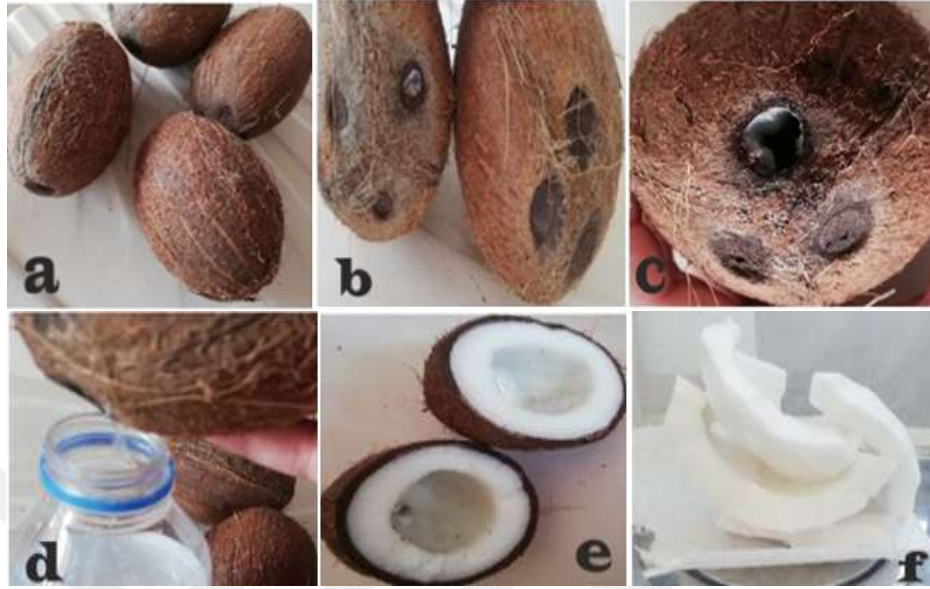


Resim 3.1. *A. vera* jelinin hazırlanışı a. yapraklar b. yapraklarının ayrılması c. jelin çıkarılması

3.2.1.2. *Hindistan cevizi* (*Cocos nucifera*) ekstraktı

4 adet *Cocos nucifera* (Resim 3.2.a) yumuşak olan kısmından delik açılarak (Resim 3.2.c) içindeki sıvı çıkarılmıştır (Resim 3.2.d). Suyu süzülen *Cocos nucifera* kırılıp (Resim 3.2.e), içerisindeki etli yenen kısım kabuk kısımdan ayrılarak (Resim 3.2.f) iki

farklı yolla süt eldesi sağlanmıştır. Buna ek olarak içerisindeki suyu da çalışmalarda kullanılmıştır.



Resim 3.2. *Cocos nucifera* 'nın hazırlanışı

I.yol: Meyve sıkma makinesi (Sinbo SJ-3137) aracılığıyla saf halde süt eldesi yapılmıştır.



Resim 3.3. Meyve sıkma makinesi (Sinbo SJ-3137)

II. yol: Parçalanan *Cocos nucifera* distile su (2:1) ile blender (Arçelik RHB 3910P) (Resim3.4a) yardımıyla iyice karıştırılmış (Resim 3.4.c) ve karıştırılan özüt bir tülbent aracılığıyla süzülerek (Resim 3.4.d-e-f) süt eldesi sağlanmıştır. Resim 3.4.g 'de *C. nucifera* 'dan elde edilen numuneler verilmiştir.



Resim 3.4. *Cocos nucifera* sütü hazırlanışı

3.2.2. Hücre kültürü

Hücre kültürü çalışmalarının tamamı hücre kültür kabini (ClassII-ESCO) (Resim 3.5.) içerisinde steril ortamda yapılmıştır. Çalışmalardan yarım saat öncesinde ve çalışmalar sonrasında UV sterilizasyonu sağlandı. Çalışmaya başlarken ve çalışma bitiminde kabin %70'lik etanol ile silinmiştir. Kabin içerisine alınan tüm malzemeler %70'lik etanolle dezenfekte edildi.



Resim 3.5. Hücre Kültür Kabini (ClassII-ESCO)

3.2.2.1. Hücre kültürü besiyeri

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), %10 FBS, 100 IU penisilin/streptomisin, L-Glutamin öncelikle alikotlanmıştır (Resim 3.7.a).



Resim 3.6. Hücre kültürü besiyeri malzemeleri a. DMEM (Cegrogen biotech) b. FBS (Capricorn scientific) c. Penisilin/streptomisin (sigma) d. L-Glutamin (Capricorn s.)

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), %10'lik FBS, 100 IU penisilin/streptomisin, %1'lik L-Glutamin kullanılarak complete medium hazırlanmıştır.



Resim 3.7. a. Hücre kültürü kimyasalları, b. %10 FBS'li complete medium

3.2.2.2. Hücrelerin açılması

-80°C’de muhafaza edilen Hep-G2 ve L929 hücreleri çıkarılarak su banyosunda eritilmiştir. Kullanılacak olan malzemelerinde kullanılmadan önce su banyosunda 37°C’ye kadar ısıtılmıştır. Çözünen hücreler dondurma kabından 15 ml’lik falkonlara alınarak 1500 rpm’de 2 dakika santrifüj edilerek içerisinde bulunan dimetil sülfoksit (DMSO) uzaklaştırılmıştır.



Resim 3.8. Santrifüj (Süve NC 180)

Pellette kalan hücreler hazırlanan complete medium ile çözülerek T25’lik flaslara alınmıştır. Complete medium miktarı son hacim 5 ml olarak ayarlanmış, mikroskopta ekim yapıp yapılmadığı kontrol edilmiş ve %5 CO₂’li 37°C etüvde inkübasyonu gerçekleştirilmiştir ve hücrelerin konfluent olması beklenmiştir.



Resim 3.9. a. İverted mikroskop (Zeiss) b. %5 CO₂’li etüv (ESCO)

24 saat sonrasında DMSO'nun hücreler üzerindeki etkisini tamamen uzaklaştırmak ve dondurma işlemi esnasında ölen hücreleri uzaklaştırmak amacıyla complete medium alınmış, PBS ile yıkama yapılmış ve complete medium yenilenmiştir. Hücreler 37°C'lik etüve tekrardan konulmuştur.



Resim 3.10. 37°C'lik etüvdeki hücreler

3.2.2.3. Pasajlama

Kültürü yapılmak istenen hücrelerin verimini ve tutunmasını artırmak amacıyla pasajlama yapılmıştır.

Pasajlamada kullanılacak olan %0,25 Trypsin-EDTA alikodlanmıştır (Resim3.7.a) ve kullanım için -20°C'de saklanmıştır. Hücreleri kaldırmak için %0,25 Trypsin-EDTA kullanılmıştır (Resim 3.11.).



Resim 3.11. Trypsin-EDTA (Gibco™ 15400-054)

Pasajlama için çıkarılan flasklardaki öncelikle hücrelerin tabana tutunmaları mikroskopta kontrolleri sağlanmıştır.



Resim 3.13. Flasktaki hücrelerin mikroskopta incelenmesi

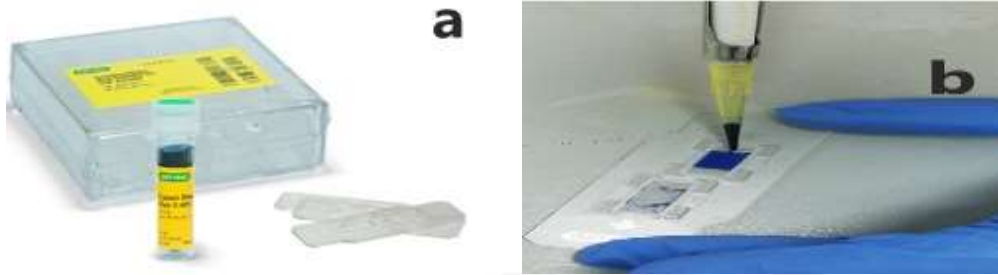
Mediumları boşaltılıp, ölü hücre uzaklaştırmak amacıyla PBS ile yıkaması yapılmıştır. Üzerine %0,25 Tripsin-EDTA flaska konulduktan sonra inkübasyon için ortalama 1-3 dakika süresinde 37°C, %5lik CO₂ 'de etüvde bekletilmiştir. Flask tabanından kaldırılan hücreler 15ml'lik falkona alınmış +4°C'de 1500 devirde 3 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatantı atılan pelletin üzerine %10 FBS'li complete medium konulmuş ve hücreler iyi bir pipetajlamayla çözülmüştür. 1 ml kültürden alınarak hücre sayımı yapılmıştır. Hücre sayımına göre ekim miktarı hesaplanması yapılarak yeni bir flaska ekim yapılmıştır. Hücrelerin mikroskopta kontrolü yapılmış, %5 CO₂'li 37°C etüvde inkübasyonu yapılmıştır.



Resim 3.14. Pasajlaması yapılmış flasktaki hücreler

3.2.2.4. Hücre Sayımı

Kültüre edilen hücrelerin sayısının belirlenmesi, yapılan deneyde hücrenin aktivitesi ve deney koşullarının hücre üzerindeki etkisi hakkında bilgi vermek ve kantitatif analizi için otomatik hücre sayım cihazı ile hücre sayımı yapılmıştır.



Resim 3.15. a. Hücre sayım kiti b. Hücrelerin sayım plakına (Bio-Rad) yüklenmesi

PBS ile yıkanmış ve %0,25 Tripsin-EDTA ile muamele edilerek kaldırılmış hücreden 1 ml steril 1,5 ml'lik ependorfa alınmıştır. Burada bulunan hücrelerden çekilmiş ve başka bir steril 1,5 ml'lik ependorfta vital bir boya olan %0,4 tripan mavisi ile karıştırılmıştır. Karıştırılan boya ve hücreler hücre sayım kitinin içerisinde bulunan hücre sayım plakına (neubauer) 10 µl yüklenmiştir.

Plaka otomatik hücre sayım cihazına yerleştirilerek sayım yapılmıştır. Cihaz ekranında ölçüm sonucunda ml'deki hücre sayısına göre hesaplamalar yapılmış ve kullanılmıştır.



Resim 3.16. a. Hücre sayım cihazı b. Hücre sayım sonuç ekranı

Hesaplama: Kullanılacak olan hücre plate kuyucuğu sayısına göre hesap yapılır.

24 ve 48 saatlik 96'lık plate kuyucuklarına göre hesap yapılmıştır. Hesaplama da hücre sayı cihazının 1 ml'de verdiği sonuç üzerinden total mililitre hesabı

gerçekleştirilmiştir. 24 ve 48 saatlik değerlendirilme için kullanılan plate kuyucukların toplamı fazlalık payı da hesaba katılarak 200 kuyucuk bulunmuştur.

200 kuyucuk için \longrightarrow 200 kuyucuk \times 5×10^3 hücre = 10^6 hücre gereklidir.

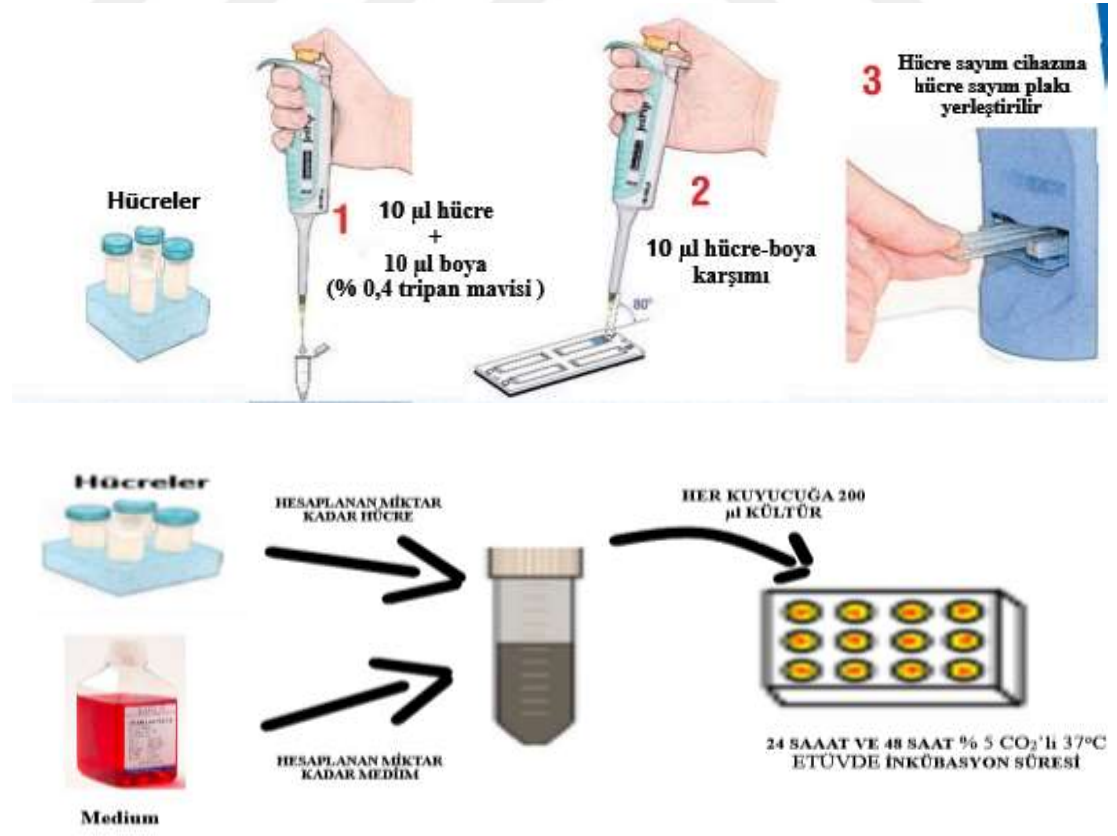
\longrightarrow 200 kuyucuk \times 200 μ l complet medium = 40 000 μ l

40 000 μ l medium = 40 ml medium gereklidir.

1 ml' besiyeri içerisinde $4,42 \times 10^6$ hücre bulunmuştur. Bu hücrelerin 1 ml içerisindeki miktarına göre 5 ml içerisindeki miktarına doğru orantı ile ulaşılmıştır. Her bir kuyucuğa 5×10^3 hücre gelecek şekilde orantı kurulur.

Hesaplanan değerler doğrultusunda 230 μ l hücre ana stok olan 5 ml hücre içerisinden çekilmiş, yeni bir falkona konulmuştur. Üzerine gerekli olan 40 ml medium eklenmiştir.

Hesaplaması yapılan hücreler 96'lık plate 200 μ l ekilmiş %5 CO₂'li 37°C etüvde 24 saat inkübe edilmiştir.



Şekil 3.1. Hücre sayım şematığı

3.2.2.5. MTT Testi

Hep-G2 hepatosellüler karsinoma ve L929 Fibroblast hücrelerinde *Aloe vera* ve *Cocos nucifera* 'nın sitotoksik etkisinin değerlendirilebilmesi için MTT kolorimetrik kiti ve DMSO kullanılmıştır. *Aloe vera* jeli ve *Cocos nucifera* özü, iç suyu ve sütü konsantrasyonları 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81 mg/ml şeklinde complete mediumla ayarlanmış, 0,22 µm filtre ile 1,5 ml'lik steril epondorfa filtrelenmiştir. +4°C'de muhafaza edilmiştir.

Geliştirilen ve istenen hali almış hücrelerin mediumları boşaltılıp, ölü hücre uzaklaştırmak amacıyla PBS ile yıkaması yapılmıştır. Sonrasında %0,25 tripsin-EDTA flaska konulduktan sonra inkübasyon için ortalama 1-3 dakika süresinde 37°C, %5 CO₂ 'de etüvde bekletilmiştir. Flask tabanından kaldırılan hücrelerin üzerine çekilen miktarla eşit hacimde complete medium konularak kaliteli bir pipetaj yapılarak tripsin-EDTA'nın inhibisyonu sağlanmıştır.

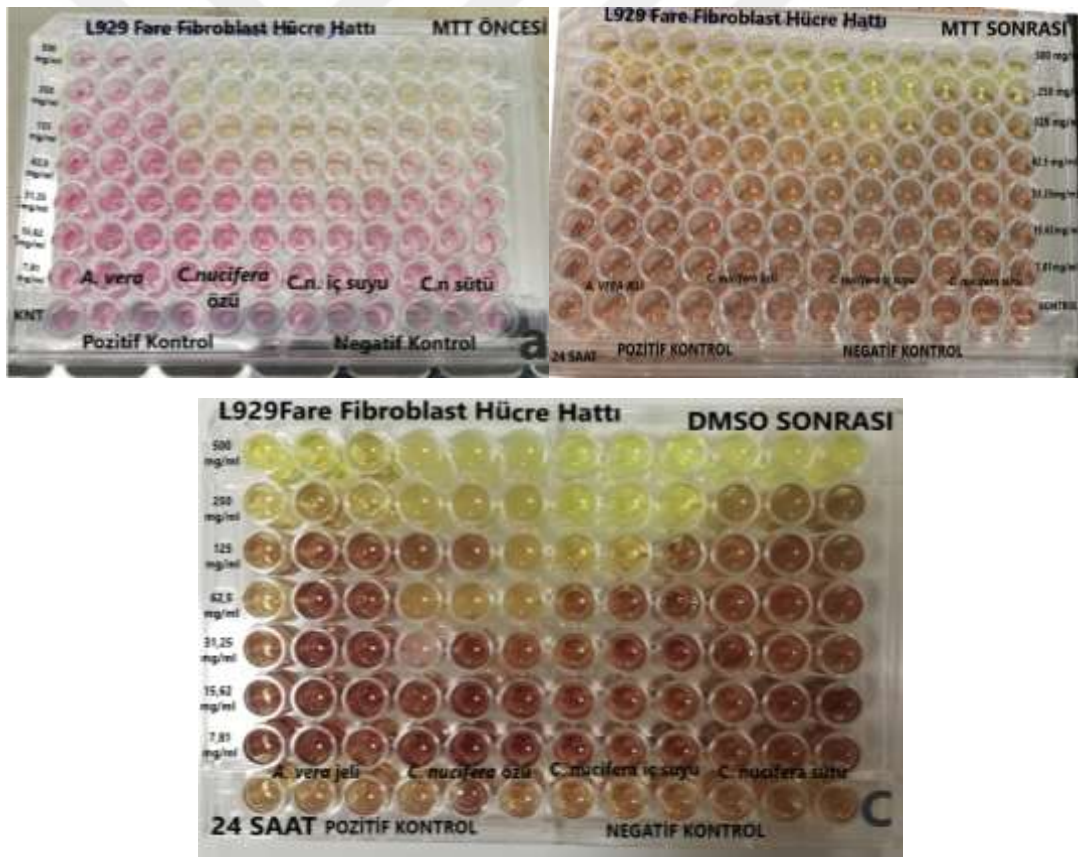


Resim 3.17. a. Materyalin filtrelenmesi b. Kullanılan filtreler c. 1,5 ml'lik steril epondorfa filtrelenmiş materyaller

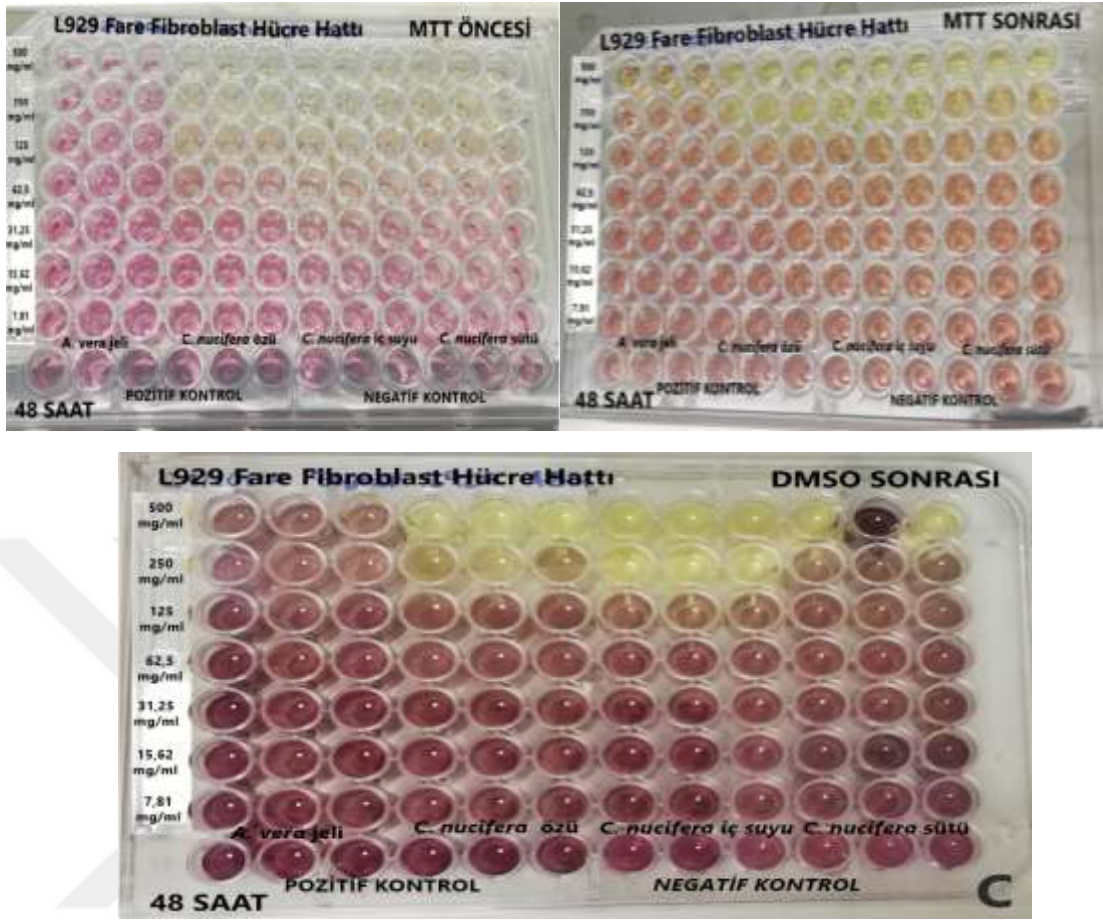
Kaldırılan hücrelerden %0,4 tripan mavisini ile hücre sayımı yapılmıştır. Hücre sayımına göre kullanılacak 96'lık platelerin âdetince her kuyucuğa 5×10^3 hücre gelecek şekilde hesaplamada anlatıldığı şekilde yapılmıştır.

Elde edilen hesaplama sonucuna göre hücre ve medium birleştirilmiştir. Hücreler her defasında pipetaj yapılarak çekilmiştir. Her kuyucuğa 200 µl ekim yapılmıştır. Hücreler için kontrol olarak medium+hücre ve medium seçilmiştir. Kontrollerde 200 µl şeklinde eklenmiştir.

24 saat sonrasında kuyucuklara konfluent olan hücrelerin üzerine ayarlanan konsantrasyonlar yoğun olandan dilüe olana doğru üç kontrollü olarak plate ekilmiştir. Pozitif ve negatif kontrollü olarak 24 ve 48 saat uygulamaları gerçekleştirilmiştir.



Resim 3.18. L929 fare fibroblast hücre hattında *A. vera*, *C. nucifera* 'nın (öziç suyu ve sütü) 24 saatlik plate a. ilk uygulama b. MTT sonrası c. DMSO sonrası



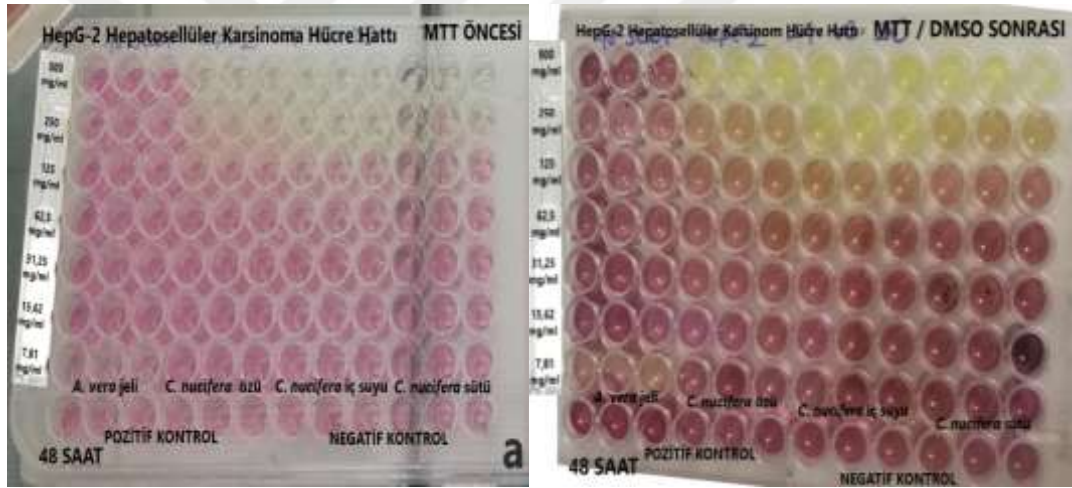
Resim 3.19. L929 fare fibroblast hücre hattında *A. vera*, *C. nucifera*'nın (öz- iç suyu ve sütü) 48 saatlik plate a. ilk uygulama b. MTT sonrası c. DMSO sonrası



Resim 3.20. Hep-G2 heptosellüler karsinoma hücre hattında *A. vera*, *C. nucifera*'nın (öz- iç suyu ve sütü) 24 saatlik plate a. ilk uygulama b. MTT sonrası



Resim 3.21. Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücre hattında *A. vera*, *C. nucifera* 'nın (öz-iç suyu ve sütü) 24 saatlik plate MTT ve DMSO sonrası



Resim 3.22. Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücre hattında *A. vera*, *C. nucifera* 'nın (öz-iç suyu ve sütü) 48 saatlik plate a. ilk uygulama b. MTT sonrası c. DMSO sonrası

5 mg/ml PBS ile hazırlanmış MTT'den her kuyucuğa 20 µl ekim yapılmıştır ve %5 CO₂'li 37°C etüvde 4 saat inkübasyonu yapılmıştır. MTT reaksiyonunu durdurmak için 100 µl DMSO eklenmiştir.

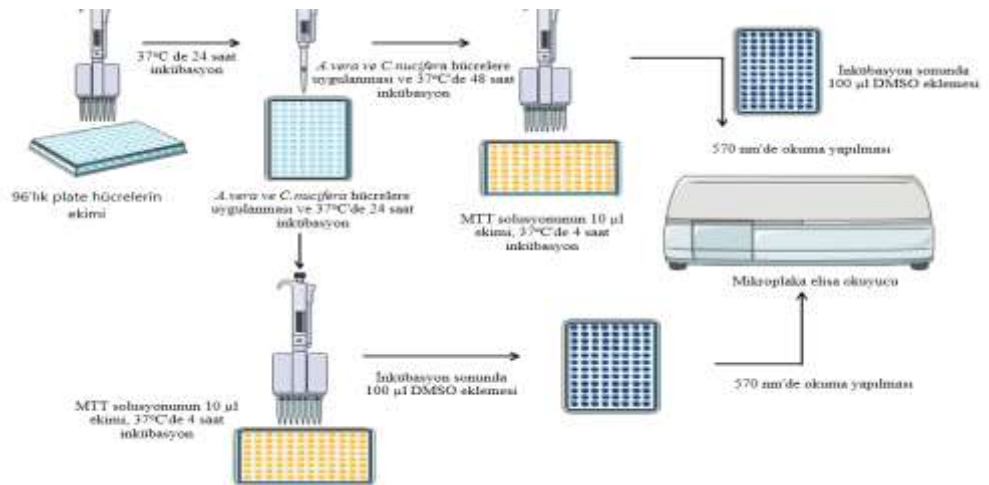
DMSO ile çözünen hücrelerin metabolik aktiviteleri renk değişimi ile 570 nm dalga boyunda mikroparka ELİSA okuyucu tarafından saptanmıştır.



Resim 3.23. a. MTT kiti (sigma) b. Steril DMSO (Thermo scientific)



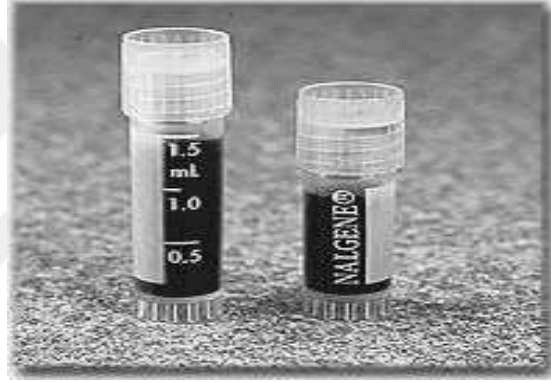
Resim 3.24. Mikroplaka ELİSA okuyucu (Biochrom anthos, 2020)



Şekil 3.2. MTT protokolü (Sharma ve ark., 2019)

3.2.2.6. Hücrelerin dondurulması

Üretimi yapılan hücrelerin mediumları boşaltılıp, ölü hücre uzaklaştırmak amacıyla PBS ile yıkaması yapılmıştır. Sonrasında %0,25 Tripsin-EDTA flaska konulduktan sonra inkübasyon için ortalama 1-3 dakika süresinde 37°C, %5 CO₂ 'de etüvde bekletilmiştir. Flask tabanından kaldırılan hücreler 15 ml'lik falkona alınmış +4°C'de 1500 devirde 3 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatantı atılan pelletin üzerine medium eklenerek hücre sayımı gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin sayısına göre 10⁶-4x10⁶ hücre/ml olacak şekilde %10 FBS'li complete medium ile hazırlanmıştır. Hücrelerin üzerine %10 dimetilsülfoksit eklenmiş ve bu dondurma solüsyonu -20°C'de 60 dakika tutarak dondurulmuş ve sonrasında -80°C'de muhafaza edilmiştir.



Resim 3.25. Hücre dondurma kabı ve solüsyonu (Kurt, 2016)

3.2.3. Mikrobiyolojik çalışmalar

3.2.3.1. Antimikrobiyal duyarlılık testi

Örneklerin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi amacıyla disk difüzyon yöntemi tercih edildi. -80° C'den çıkarılan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 suşları nutrient brot besiyerinde aktifleştirilip saflık kontrolleri yapıldıktan sonra, iki kere aktifleştirilerek canlılık oranları spektrofotometre cihazında 600 nm'de 0,6 OD'ye ayarlanıp ve deneylerde kullanıldı.

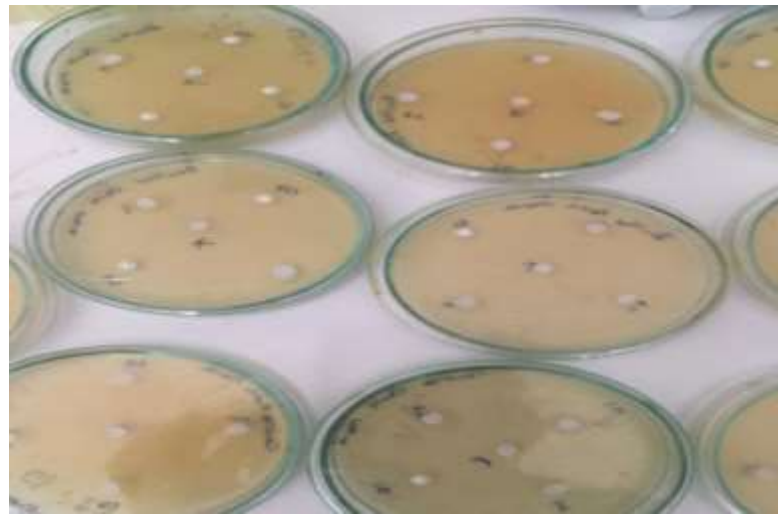


Resim 3.26. UV- Spektrofotometre (Biochrom Libra S50)



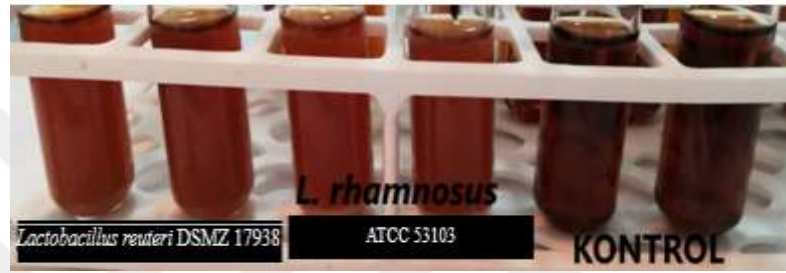
Resim 3.27. Antimikrobiyal duyarlılık testi için aktiveştirilen bakteriler

Müller-Hinton Agar besiyeri plaklara hazırlandı ve yayma ekim ile 200 μ l paralelli olarak ekim yapıldı. Watmann No:4 filtre kağıtlarından hazırlanan steril diskler plakalara yerleştirildi. 10-15 μ l paralelli olarak *A.vera* ve *C. nucifera* örnekleri steril disklere emdirildi ve 37°C'de 24 saat aerobik ortamda inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra inhibisyon zon çapları ölçüldü.



Resim 3.28. Antimikrobiyal duyarlılık çalışması

3.2.3.2. Probiyotik suşlar üzerinde *A. vera* ve *C. nucifera*'nın prebiyotik aktivite tayini *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17938, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 suşları Nutrient Broth besiyerinde iki kere aktifleştirilerek canlandırıldı. Canlandırılan suşlar 600 nm'de 0,6 OD'ye ayarlandı ve hacimce az MRS Broth'a 100 µl olacak şekilde ekildi. Ekilen suşlarla eşit miktarda *A.vera* ve *C. nucifera* eklendi. 42°C'de 24 saat aerobik ortamda inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında spektrofotometre 600 nm'de okuma yapıldı.



Resim 3.29. Kullanılan prebiyotik suşlar

3.2.4. Biyokimyasal çalışmalar

3.2.4.1. Total antioksidan kapasite ölçümü (TAS) kiti

Toatal antioksidan çalışmalarında Rel Assay Diagnostics (Türkiye) kiti kullanıldı. Protokolde üreticinin talimatlar izlendi ve veriler spektrofotometrede 600 nm'de okuma yapılarak hesaplandı.



Resim 3.30. Kullanılan TAS kiti (Rel assay) ve uygulanan materyaller

3.2.4.2. DPPH (1,1-difenil 2-pikril hidrazil) serbest radikal süpürücü aktivite tayini

DPPH• serbest radikali giderme aktivitesi Blois metodunun (1958) bir türevine göre araştırıldı. DPPH (1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical) 0,1 mM olacak şekilde hesaplandı ve tartıldı. Tartılan miktar etanolde çözülerek +4°C’de karanlıkta saklandı ve çalışmalarda iki katı oranla örneklerle uygulandı. 30 dakika 37°C’de karanlıkta inkübe edilen örneklerin yoğunlukları 517 nm’de ölçüldü. İlk ölçümün ardından 30 dakika daha 37°C’de karanlıkta inkübasyon yapılarak 517 nm’de ölçüm alındı.



Resim 3.31. DPPH kiti (Sigma)

Çalışmanın yorumlanması için, Standart olarak BHT (Bütil hidroksi toluen) suda ve etanolde 2.5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 mg/ml pşacak şekilde velirli oranlarda hazırlandı.

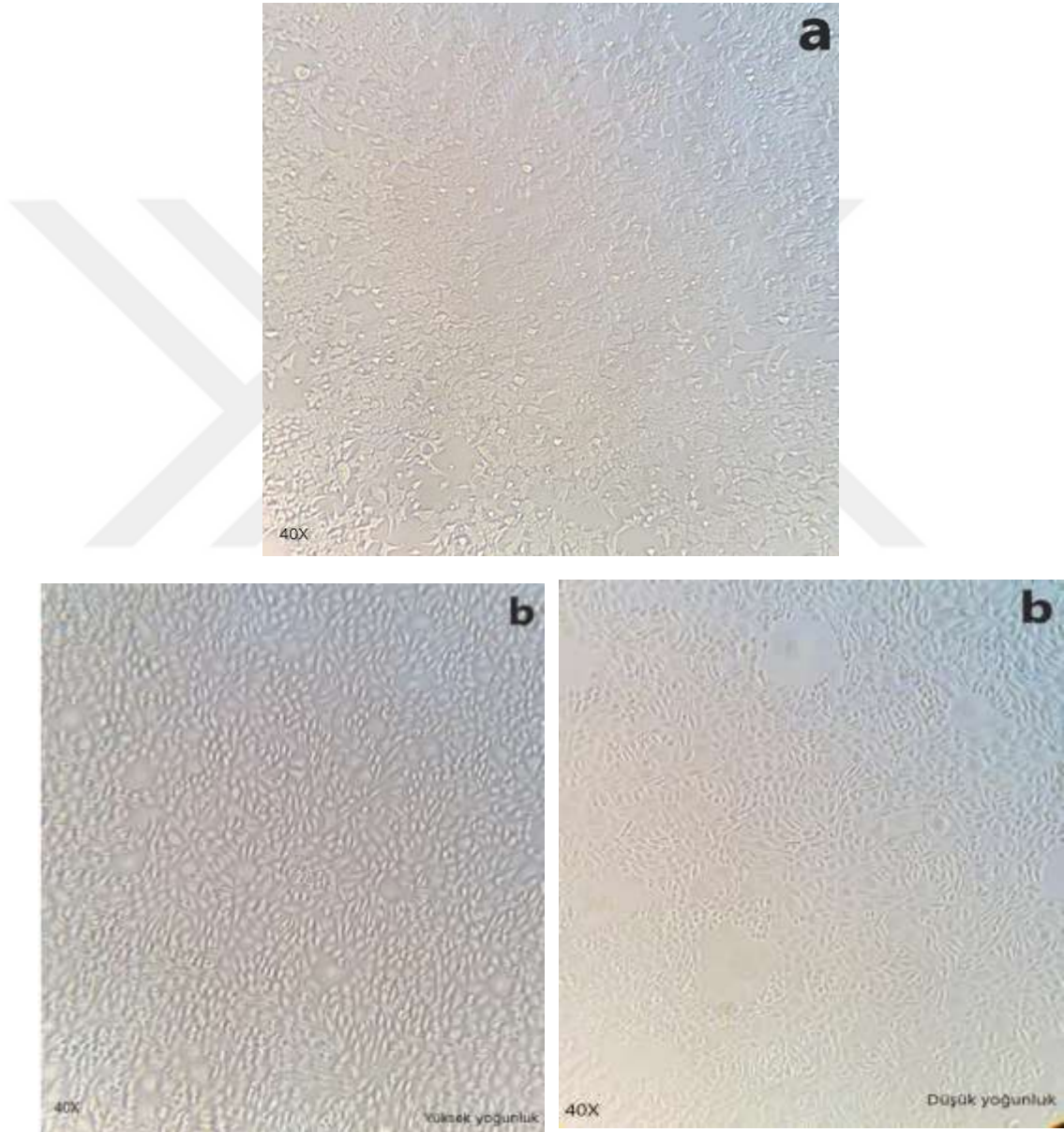
3.2.5. İstatiksel analiz

Tüm deneyler tekrarlı ve kontrollü setler şeklinde tasarlanıp uygulandı. Çalışmamızda elde edilen veriler ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi. Ayrıca hücre analiz verileri Excell (2016) programıyla hesaplandı ve Graphpad Prism (9.0) programıyla IC₅₀ ve EC₅₀ (yarım en yüksek inhibitör konsantrasyon-yarım maksimal etkili konsantrasyon) değeri belirlenerek, istatistik hesaplamaları yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hücre Kültürü Çalışma Sonuçları

Hücre kültürü yöntemi %10'luk FBS'li medium ile Hep-G2 hepatoselüller karsinom hücrelerinin (Resim 4.1.a) ve L929 fare fibroblast hücrelerinin (Resim 4.1.b) üretimi yapıldı. Veriler elde edildi ve resim 4.1'de gösterildi.



Resim 4.1. a. Hep-G2 hepatoselüller karsinom hücreleri 40X görüntüsü b. L929 fare fibroblast hücreleri 40X görüntüsü b.1.yüksek yoğunluklu b.2. düşük yoğunluklu

4.2. MTT Testi Verileri

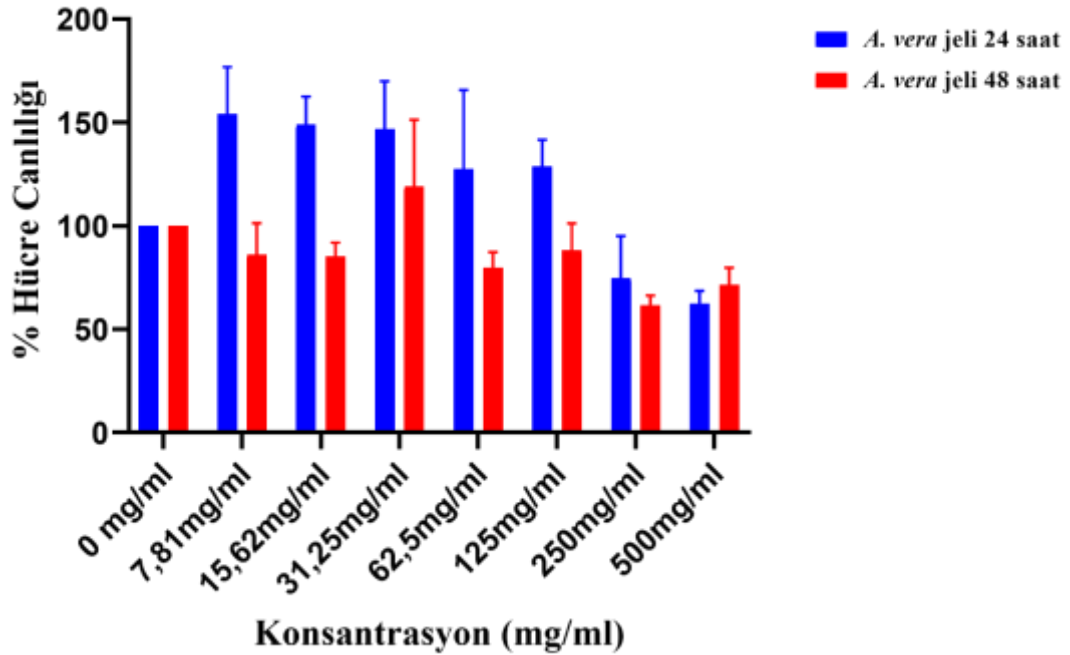
Üretilen Hep-G2 ve L929 hücreleri üzerinde üç tekrarlı setler halinde çalışılan *A. vera*, *C. nucifera* özü, *C. nucifera* iç suyu ve *C. nucifera* sütünün etkileri 24 saat ve 48 saat izlendi ve verileri ELISA okuyucu ile belirlendi. Elde edilen değerler Excell (2013) programıyla hesaplandı ve GraphPad Prism 9 proglamıyla IC₅₀-EC₅₀ değeri belirlenerek, istatistik hesaplamaları yapıldı.

4.2.1. *Aloe vera* jelinin % canlılık sonuçları

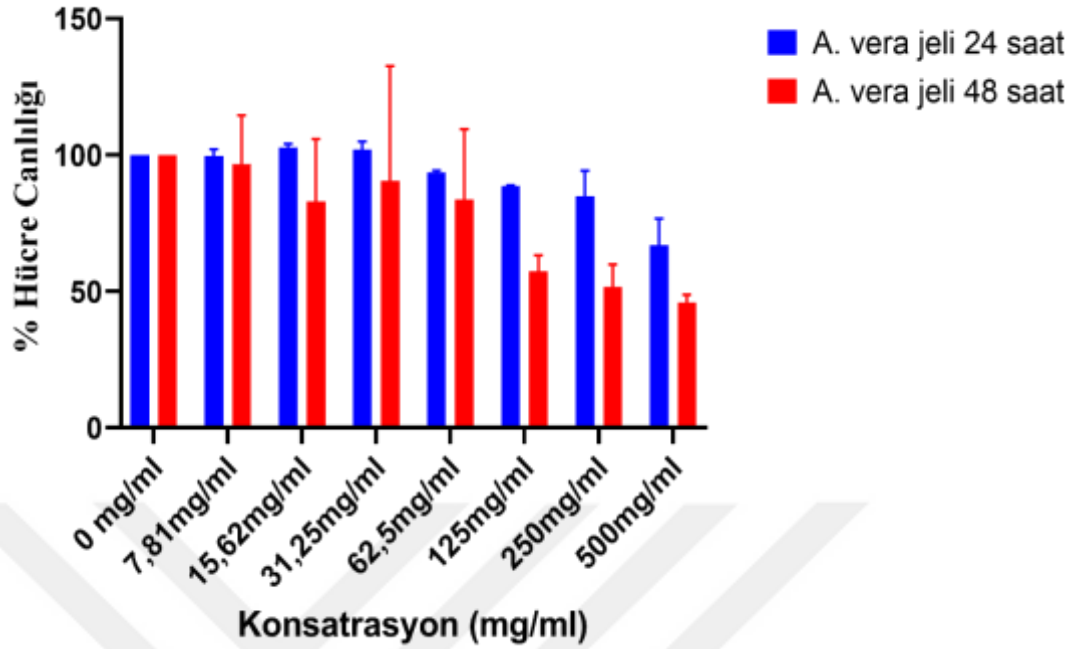
Aloe vera jelinin L929 fibroblast hücreleri ve Hep-G2 hepatoselüler karsinoma hücreleri üzerinde etkileri % canlılık olarak belirlendi. (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2.).

L929 hücre hattında 24 saatlik *A. vera* muamelesi sonucunda 7,81 mg/ml konsantrasyonda en yüksek % canlılık görülürken, 48 saatlik muamelede 31,25 mg/ml konsantrasyonda en yüksek % canlılık görüldü.

Hep-G2 hepatoselüler karsinoma hücrelerinde *A. vera* muamelesi sonuçları en iyi canlılık yüzdesi 24 saatte ve 48 saatte ise 500 mg/ml'de görüldü.



Şekil 4.1. *Aloe vera*'nın L929 fibroblast hücreleri % canlılık sonuçları



Şekil 4.2. *Aloe vera*'nın Hep-G2 hücrelerinde % canlılık sonuçları

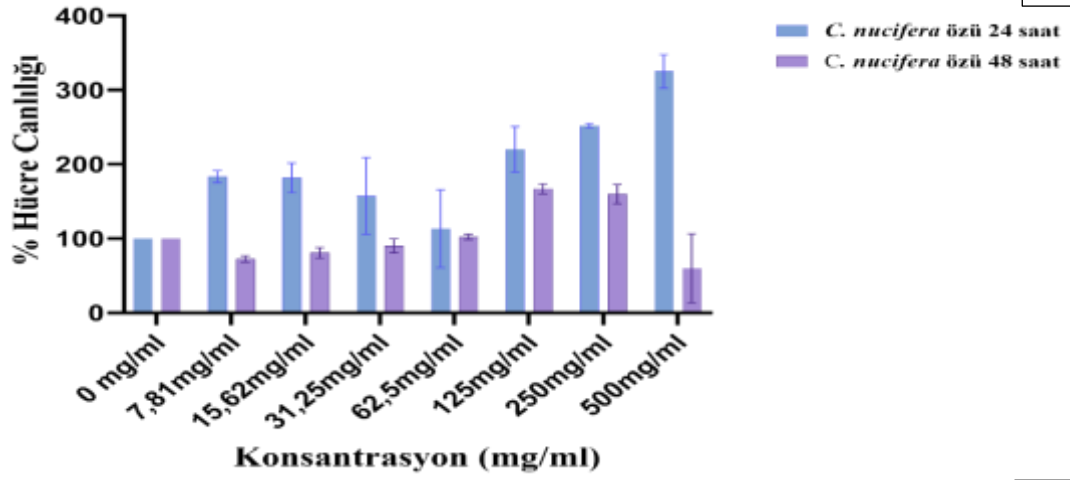
4.2.2. *Cocos nucifera*'nın % canlılık sonuçları

Cocos nucifera olarak bilinen *Cocos nucifera*'dan elde edilen özün, iç suyun ve sütün L929 fibroblast hücreleri ve Hep-G2 hepatoselüler karsinoma hücreleri üzerinde etkileri % canlılık olarak belirlendi.

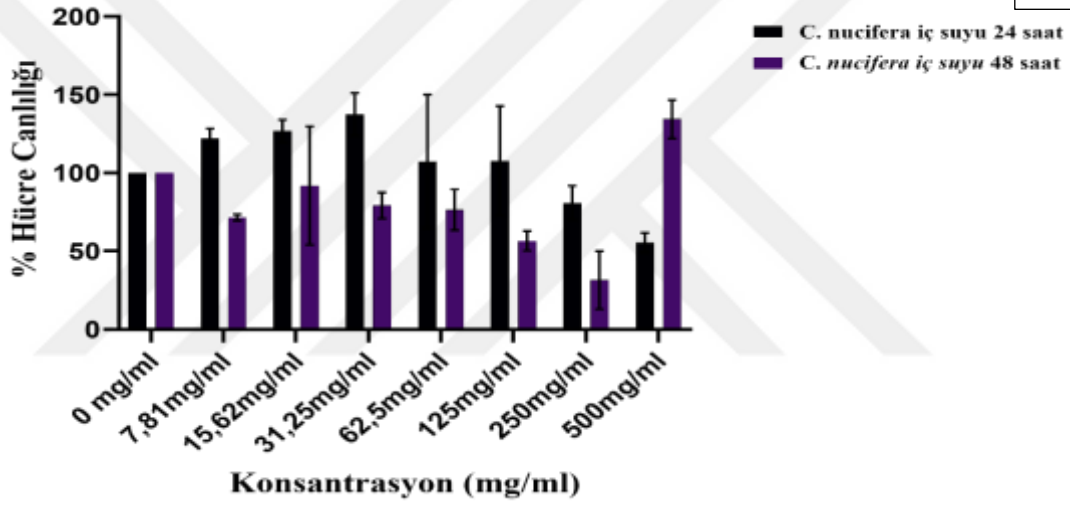
L929 fibroblast hücrelerinde 24/48 saatler içinde *C. nucifera* sütü için en iyi canlılık yüzdeliği 250 mg/ml'de saptandı. *C. nucifera* iç suyunda 24 saatlik muamelede 31,25 mg/ml'de, 48 saatlik muamelede ise 500 mg/ml konsantrasyonu bulundu. En iyi canlılık yüzdesi *C. nucifera* özünde ise 24 saatte 500 mg/ml'de 48 saatte 125 mg/ml olarak belirlendi (Şekil 4.3).

Hep-G2 hepatoselüler karsinoma hücreleri üzerinde *C. nucifera* özünün 24 ve 48 saatte sırasıyla % canlılığı 62,5 ve 250 mg/ml en iyi sonucu verdiği görüldü. İç suyu etkisinin hücreler üzerindeki en iyi canlılık yüzdesi 24 saatte 250 mg/ml'de 48 saatte ise 500 mg/ml'de saptandı. *C. nucifera* sütünün hücrelerdeki canlılık yüzdesi 24 ve 48 saatte sırasıyla 500 mg/ml şeklinde bulundu (Şekil 4.4).

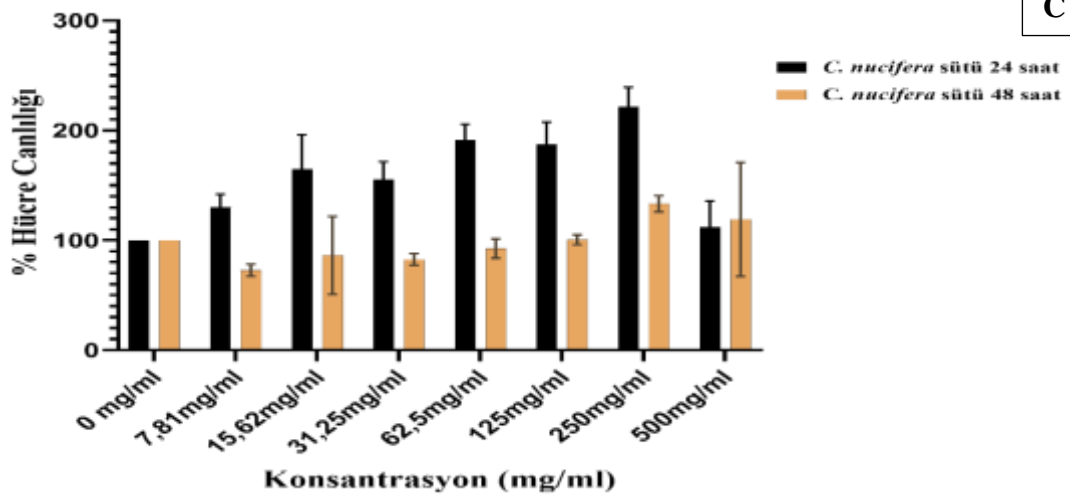
A



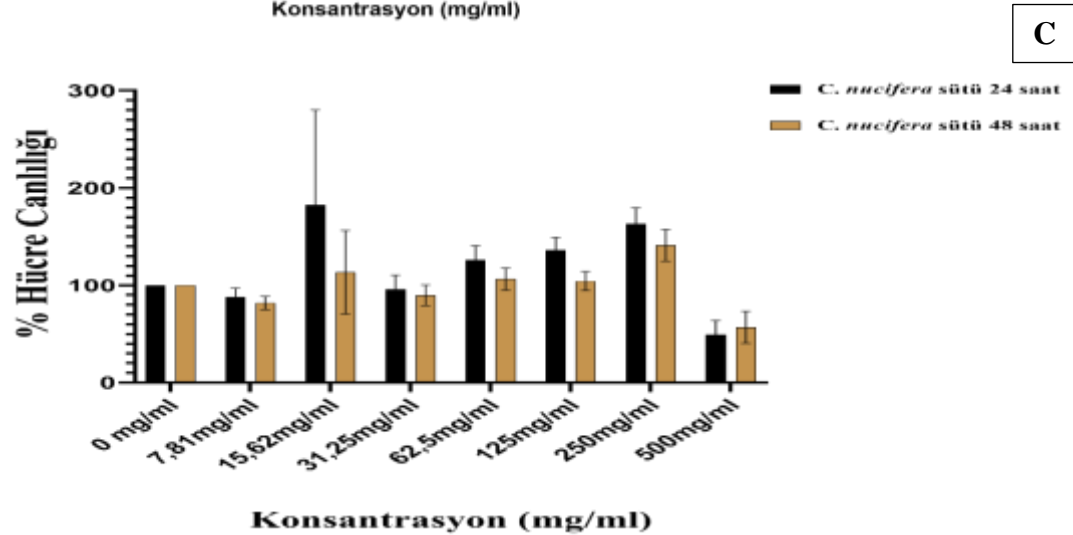
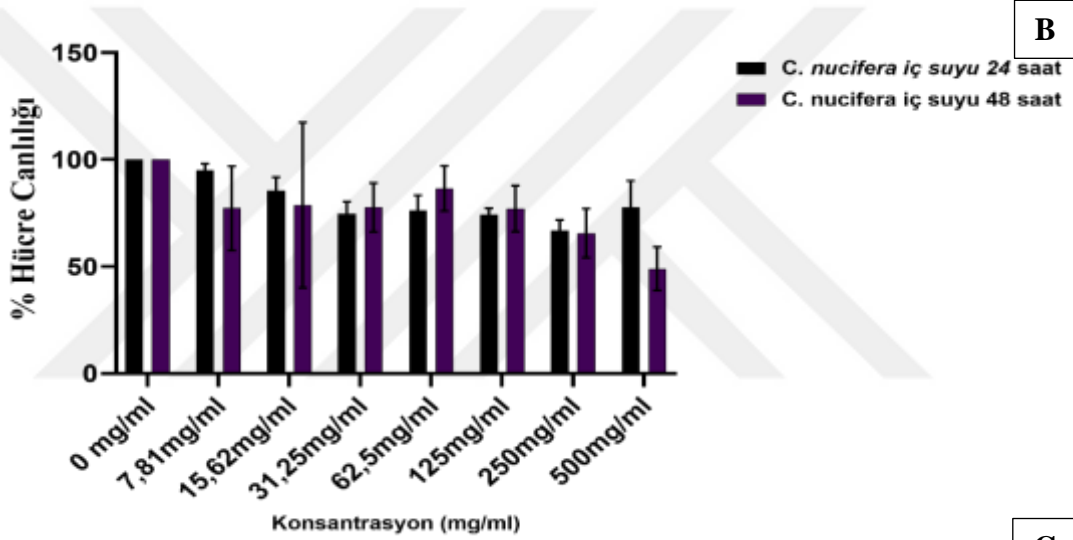
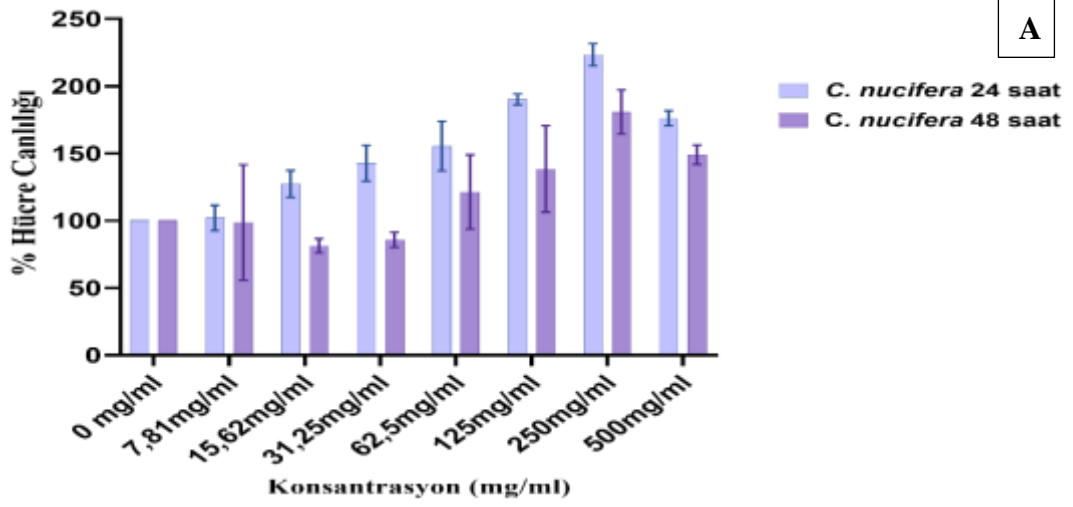
B



C



Şekil 4.3. A. *Cocus nucifera* özünün B. *Cocus nucifera* iç suyunun C. *Cocus nucifera* sütünün L929 fibroblast hücrelerindeki % canlılık sonuçları



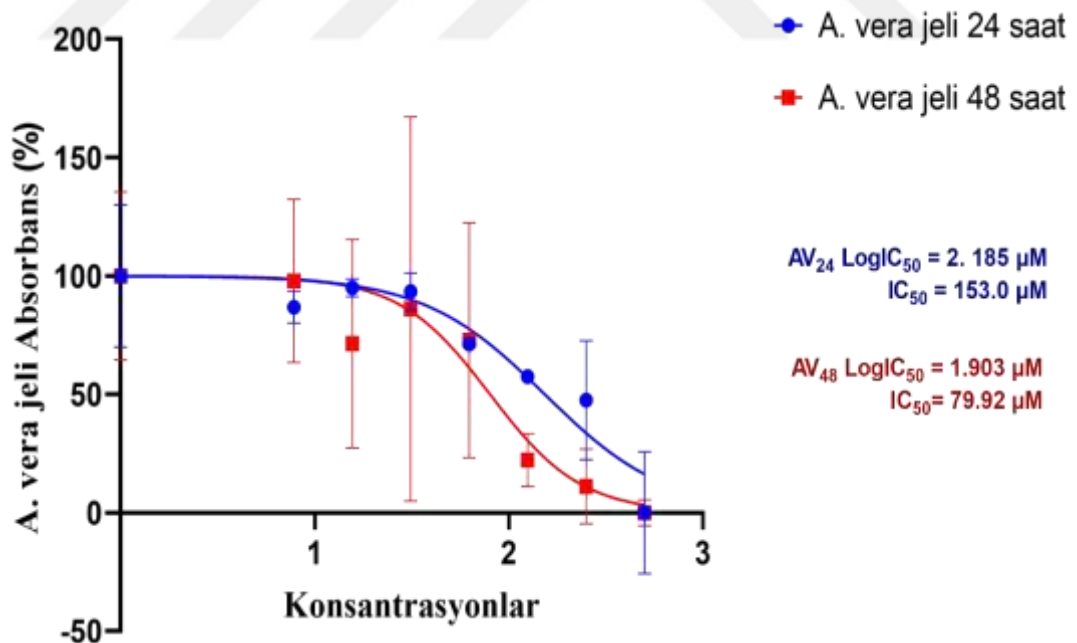
Şekil 4.4. A. *Cocus nucifera* özünün B. *Cocus nucifera* iç suyunun C. *Cocus nucifera* sütünün Hep-G2 hepatoselüler karsinoma hücrelerindeki % canlılık sonuçları

4.2.3. *Aloe vera* jelinin sitotoksitite sonuçları

Aloe vera içeriği olarak kullanılan jel kısmının hepatosellüler karsinoma hücreleri olan Hep-G2 hattındaki etkileri jelin yoğunluk oranına bağlı olarak değişim gösterdi. 500 mg/ml ile 7,81 mg/ml arasında değişiklik gösteren konsantrasyon oranlarında sitotoksik etki ortalaması 24 saatlik muamelede 60,475 mg/ml iken, 48 saatlik uygulamada ise 44,642 mg/ml olarak saptandı. *A. vera* jelinin Hep-G2 hücresindeki saate göre değişim gösteren IC_{50} (yarım en yüksek inhibitör konsantrasyon) değerleri Çizelge 4.1'de verildi. IC_{50} değeri düşük olan 24 saat *Aloe vera* uygulamasının sitotoksik değeri yüksekti. Sonuçlar Şekil 4.5'da verildi.

Çizelge 4.1. *Aloe vera* jelinin Hep-G2 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi

	<i>Aloe vera</i> 24 saat	<i>Aloe vera</i> 48 saat
$IC_{50} \pm SD$ ($\mu\text{g/ml}$)	153,0 \pm 12,73	79,92 \pm 34,68

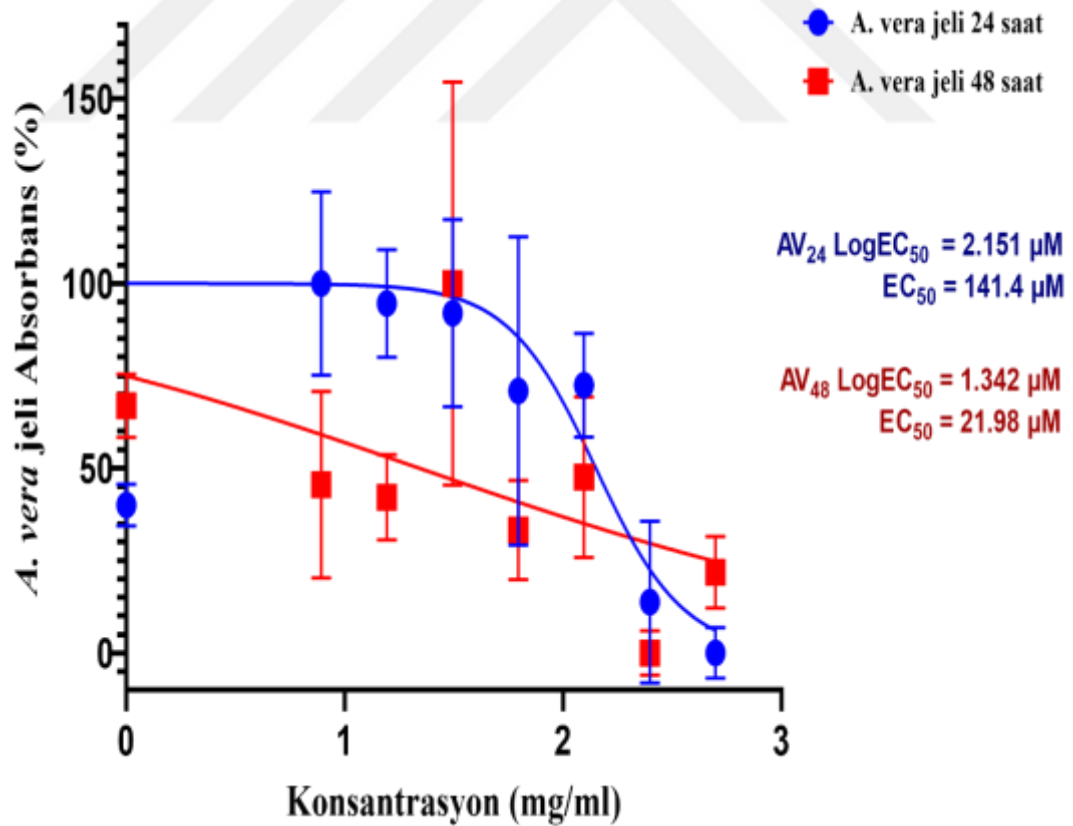


Şekil 4.5. Hep-G2 hücresinde *Aloe vera* IC_{50} değer grafiği (Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0 mg/ml)(Grafikte logaritmik değerler kullanılmıştır)

Sağlıklı olan L929 fibroblast hücre hattında *Aloe vera*'nın inhibe etmesi değil stimüle etmesi beklendi. Bazı kuyucuklarda jelin yoğunluk oranına bağlı olarak ters etki gözlemlendi ve inhibe ettiği belirlendi. Konsantrasyon değerlerindeki stimüle ortalaması sırasıyla 24 ve 48 saatte 117,86 mg/ml ve 86,45 mg/ml olarak hesaplanmıştır. EC_{50} (yarım maksimal etkili konsantrasyon) değerleri hesaplanan (çizelge 4.2.) *Aloe vera* jeli etkisinin EC_{50} değeri ile ters orantılıdır. Ve en iyi stimüle gösteren etki *A. vera* 48 saattedir ve EC_{50} değeri $21,98 \pm 18,873 \mu\text{g/ml}$ olarak hesaplandı. Sonuçlar Şekil 4.6'da verildi.

Çizelge 4.2. *Aloe vera* jelinin L929 hücreleri üzerindeki etkisi

	<i>Aloe vera</i> 24saat	<i>Aloe vera</i> 48 saat
$EC_{50} \pm SD (\mu\text{g/ml})$	$141,4 \pm 19,384$	$21,98 \pm 18,873$



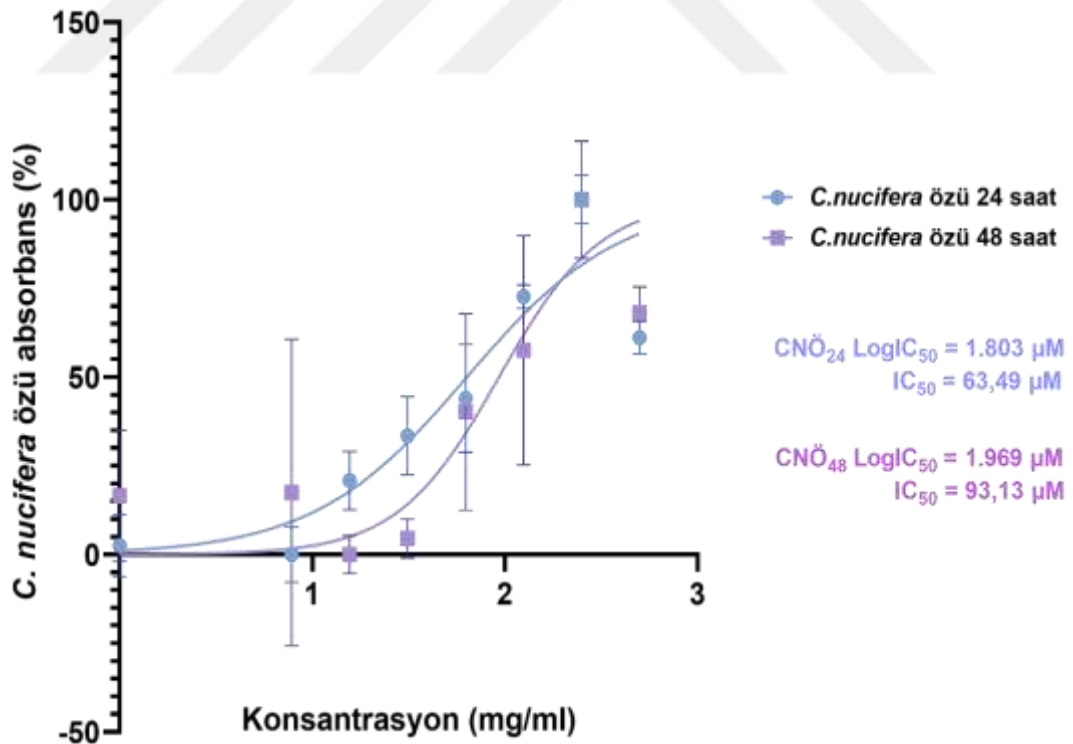
Şekil 4.6. L929 hücresinde *Aloe vera* EC_{50} değer grafiği (Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0 mg/ml)(Grafikte logaritmik değerler kullanılmıştır)

4.2.4. *Cocos nucifera* sitotoksitite sonuçları

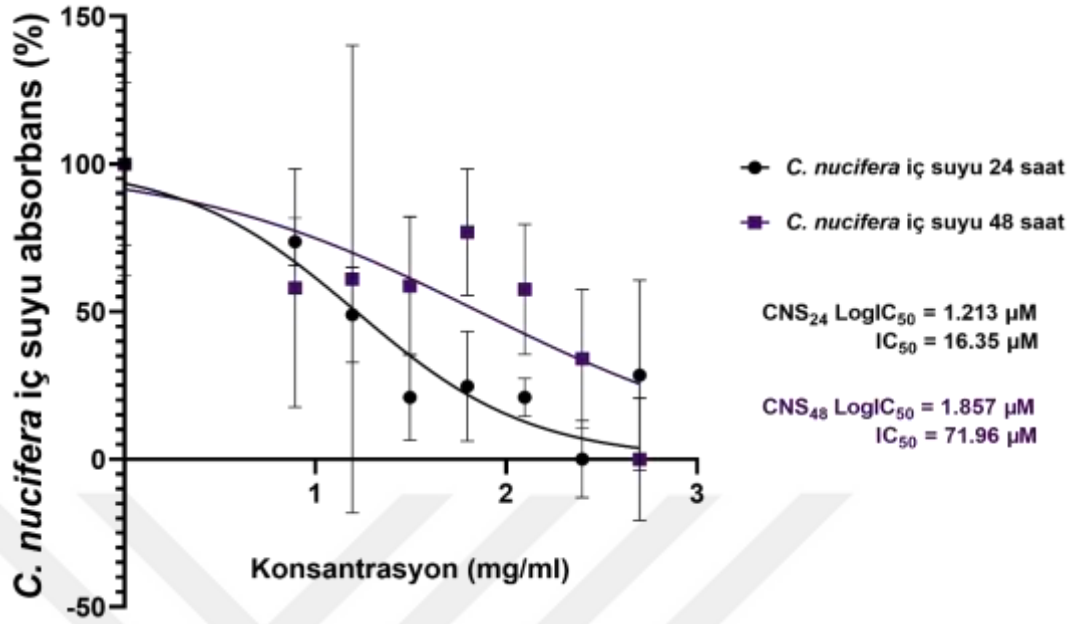
Cocos nucifera'nın deneylerde üç hali kullanılmış olup kanserli hücre hattı olarak bilinen Hep-G2 hücre hattındaki 24 saatlik uygulama sonuçlarına göre % canlılıkları ortalama sıralaması $CNS_{48} > CNS_{24} > CNÖ_{24} > CNÖ_{48}$ şeklinde iken, IC_{50} değerlerinde var olan sitotoksitite sıralaması ise $CNS_{24} > CNÖ_{24} > CNS_{48} > CNÖ_{48} > CNS_{24} > CNÖ_{48}$ şeklinde belirlenmiştir (Çizelge 4.3). Hesaplanmaların grafize hali Şekil 4.7, 4.8 ve 4.9'da verilmiştir.

Çizelge 4.3. *Cocos nucifera*'nın Hep-G2 hücreleri üzerindeki sitotoksitite etkisi

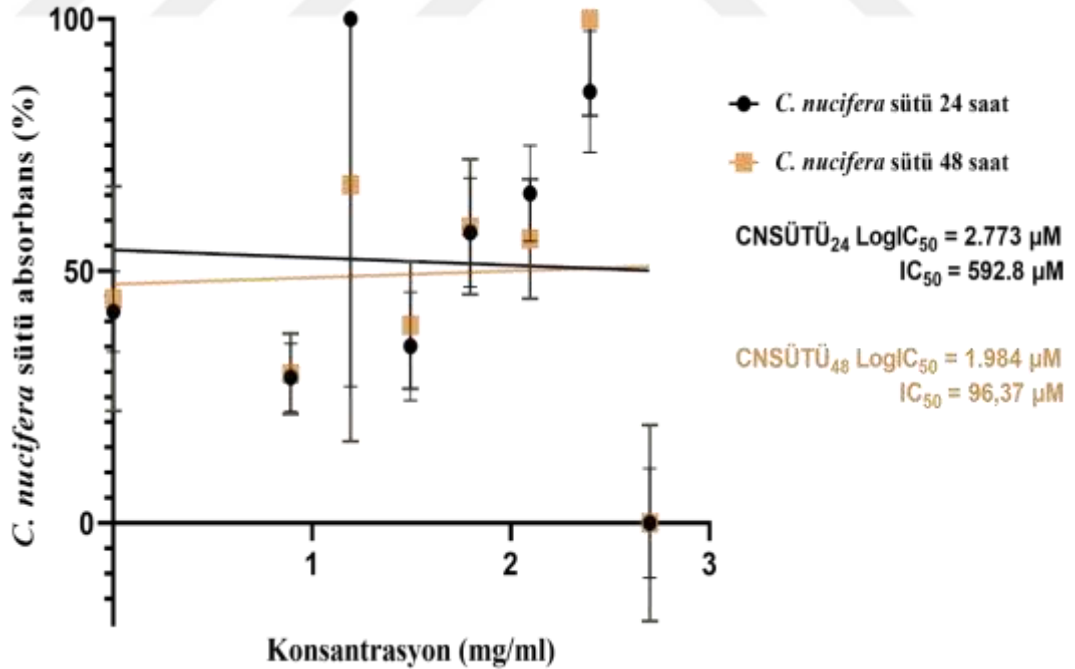
	Özü		İç suyu		Süt	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
$IC_{50} \pm SD$	63,49 ±	93,13 ±	93,13 ±	96,37 ±	16,35 ±	71,96 ±
($\mu g/ml$)	8,21	19,536	19,536	33,555	17,711	19,703



Şekil 4.7. Hep-G2 hücresinde *Cocus nucifera* özünün IC_{50} değer grafiği (Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0mg/ml)(Grafikte logaritmik değerler kullanılmıştır)



Şekil 4.8. Hep-G2 hüresinde *Cocus nucifera* iç suyunun IC₅₀ değeri grafiği
(Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0 mg/ml)(Grafikte logaritmik değeri kullanılmıştır)

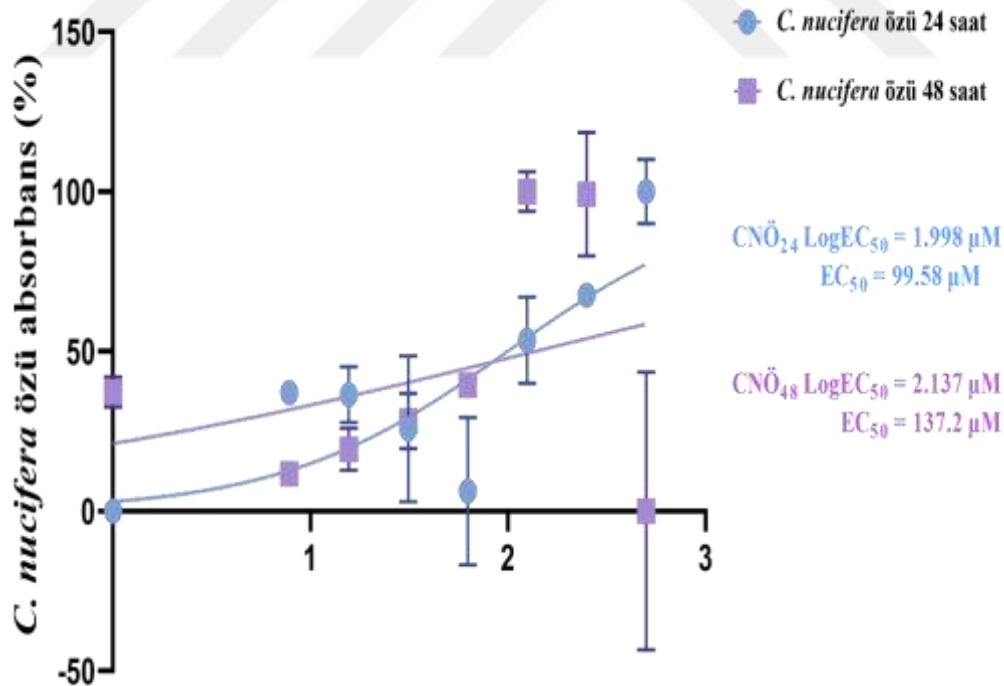


Şekil 4.9. Hep-G2 hüresinde *Cocus nucifera* süütünün IC₅₀ değeri grafiği
(Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0 mg/ml) (Grafikte logaritmik değeri kullanılmıştır)

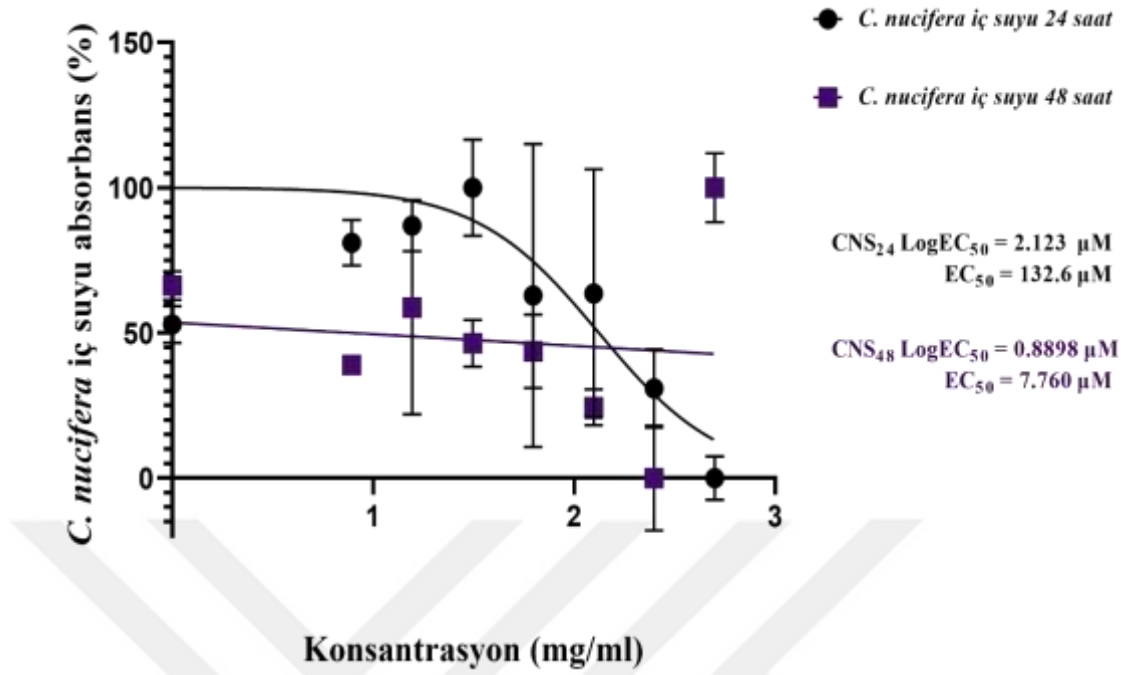
L929 hücre hattında *C. nucifera* 'nın proliferatif etkisi canlılık yüzdesi ortalaması özüne, iç suyuna ve sütüne göre değişirken hücrelere uygulanan yoğunluk miktarı oranına ve süresine göre de değişmektedir. Yüzde canlılık total ortalaması 191,374 ile *C. nucifera* özü 24 saatte belirlenirken, en düşük yüzdelik 77,125 ile *C. nucifera* iç suyu 48 saatte bulunmuştur. Yüzdelikleri belirlenen ve sağlıklı hücrelerde etkili konsantrasyonu (EC_{50}) sırasıyla $CNS_{48} > CNS_{24} > CNÖ_{24} > CNÖ_{48}$ belirlenmiştir (Çizelge 4.4). Hesaplanmaların grafize hali Şekil 4.10, 4.11 ve 4.12'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. *Cocos nucifera*'nın L929 hücreleri üzerindeki etkisi

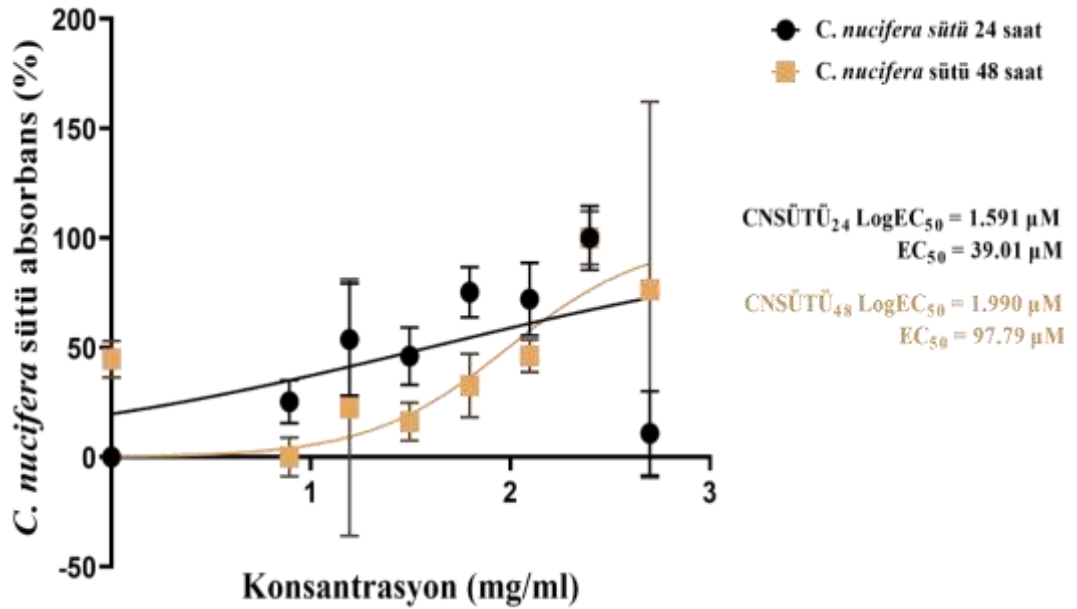
	Öz		İç su		Süt	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
EC_{50}	99,6	137,2	39,0	97,8	132,6	7,8
± SD	± 10,7	± 12,0	± 19,4	± 12,6	± 14,38	± 25,6



Şekil 4.10. L929 hücrelerinde *Cocos nucifera* özünün EC_{50} değer grafiği (Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0 mg/ml) (Grafikte logaritmik değerler kullanılmıştır)



Şekil 4.11. L929 hücrelerinde *Cocus nucifera* iç suyunun EC_{50} değer grafiği (Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0 mg/ml) (Grafikte logaritmik değerler kullanılmıştır)

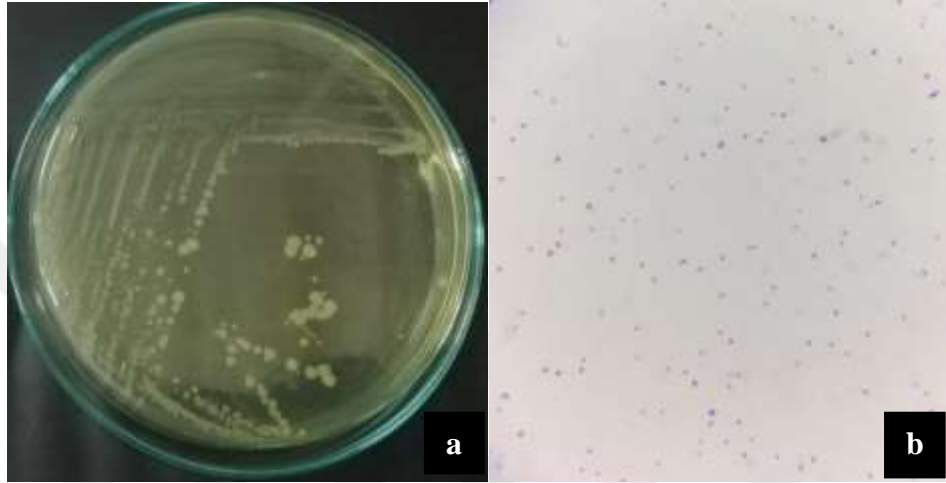


Şekil 4.12. L929 hücrelerinde *Cocus nucifera* sütünün EC_{50} değer Grafiği (Konsantrasyonlar 500-250-125-62,5-31,25-15,62-7,81-0 mg/ml) (Grafikte logaritmik değerler kullanılmıştır)

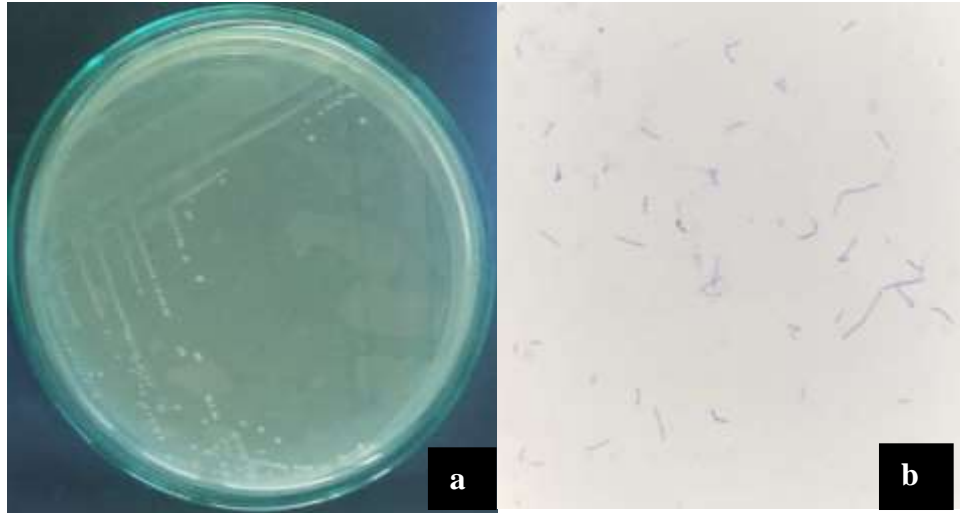
4.3. Mikrobiyolojik Çalışma Verileri

4.3.1. Antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları

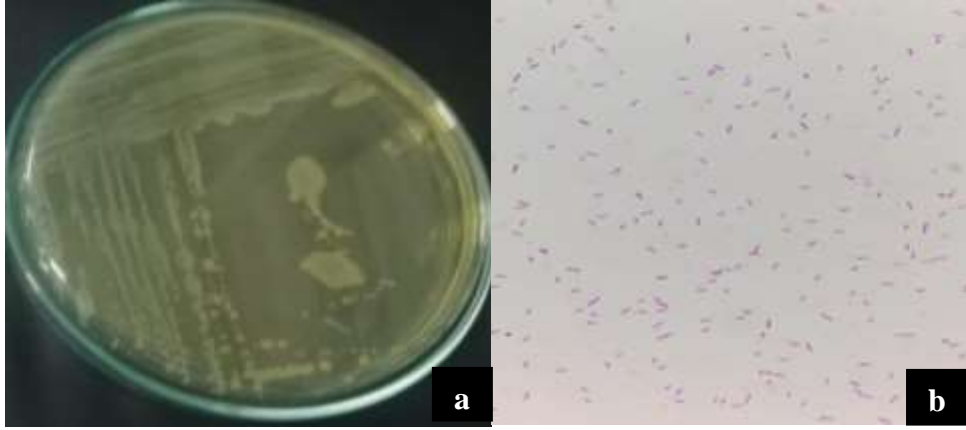
Staphlacoccus aureus ATCC 25923, *Pseudomanas aeroginosa* ATCC 27853, *Enterococcus feacalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 suşları iki kere aktifleştirerek kullanıldı (Resim 4.2.).



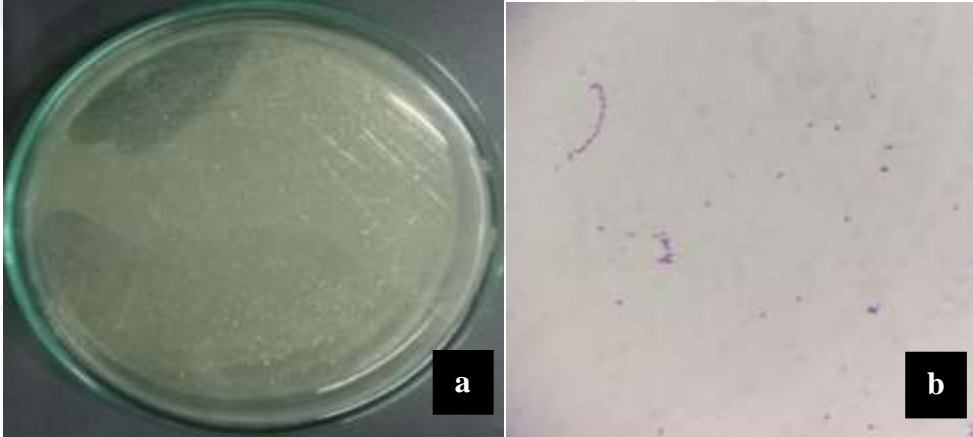
Resim 4.2. *Staphlacoccus aureus* ATCC 25923 suşunun a.koloni görüntüsü b. mikroskopik görüntüsü (100X)



Resim 4.3. *Pseudomanas aeroginosa* ATCC 27853 suşunun a. koloni görüntüsü b.mikroskopik görüntüsü (100X)



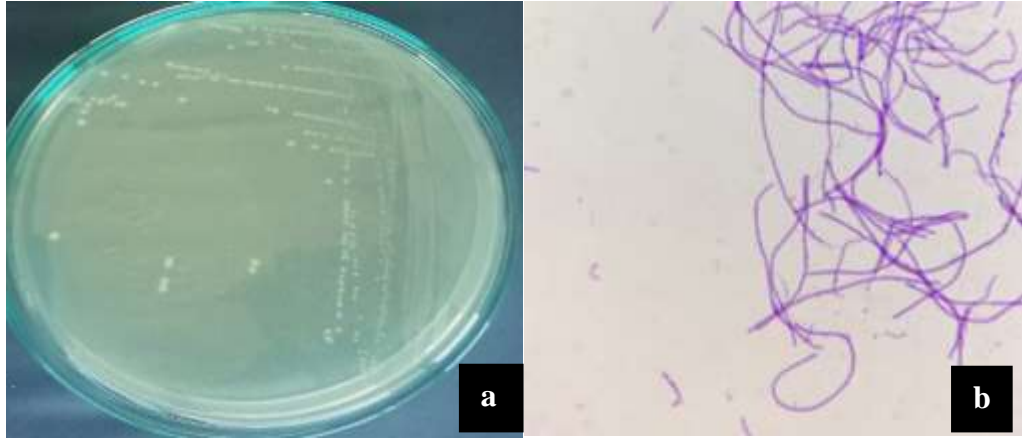
Resim 4.4. *Escherichia coli* ATCC 25922 suşunun a. koloni görüntüsü b. mikroskopik görüntüsü (100X)



Resim 4.5. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşunun a. koloni görüntüsü b. mikroskopik görüntüsü (100X)

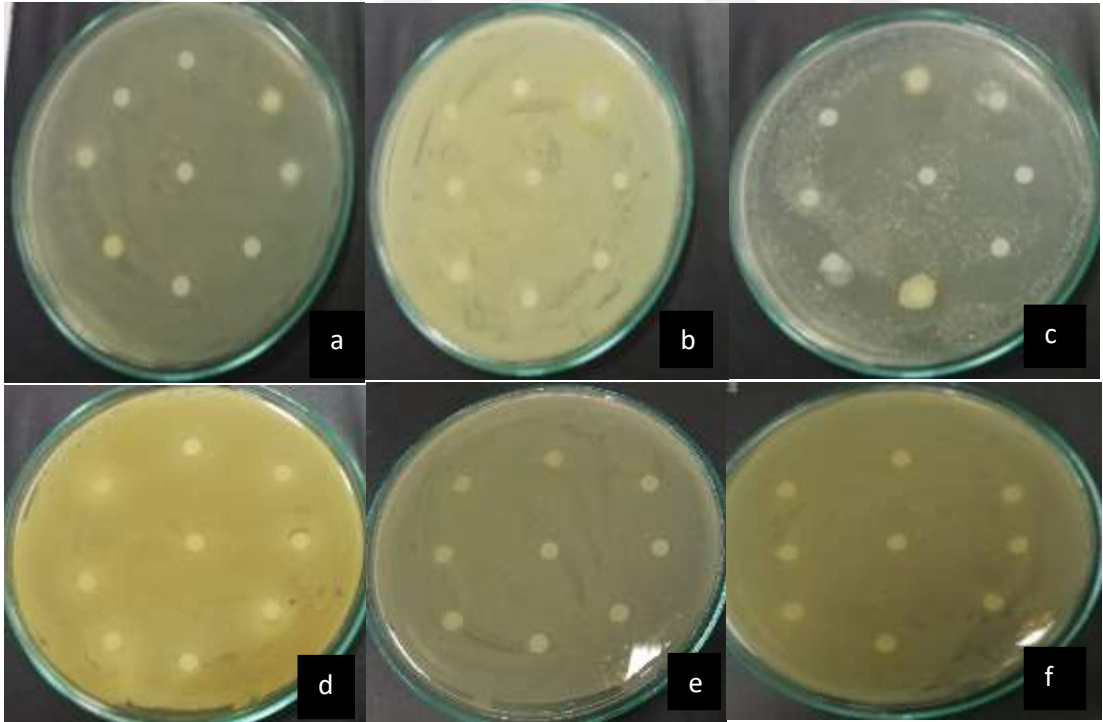


Resim 4.6. *Candida albicans* ATCC 10231 suşunun a. koloni görüntüsü b. mikroskopik görüntüsü (100X)



Resim 4.7. *Bacillus subtilis* ATCC 6633 suşunun a. koloni görüntüsü b. mikroskopik görüntüleri (100X)

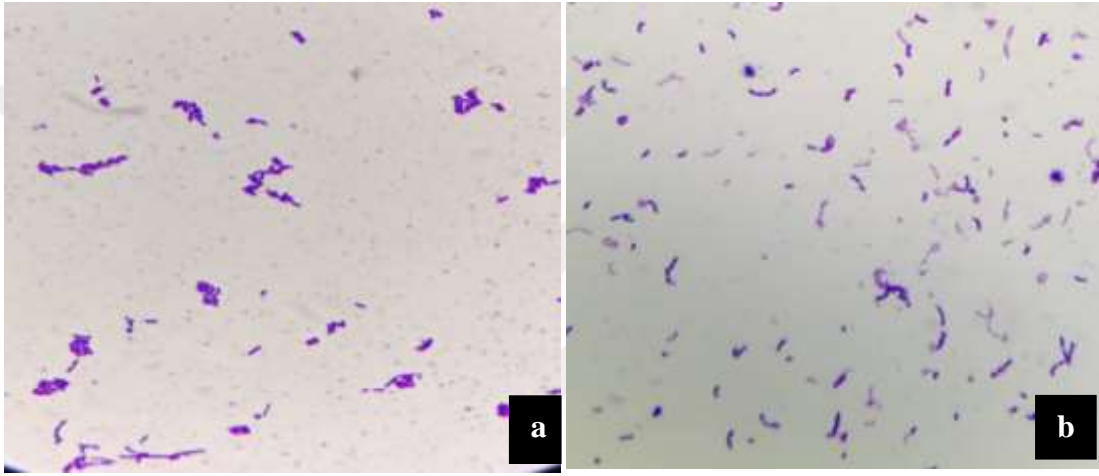
Seçilen suşlar nutrient broth besi ortamında aktifleştirep 0.6 O.D'ye ayarlanmış ve disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılığına bakılan *A. vera* jeli, *C. nucifera* özütü, *C. nucifera* iç suyu ve *C. nucifera* sütü zon oluşturmamıştır (Resim 4.8.).



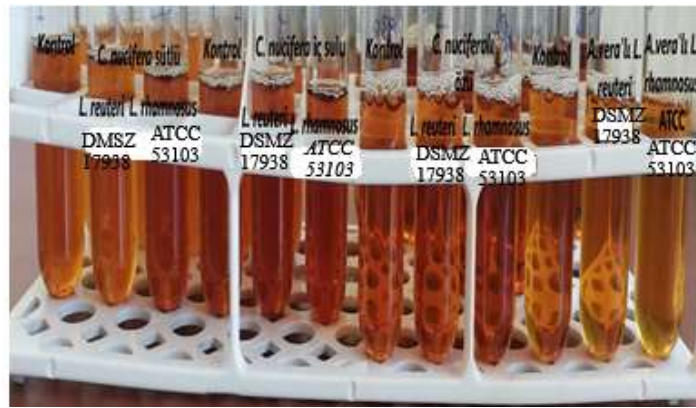
Resim 4.8. a. *P. aeruginosa* ATCC 27853, b. *S. aureus* ATCC 25923, c. *C. albicans* ATCC 10231, d. *B. subtilis*, e. *E. coli* ATCC 25922, f. *E. faecalis* ATCC 29212 suşlarında antimikrobiyal etkisi bakılan *A. vera* ve *Cocus nucifera*'nın (özütü, iç suyu ve sütünün) bu patojenler üzerinde 10-15 µl miktarında etki göstermemiştir ve zon oluşumu gözlemlenmemiştir

4.3.2. Probiyotik suşlar üzerinde *A. vera* ve *C. nucifera*'nın prebiyotik aktivite sonuçları

Probiyotik suş olarak tanımlanan ve etkileri bilinen *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17938 ve *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 suşları belirlenmiş (Resim 4.9.) ve suşlar üzerinde *A. vera* jelinin, *C. nucifera* özünün, *C. nucifera* iç suyunun ve *C. nucifera* sütünün prebiyotik aktivitesine bakılmış (Resim 4.10.) ve kontrollere göre proliferasyon özelliği olduğu ve probiyotik suşların büyümesinde olumlu sonuçlar oluşturduğu saptanmıştır ve Çizelge 4.5’de verilmiştir.



Resim 4.9. a. *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17938 ve b. *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 probiyotik suşların ışık mikroskop görüntüleri (100X)



Resim 4.10. *A. vera* jelinin, *C. nucifera* özünün, *C. nucifera* iç suyunun ve *C. nucifera* sütünün *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17938 ve *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 suşlarındaki makroskobik etki görüntüsü

Çizelge 4.5. Probiyotik suşlar üzerinde *A. vera* ve *C. nucifera* 'nın prebiyotik aktivite yüzdesi verileri

Materyal	Büyüme Yüzdesi	
	<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103	<i>L.reuteri</i> DSMZ17938
<i>A. vera</i> jeli	% 117	% 104
<i>C. nucifera</i> özü	% 134	% 119
<i>C. nucifera</i> iç suyu	% 116	% 101
<i>C. nucifera</i> sütü	% 122	% 107

4.4. Biyokimyasal Çalışma Verileri

4.4.1. Total antioksidan kapasite ölçüm (TAS) sonuçları

Rel assay total antioksidan kapasite ölçüm kitinin prosedürüne göre yapılan ve ölçümü gerçekleştirilen maddelerin sonuçları Çizelge 4.6'de verilen referans değerler doğrultusunda yorumlanmıştır.

Kite göre, geleneksel olarak stabil bir antioksidan standart çözelti ile kalibre edilir. E vitamini analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılır.

Çizelge 4.6. TAS kiti referans değer tablosu

TAS REFERANS DEĞERLERİ (mmol Trolox Equiv./L)		
>2,0		Çok iyi
1,45	2,00	Normal
1,20	1,45	Tolere edilebilir
1,00	1,20	Düşük antioksidan seviyesi
<1,20		Çok düşük antioksidan seviyesi

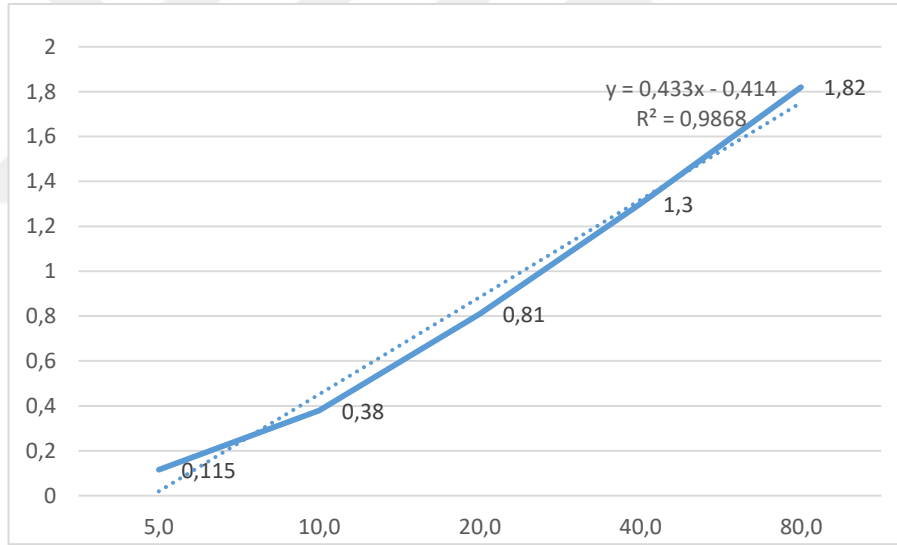
Aloe vera ve *Cocos nucifera* özütlerinin (özü, iç suyu ve sütü) sonuçları için aralarında antioksidan bakımından en zengin olan 2,79 mmol/L ile *C. nucifera* özü olarak

bulunurken, en düşük antioksidan kapasitesine sahip olan materyal ise *C. nucifera* sütü olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. *Aloe vera* ve *C. nucifera* özütlerinin (özü, iç suyu ve sütü) antioksidan sonuçları ve değerlendirmesi

Örnekler	mmol/L	Değerlendirme
<i>A. vera</i>	0,2	Normal
<i>C. nucifera</i> özü	2,79	Çok iyi
<i>C. nucifera</i> sütü	0,94	Çok düşük antioksidan seviyesi
<i>C. nucifera</i> suyu	1,91	Normal

4.4.2. DPPH serbest radikal süpürücü aktivite sonuçları



Şekil 4.13. DPPH grafiği

Antioksidan madde olan BHT ile kıyaslanan ve standartlar sonucunda değerlendirilen örneklerin DPPH aktivite sonuçları elde edildi. *Aloe vera* 21,58 mg/ml, *C. nucifera* özü 21,40 mg/ml, *C. nucifera* iç su 22,04 mg/ml ve *C. nucifera* süt 22,14 mg/ml antioksidan değerlerine sahip oldukları bulundu. Aralarındaki kıyaslamaya göre en iyi aktivite *C. nucifera* sütünde tespit edilirken, en düşük aktivite ise *C. nucifera* özünde bulundu.

5. TARTIŞMA

Kanser, tümör dokularının hızla büyüyerek etraftaki dokulara yayılması ve bulunduğu dokuda işlevsel bozukluklara yol açarak dokuların, organların çalışmasını engelleyen ve kişinin ölümüne yol açan bir hastalıktır. Patolojisinin anlaşılması ve tedavi yollarının bulunması oldukça önemlidir.

Karaciğer kanseri çeşitli metabolik, çevresel ve besinsel faktörler nedeniyle karakterize olan bir hastalıktır. Bilhassa, hepatit B - C'nin kronik enfeksiyonları, vücudun kendi bağışıklık sisteminin, bazıları virüsle enfekte olan, diğerleri sadece seyirci olan karaciğer hücrelerine defalarca saldırmasına neden olarak hepatosellüler karsinom gelişimine yardımcı olabilir (Chen ve ark., 2006). Aktifleştirilmiş immün sistemi inflamatuvar hücreleri, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit reaktif türler gibi serbest radikaller salgılar. Bu da DNA hasarına ve kanserojen gen mutasyonlarına yol açabilir (Yang ve ark., 2014). Patolojisinde birçok sebep olmasından kaynaklı olarak karaciğerde meydana gelen herhangi bir hastalığın, kanserin tedavisi ve antihepatotoksitesisi önemlidir.

Aloe vera özütleri ve jeli üzerine çeşitli toksisitesi çalışmalar mevcuttur (Avila ve ark., 1997; Gupta ve Flora, 2005; Matsuda ve ark., 2008; Sehgal ve ark., 2013; Akev ve ark., 2015).

İlaç ana maddesi olan parasetamol ile indüklenen erkek wistar sıçanlarının karaciğer yapısındaki hepatoprotektif etkinliği incelemek için *Aloe vera* yapraklarından izole edilen etanollü heksandan 62,5-125-250 mg/kg konsantrasyonlarda 7 gün verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında 62,5 mg/kg-125 mg/kg- 250 mg/kg konsantrasyonlarda karaciğeri koruyucu etki gösterdiği kontrollere göre kesinleşmiştir. Ve en etkili konsantrasyon olarak 62,5 mg/kg belirlenmiştir (Cahyaningrum, 2011). Lidah ve arkadaşları (2015) ise çalışmalarında, Parasetamol ile sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada *Aloe vera* etanol özütü 4000 mg/kg konsantrasyonunda etkili olup wistar sıçanlarda toksik konsantrasyonlarda parasetamol indüksiyonu sağlaması ile hepatosit hasarını engelleyebildiği vurgulanmıştır (Lidah ve ark., 2015). *Aloe vera* jeli ham özütü uygulanarak tedavi edilmeye çalışılan insan memesi (MCF-7) ve servikal

(HeLa) kanser hücrelerinin canlılığını konsantrasyona ve madde ile etkileşimde kaldığı zamana göre azaldığı gösterilmiştir (Hussain ve ark., 2015; Atik ve ark., 2019). *A. vera* jeli uygulanan sağlıklı hücrelerde kanserli hücrelerin tersine, canlılık önemli ölçüde azalmamıştır. Bu çalışmasının sonuçlarına göre *Aloe vera* jelin kanser hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığını, ancak normal hücrelere toksik olmadığını göstermiştir. MCF-7 ve HeLa hücrelerinin *A. vera* jel ile tedavisi, hücre morfolojide önemli değişikliklere neden oldu. Hücreler yuvarlanır, küçülür ve matristen ayrılır. Değişiklikler *A. vera* jele maruz kalma süresinin artması, yoğunlaşmış apoptotik cisimlerin görünümü, kromatik yoğunlaşma ve parçalanma ile karakterize edilmiştir. Döngü analizinde, *A. vera* jel ile tedaviden sonra G0/G1 fazındaki hücrelerin oranında artış olduğunu bildirilirken *A. vera* jelin apoptoz yoluyla hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Apoptoz, *A. vera* jelinin etkisini indüklemiş, ayrıca bu bitki tarafından bax geninin geliştirilmesiyle ilişkilendirilmiştir. *A. vera* jelin antiproliferatif etkisi, siklin D1 ve p21'in ifadesiyle ilişkilendirilmiştir. Ve kanser hücreleri *A. vera* jel ile tedavi edildiğinde siklin D1 ekspresyonunu azaltırken, p21 ekspresyonunu arttırmıştır (Hussain ve ark., 2015; Atik ve ark., 2019). Fare embriyonik fibroblastlar üzerinde 12-24-72 süre ile 50-100-150 µg/ml *A. vera*'ya maruz bırakılmış ve konsantrasyona bağlı olarak TGF-β1 ekspresyonunu aktive ettiğini, hücre canlılığını arttırdığını, toksik olmadığını literatüre not düşülmüştür (Hormozi ve ark., 2017). Karaciğer, akciğer, glial hücrelerde oluşan kanserlerde hücrelerin çoğalarak metastaz yapmasını ve tümörleşmesini *A. vera* engellediği söylenmiştir (Mascolo ve ark., 2004; Salehi ve ark., 2018; Tuncay, 2019). Hepatosellüler karsinoma hücrelerinde yapılan bir çalışmada, *Aloe vera*'dan ayrı ayrı olarak hazırlanan taze yaprak derisi sulu ve metanolik özütlerinin yanı sıra gölgede kurutulmuş yaprak derisi metanolik özütleri 62,5-125-250 µg/ml konsantrasyonlarda, insan mide (AGS), kolon (HT-29, HCT116) ve hepatoselüler (HEP-G2) insan umbilikal ven endotelial hücrelerine (HUVEC) uygulanmıştır. 5-florourasil, imatinib kemoterapi ilaçları ve aloe-emoidin pozitif kontroller olarak kabul edilerek incelenen dört özüt arasında *A. vera* jel özütü, kanser hücreleri üzerinde en yüksek sitotoksik etkiye sahipken, HCT116 hücreleri üzerinde en yüksek etkiye sahip ve HUVEC hücreleri üzerinde sitotoksik etki tespit edilmemiştir. Ve *A. vera* jel özütünden etki sırasıyla yaprak metanollü özüt > taze metanollü özüt > taze sulu özüt şeklindedir.

Aloe vera ayrıca kanser hücreleri üzerinde seçici sitotoksik ve apoptotik etkiye sahip ve normal hücreler üzerinde etkisizdir (Çandöken ve ark., 2020). *Aloe vera* yaprak derisinden ve jel içeriğinden elde edilen 4 özütü (sulu ve metanolik) insan mide (AGS), kolon (HT-29, HCT116) ve hepatosellüler (HEP-G2) hücreleri üzerinde Akev ve arkadaşları (2020) çalışmışlardır. İncelenen dört özüt arasında *A. vera* jel özütü, kanser hücreleri üzerinde en yüksek sitotoksik etkiye ve HCT116 hücreleri üzerinde en yüksek etkiye sahip olduğu saptanmıştır, HUVEC hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi saptanamamıştır. Taze haldeki *A. vera* yaprağının tamamının etanollü özü insan meme kanseri, akut myeloid lösemi hücrelerinde ve kontrol olarak seçilen fibroblast hücresinde uygulanmıştır. Uygulama sonucunda özütlerin antitümör etkileri belirlenmiş ve bunu apoptozu stimüle ederek gerçekleştirmiştir. Kontrol hücresi olarak seçilen fibroblast hücrelerinde toksik etki göstermemiş, büyümelerini engellememiştir. Aynı zamanda konsantrasyona ve maruz kalma süresine göre de farklılıklar gözlemlenmiş ve seçici etkisi olduğu vurgulanmıştır (Shahbandeh ve Eghdami, 2017). Çalışmalarda *Aloe vera* etanol ve benzeri alkol çözücüler ile ekstrakte edilmiş ve sonuçlar genelde başarılıdır ve kanserli hücreler de sitotoksik etki gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar arasında *A. vera*'nın ham formda kullanılmadığını fark ettik. Çalışmamız dünya genelinde 2. Sırada yerini koruyan karaciğer kanserini üzerinde *Aloe vera* jelinin özütünün çıkarılmadan kullanılması üzerine tasarladık. Burafaki amcımız saptanan sitotoksik etkinin ham formda de etki gösterilip göstermeyeceğiydi. Amacımızdoğrultusunda çalışmalarda var olan değerlere benzer sonuçlar bulundu ve karaciğer kanseri üzerinde kullanılabilirliği ilk aşama geçer not aldı.

Bunun üzerine diğer çalışmalarda ham formun esktrakte edilmesinin yanı sıra içeriğinde bulunan maddelerin izolasyonu yapılmış ve maddenin kanserli hücreler üzerindeki etkiside araştırılmıştır. *Aloe vera*'da bulunan glikoproteinler (lektin) ve polisakkaritler, *Aloe vera*'yı çeşitli kanser türlerine karşı yararlı olan güçlü bir kemo-önleyici ajan yapar (Reynolds ve Dweck, 1999). Bu ajanlar bağışıklık sistemini kansere karşı savaşması için uyarır. Bunlara ek olarak fenolik yapıları antrakinin bileşiği olan aloe-emodin nedeniyle, hücre apoptozunu indüklediği için kanser tedavisinde iyi bir ajandır (Salehi ve ark., 2019). Ve yine bir antrakinin olan aloin, anjiyogenezi ve tümör büyümesini inhibe ederek antitümör etki göstermektedir. Kaspaz aktivasyonu ile apoptoz aktive olur ve nazofaringeal karsinom bastırılmıştır (Chen,

2010; Salehi ve ark., 2019). Polisakkarit olan asemannanın, kansere sebebiyet veren bir kimyasal madde olan benzopirenin hepatosit hücrelerine bağlanmasına izin vermez, böylece antikanser etki göstermektedir (Salehi ve ark., 2019; Tuncay, 2019). *Aloe vera*'dan izolasyonu yapılan antrakinon maddelerinden olan barbaloin, aloemodin ve aloesin, akut miyeloid lösemi ve akut lenfosit lösemi kanserli hücrelerine karşı sitotoksitite göstermiştir (El-Shemy ve ark., 2010; Maan ve ark., 2018). *Aloe vera* jelinin seçici antitümör etkisi bildirilmiştir (Bozzi ve ark., 2007; Shahbandeh ve Eghdami, 2017; Maan ve ark., 2018; çandöken ve ark., 2020). Bir çalışmada glikoprotein yapılı verectin isimli lektin *A.vera*'dan izole edilmiş (Yag, ve ark., 1997), bu maddenin hemoglitinasyon ve mitotik aktivite göstermeyip dermal fibroblast hücrelerinde proliferasyonu desteklediği gösterilmiştir (Kuzuya ve ark., 2004; Reynolds, 20004; Tuncay, 2019).

Aloe-emodin antikanser etkisini savunma sistemini uyarması ile ve apoptoz aracılığıyla yaptığına dair bilgiler mevcuttur. 2017'de Sanders ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ışığında düzenlenen derlemede, apoptozu ve hücre siklusunu uyarıcı etki gösteren aloe-emodin savunma sistemi uyarımını ve hareketliliğini değiştirerek hücrel apoptozun aktivasyonu ile kanseri baskılandığına yer verilmiştir. Buna ek olarak sitokinleri hareketlendirerek savunma sistemini aktive eder ve tümör hücrelerinin işlevselliğini ve hareketlerini engelleyen aloe-emodin, temel bir antikanser ajan olarak kullanılabilir. Bir aloe-emodin glikoziti olan barbaloinin de apoptoz uyarımı ile meme (Wang ve ark., 2018), kolorektal (Pan ve ark., 2013), akciğer (Lee ve ark., 2014), uterus (Salehi ve ark., 2018), yumurtalık ve melanoma kanserlerine karşı antikanser etkisi rapor edilmiştir (Tuncay, 2019). Aloinin tümör gelişimine karşı etki mekanizması ile mitokondriye etki ederek sinyal yollarını inhibe eder. Hücrelerde ve sikluslarında farklılıklar oluşturarak hücre yapısını bozar (Pan ve ark., 2013; Wang ve ark., 2018), apoptoza sürükler (Baruah ve ark., 2016) ve canlılığı azaltarak ölüme uğratar. Bu şekilde savunma yapar (Tuncay, 2019). Aloesin de apoptozun uyarımı ile savunma yapan bileşenlerden biridir. Aloesinin yumurtalık kanseri çalışmasındaki etkileri, doza ve madde ile etkileşimde kalma süresine bağlı olarak antikanser etki yönünden olumlu bulunmuştur (Zhang ve ark., 2017; Tuncay, 2019).

A. vera içeriğinde bulunan ve etkileri tek tek değerlendirilen bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda izolasyon yapılmadı ve özlerin hepsi ham formda uygulandı. İşlem görmeden uygulanan *A. vera* jelinin içeriğinde bulunan maddelerin çalışmalar doğrultusunda etkilerini göstermesi beklendi. Yaptığımız çalışmada *A. vera* jel içeriği uygulanan Hep-G2 hücre hattında canlılığın azaldığı özellikle 48 saatlik uygulama sonucunda kanserli hücreleri öldürdüğü saptandı ve çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Bir örtü görevi gören *Aloe vera* jelinin yarayı nemli tuttuğu, epidermal ve fibroblast hücrelerinin mükemmel bir şekilde yer değiştirmesine izin verdiği gösterilmiştir (Shelton, 1991). Büyüme faktörü reseptörü ile iletişime geçerek, fibroblastların proliferasyonunu stimüle edip kollajen sentezinin artmasını sağlayan gibberellin ve glukomannan *A. vera*'nın iki bileşenidir (Mansour ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019). Fibroblast hücrelerinde hücreyi proliferate ettiği çalışmalarda gösterilmiştir. Gap bağlantıları, birden fazla fonksiyona sahip kanallardır ve yara iyileşmesi sırasında fibroblast işlevinin koordinasyonunda rol oynamaktadırlar (Salomon ve ark., 1994; Moyer ve ark., 2002; Abdullah ve ark., 2003). *Aloe vera*'nın gap bağlantı fonksiyonu ve deri fibroblastlarının proliferasyonu üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, İnsan tip II diyabetik ve diyabetik olmayan cilt fibroblast hücre hatlarına kültür ortamında (Fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ile veya FGF-2 olmadan) %0, %0,625, %1,25, %2,5, %5, %10 ve %20 konsantrasyonlarındaki *Aloe vera* özütü uygulanmıştır. *A. vera*'nın gap bağlantılarını ve diyabetik fibroblastların proliferasyonunu arttırdığını belirlenmiştir. *Aloe vera*'nın ayrıca, FGF-2'nin diyabetik ve diyabetik olmayan fibroblastların gap bağlantı bölgesi üzerindeki uyarıcı etkisini azalttığı da gösterilmiştir (Abdullah ve ark., 2003). *Aloe vera* bileşenleri, hücre içi sinyal iletim sistemini doğrudan veya dolaylı olarak aktive ederek gap bağlantılarını güçlendirmesine ve hücre proliferasyonuna yol açabilir. *Aloe vera* yapısındaki glikoprotein ve glikolipid sentezini başlatan mannoz-6-fosfat (Tizard ve ark., 1989), fibroblastın insülin benzeri büyüme faktörü reseptörünü aktive ettiği, kollajen ve proteoglikan sentezini artırmak için uyardığı gösterilmiştir (Danhoff ve McAnalley, 1987). Bu aktivite ile yara bölgesinde ve zedelenen fibroblast hücrelerinde yeniden modellenmeyi arttırdığı gösterilmiştir (Davis ve ark., 1994a, 1994b). Buna ek olarak *Aloe vera* analjezik etki gösterir (Obeng ve ark., 2004; Tuncay, 2019). *Aloe*

vera içeriğinden olan aloesinin, keratin miktarını arttırdığı, hücre gücünü hızlandırdığı, yara kapanmasını epidermal değişimle hızlandırdığı ve fibroblast oluşumunu uyararak kollajen miktarını arttırdığı fareler üzerinde çalışan Wahedi ve arkadaşları (2017) bildirmiştir. Glikoprotein yapılı olan lektinler hücrelerin yapısal olarak şekillenmesinde epitel dokuyu onardığı ve kollajen üretimini desteklediği bildirilmiştir (Hegggers ve ark., 1996; Yagi ve ark., 1997; Choi ve Chung, 2003; Choi ve ark., 2001; Reynolds, 2004; Boudreau ve Beland, 2006; Rahman ve ark., 2017; Tuncay, 2019). *Aloe vera* jeli, yara bölgesindeki iltihaplanmayı engellemek için proline alanin, glisin, arginin gibi amino asitlerin aktif peptididir (Fujita ve ark., 1976). Bu amino asitlerin oluşturduğu aktif enzimin, jelin uygulamasıyla görülen ilk vazokonstriksiyonda yer aldığı düşünülmektedir (Fujita ve ark., 1979). Çeşitli enzimlerin doku yenilenmesine de yardımcı olduğu ve iyileşmeye katkı sağladığı bildirilmiştir (Rodríguez ve ark., 2010).

Sağlıklı hücrelerde, yaralı fibroblastlarda ve kanserli hücrelerde konsantrasyona ve dokunun kimyasına göre seçici etki gösterebildiği çalışmalar doğrultusunda tutarlı bulundu.

Gerçekleştirdiğimiz çalışma sonuçları Hep-G2 hepaosellüler karsinoma hücre hattında ve kontrol olarak belirlenen fare fibroblast hücre hattı olan L929 hücre hattında 7,81-15,62-31,25-62,5-125-250-500 mg/ml konsantrasyonlarda uygulandı. Uygulama sonucunda Hep-G2 hücrelerin üzerinde belirli konsantrasyonlarda etki edip ölmelerine yol açarken, sitotoksitite etki ortalaması 24 saatlik muamelede 60,475 mg/ml iken, 48 saatlik uygulamada ise 44,642 mg/ml olarak belirlendi. Ve IC₅₀ değeri 24 ve 48 saat maruz kalma durumunda sırasıyla 153,0±12,73 ve 79,92±34,68 olarak belirlendi. Literatürde yer alan çalışmalara paralel olarak kontrol hücrelerinde belirli dozlar haricinde hücrelere zarar vermedi ve toksik etki göstermedi. Belirli dozlarda meydana gelen sağlıklı hücrelerdeki ölümün nedeni olarak ise dozların yüksek olması, hücrelerin kullanması için besin ve oksijenin yetersiz olması kaynaklı olduğu düşünüldü.

Çalışmalar ve analizler sonucunda tıbbi fonksiyonlarının iyi, güvenilir olması ve yan etkilerinin yok denecek boyutta olması sebebiyle çeşitli hastalıkların tedavisinde ve yönlendirilmesinde *A. vera* tercih edilmesi önerilmektedir (Nair ve ark., 2016). *Aloe*

vera'nın ve içeriğinin, olası bir yan etkisinin az olması ve tolere edilebilir olması nedeniyle tercih edilmesi muhtemeldir (Dastjerdi ve ark., 2014; Sujatha ve ark., 2014; Ergün ve ark., 2019).

Antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, yara iyileştirici ve laksatif etkilere sahip olduğu bilinen *Aloe vera*'nın bitkisel ilaç olarak kullanımı umut vericidir. Kabuğu, jeli ve usaresinin kullanıldığı birçok çalışmada önemli farmakolojik aktivitelerine yer verilmektedir. Ve bu farmakolojik etkiler içeriğinde bulunan fenolik bileşiklere, azot kaynaklı ve polisakkarit bileşenlerine dayandırılmaktadır. Araştırmalar, güvenilir tıbbi özelliklerinden dolayı *Aloe vera*'nın öneminin artmasına neden olmuş ve merhem, tablet ve kapsüller dâhil olmak üzere tedavi edici ürünlerin hazırlanmasında kullanılmıştır (Eshun ve He, 2004; Maan ve ark., 2018).

Antimikrobiyal bir ajan, bakteriler, mantarlar ve virüsler dâhil olmak üzere mikroorganizmaların büyümesini inhibe etme veya geciktirme kabiliyetine sahip bir maddedir. *Aloe vera* içeriğinde bulunan ve fenolik yapıya sahip olan antrakinonlar, dihidroksianthrakinonlar ve saponinler antimikrobiyal etki ile doğrudan ilişkilidir. Bir diğer fenol bileşik olan pirokatekol, bakterilerin protein yapılarını denatüre ederek hücre zar yapılarının bozulmasını sağlar ve bu şekilde etki gösterir. Bu etkileri sebebiyle dezenfektan maddesi olarak da kullanılmaktadır. İçeriğindeki polisakkaritler ise, bakteriyel fagositozun lökosit tarafından uyarılmasında etki göstermektedir. *Aloe* spp. jelindeki sinnamik asit, bakteri hücrelerinde glikoz alımını ve ATP üretimini inhibe ederek antibakteriyel aktiviteye sahiptir. *Aloe* spp. jelde gözlenen p-kumarik asit, mikroorganizma gecikme fazını artırır ve mikroorganizmanın enzimatik aktivitesini inhibe eder. Hücre zarına, enzimatik aktiviteye ve genetik mekanizmalara etki eden askorbik asit içeriği ile de antimikrobiyal etki sağlamaktadır (Atik ve ark., 2019). Bu maddeleri içeriğinde bulunduran *A. vera* ile ilgili birçok antimikrobiyal çalışma yapılmıştır. *Staphylococcus aureus*, insanda bulunan dirençli patojen bir bakteridir ve bu nedenle duyarlı olduğu maddeler oldukça kıymetlidir (Jawetz ve ark., 1991) *S. aureus* yüzeysel deri lezyonlarına (çıbanlar ve çıbanlar) ve pnömoni, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi daha ciddi enfeksiyonlara sebebiyet vermektedir. *S. aureus* ayrıca gıda zehirlenmesine ve toksik şok sendromuna neden olabilir. *Candida albicans*, mukozal ve sistemik mikozlardan sorumludur ve çeşitli dokuları istila

edebildiği, özellikle bağışıklığı baskılanmış konakçıları enfekte eden en yaygın patojenik mantarlardan biridir (Esquenazi ve ark., 2002).

Aloe vera jeli, gıda kaynaklı bozulma ve *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *Candida* ve çeşitli patojenik mikroorganizmaların büyümesini etkili bir şekilde inhibe edebilir (Shelton, 1991; Maan, 2018). Bu sebeple, *Aloe vera*'nın dâhil edilmesi sadece gıdaların güvenliğine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda mikrobiyal bozulmaları da önler. *Aloe vera* jelinde çeşitli antimikrobiyal bileşikler mevcuttur ve sinerjistik etkilerinden dolayı antimikrobiyal aktivite sergilemektedir (Valverde ve ark., 2005; Maan, 2018). *Aloe vera* içeriğinde bulunan doğal antrakinonlar ve fenol bileşikler, antiseptik ve antimikrobiyal etki göstermesi sağlar ve etkiler çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda antibakteriyel etki için *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri tercih edilmiştir. Xiang ve arkadaşlarının (2017) *Staphylococcus aureus* ile gerçekleştirdiği bir çalışmada *A. vera*'nın *S. aureus*'a karşı inhibe edici etkisi aloe-emidine bağlanmış ve proteinleri inhibe ettiği düşünülmüştür (Sánchez, 2020). 2015'te Goudarzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* tercih edilmiş ve *Aloe vera* özütlerinin, yara enfeksiyonu olan kişilerde 200 µg/ml'lik MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerlerinde bakteri büyümesini baskıladığını gösterirken, Cataldi ve arkadaşları da *Aloe vera* iç jeli ile çalışmışlardır. *Pseudomonas aeruginosa*'un büyümesini engellediği, Gram-negatif bakterileri olan (*Helicobacter pylori* ve *Escherichia coli*'ye ve *Candida albicans* mantarına karşıda baskılayıcı olduğu literatürde yer almaktadır (Sánchez, 2020). *A. vera*'nın kurutulmuş su, etanol ve aseton ile ekstrakte edilmesinden sonra insan bünyesinde bulunan bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* üzerinde antibakteriyel etkileri incelenmiş, sırasıyla aseton, etanol ve su ile ayrışan özlerde etkili olduğu ve *S. pyogenes* ve *P. aeruginosa* bakterilerinde en iyi aktivite gösterdiğine yer verilmiştir (Nejatzadeh-Barandozi, 2013; Tuncay, 2019). Yanık enfeksiyonu sonucunda meydana gelen *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine *A. vera* jeli ile tedavi uygulanmış ve sonrasında jelin, dirençli bakteriye karşı etki gösterdiği ve antibakteriyel etkisinin varlığı gösterilmiştir (Goudarzi ve 2015; Tuncay, 2019). Bir başka bakteri türü olan *Enterococcus faecalis*'e karşı *A. vera* alkollü özütün antibakteriyel aktivite gösterdiği bilinmektedir (Karkare ve ark., 2015; Sánchez,

2020). Antiseptik ajan olan klorheksidin, propolis ve *A. vera* jelin *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* ve *Streptococcus mutans* bakterileri üzerinde etkileri araştırılmış ve sonuçta *A. vera* jelinin diğerlerine göre daha az aktivite göstererek orta halli bir antibakteriyel madde olduğu söylenmiştir (Ehsani ve ark., 2013; Tuncay, 2019). Mantar türlerinden olan *Candida albicans* ile yapılan çalışmalarda fenolik bileşik olan aloe-emodin ve aloenin içeriği ile *A. vera*'nın antifungal etkisi gösterilmiştir (Baruah ve ark., 2016; Salehi ve ark., 2018; Tuncay, 2019). *Aloe vera*'dan izole edilen aloin 2 mg/ml'den 0,015 µg/ml'ye kadar dilisyonu yapılmış ve *E. coli* J53 suşuna uygulanmış ve sonuçta en iyi ve etkili doz olarak 1 mg/ml belirlenmiştir.

Çalışmalarda bahsedilen ve belirlenen antimikrobiyal etkilerin aksine *Aloe vera* jeli ham olarak 10-15 µl miktarında *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans* ATCC 10231 suşlarına disk difüzyon yöntemi ile uygulanmış ve herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir. Bu verilere ek olarak çalışmada herhangi bir etkinin görülmemesi etanol ile ekstrakte edilmemiş olup ham öz formda olmasına, antimikrobiyal etkisi sağlayan aloe-emodin ve fenolik bileşiklerin yaprak içeriğinde bol bulunurken, jel içeriğinde doğrudan izole edilip kullanılmamasına, muamele edilen dozun etkili olmamasına ve çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar ile çalışmamızda kullanılan mikroorganizmaların suş farkından kaynaklı etki göstermediğine dayandırılmıştır.

Gastrointestinal sistemin intestinal epitel tabakası, iç sistem ile dış çevre arasında fiziksel bir bariyer görevi görür (Odenwald ve Turner, 2013). Bağırsak sistemi ayrıca dışkı başına 10^{10} - 10^{14} ortak mikrobiyota (Ley ve ark., 2006; Qin ve ark., 2010) için bir mikrobiyal habitat sağlar. Sağlıklı bireylerde, kommensal bakterilerin içeriği, bağırsaktaki mevcut immün sistemin gelişimini dengede tutan ve oluşturan bir mikrobiyal topluluktur. Ayrıca, mikrobiyom, sindirilmemiş polisakkaritleri ve diğer gıda maddelerini bozarak kısa zincirli yağ asidi sentezinde etkilidir. Bakteriyel türetilmiş bütirat, bağırsak epitel hücresi büyümesi ve bariyer işlevinin sürdürülmesi için önemli bir enerji kaynağı görevi görür (Zheng ve ark., 2017). Bağırsak bozukluklarının ve hastalıklarının ilerlemesi, normal bağırsak mikrobiyomundaki kaymalar ve bütirat üreten bağırsak bakterilerindeki disbiyoz ile alakalandırılmaktadır (Clemente ve ark., 2012; Zheng ve ark., 2017). Bağırsak dizbiyozunu engelleyen ve

oluşmasında iyileşme sağlayan iyi bakterilere “probiyotik bakteriler” denmektedir. Bu bakteriler bağırsak sağlığını olumlu yönde etkiler ve sağlıklı beslenme ile desteklenir. Beslenme ile vücuda alınabilirler. Bu bakterilere örnek olan *Lactobacillus rhamnosus* 1983 yılında sağlıklı bir insanın bağırsağından izole edilmiştir. Ve insan bağırsak mukozalarından laktik asit üretiminin yapılmasını sağlamaktadır. Sindirim sistemini ve bağırsak mikrobiyotasını düzenlemektedir. Yetişkinlerde ve çocuklarda diyare oluşumunu engellemekte (Guandalini ve ark., 2000), atopik dermatit ve egzama hastalıklarına karşı etki göstermektedir (Szajewska ve Horvath, 2018). Bilimsel ismi *Limosilactobacillus reuteri* olan *Lactobacillus reuteri*, insanlarda ve hayvanlarda gastrointestinal sistemi düzenleyen probiyotik bakteridir. Bağırsak, ağız ve vücudun çeşitli yerlerinde oluşum gösteren hastalıklarda iyileştirme etkileri mevcuttur. *L. reuteri* anaerobik koşullar altında fazla gliserol bulunan ortamda antimikrobiyal bir bileşik olan reuterin sentezler. Ve bu madde patojenlerin büyümesini baskılamaktadır (Talarico ve Dobrogosz, 1989). *L. reuteri* türünün, yeni doğanlarda ağlamayı ve huzursuzluğu, çocuklarda akut ishali ve yaşlılarda gingivitis semptomlarını azaltabildiği bildirilmiştir (Mauro ve Garcia, 2019).

Aloe vera içeriğindeki bileşikler sayesinde prebiyotik olarak işlev yapar. Prebiyotik olarak işlevi sayesinde çoğu hastalığın temelinde yatan sindirim ve bağırsak dengesini düzenlemede rol oynar. *Aloe vera* jeli, en güçlü müshil bileşiklerinden biridir. Geleneksel olarak kabızlık tedavisinde 0,25 mg'lık dozlarda alındığında, müshil etkileri 6-12 saat içinde başlayarak gevşek bağırsak hareketlerine sebebiyet vermektedir (Maan, 2018). *Aloe vera*'da bulunan aloinin metabolitleri alındığında, gastrointestinal sistem boyunca hareket ederek bağırsak epitel hücreleri tarafından emilebilir (Park ve ark., 2009). Aloinin metabolitleri kommensal mikrobiyota ile etkileşime girebilir ve bağırsak homeostazını değiştirebilir (Gokulan ve ark., 2019). *In vitro* emilim çalışmaları, bağırsak epitel hücrelerinin aloin ve metabolitlerini sırasıyla alosin> aloe-emodin> aloin şeklinde emdiğini ortaya çıkarmıştır (Park ve ark., 2009). Bu metabolitler, biyoaktif moleküller olarak kabul edilen fenolik yapıları korurlar (Gokulan ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada, aloinin düşük konsantrasyonlarında çok etki göstermezken, yüksek konsantrasyon *Lactobacillus* sp. sayılarını arttırdığı, bazı bağırsak kommensal bakterileri için antibakteriyel özellikler gösterdiği, 24 saat maruziyette doza bağlı olarak bütirat üretimini azalttığı ve bariyer bütünlüğünü olumlu

yönde değiştirdiği bulgularını saptamışlardır (Gokulan ve ark., 2019). Oral şekilde alınan *A. vera* içeriğindeki aloin A ve B, ağız ve midede sindirime uğramadan geçer ve bağırsak mikrobiyotasında var olan bakteriler (*Eubacterium* sp.) tarafından aloe-emodin-9-antron ve aloe-emodin şekline ve diğer bileşenlere ayrılır (Hattori ve ark., 1988; Che ve ark., 1991; Boudreau ve Beland, 2006) ve bu sayede laktasif etki göstererek bağırsakları ve dışkılamayı rahatlatır (Che ve ark., 1991; Tuncay, 2019). *Aloe vera* kullanımına ek olarak beslenme düzeni ve su tüketimi çok elzemdir. Çalışmalarda karbonhidrat bakımından zengin beslenme aloin ve aloe emodin etki mekanizmalarını negatif yönde etkiler (Koch, 1996; Tuncay, 2019). Su tüketiminin etkili olmasına dayanan bağırsak hareketleri çalışmalarda olumlu yönde bildirilmiştir (Ashafa ve ark., 2011; Tuncay, 2019). *Aloe vera* müsilajı (asemannan bakımından zengin), kısa zincirli yağ asitlerini artırarak ve bakteriyel bileşimi değiştirerek gastrointestinal sağlığı iyileştirebilir (Gullón ve ark., 2015). *Aloe vera* 'dan izole edilen asemannan ve fruktanların prebiyotik özelliklerine bakılan çalışmada, fruktanların daha fazla miktarda kısa zincirli yağ asitleri üreterek, *Bifidobacterium* spp. suşlarında bir artışa neden olduğunu ve asemannan ile birlikte prebiyotik potansiyele sahip oldukları ortaya konmuştur (Quezada ve ark., 2017). *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus casei* gibi probiyotik suşların, %5 konsantrasyonla hazırlanan *Aloe vera* su içeren besiyerinde büyümeleri incelenmiş ve *A. vera*'nın prebiyotik etki göstererek probiyotik bakterilerin büyümesini aktive ettiği ortaya konmuştur (Nagpal ve ark., 2012).

Yaptığımız alışmada, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 ve *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17938 probiyotik suşlarının yetiştirme ortamına %2 olacak şekilde *A. vera* jeli eklenmiş ve *A. vera*'nın probiyotik suşlar üzerindeki prebiyotik etkisi incelenmiştir. İncelenme sonucunda yapılan çalışmalara paralel sonuçlar elde edilmiş ve *A. vera*'nın *L. rhamnosus* ATCC 53103 suşunda %17, *L. reuteri* DSMZ 17938 suşunda ise %4 oranında büyümei desteklediği ve prebiyotik etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamız diğer çalışmalarda olduğu gibi probiyotik bakteriler üzerinde prebiyotik etki göstermiş ve büyümelerini sağlamıştır.

Antioksidanlar, serbest radikal süpürme ve enzim regülasyonu yoluyla ROS'un neden olduğu biyomolekül oksidatif hasarını önleyen veya yavaşlatan bileşiklerdir (Sánchez ve ark., 2020). *Aloe vera* ile yapılan muamele sonucunda beyin, karaciğer, akciğer ve

böbreklerdeki oksidatif hasarı azalttığı da literatür bilgileri arasındadır (Çandöken, 2008, 2016; Parihar ve ark. 2004). *Aloe vera* içeriğindeki α -tokoferol, karotenoidler, askorbik asit, flavonoidler, tanenler C vitamini, E vitamini, kromon ve antrakinin bileşenleri antioksidan özellik göstermektedir (Eshun ve He, 2004; Akgün, 2017). *Aloe vera*, çeşitli hastalıkların tedavisinde yardımcı olan, doza bağlı bir antioksidan etkiye sahiptir (Maan, 2018). *Aloe vera* kuvvetli diyet deposu ve antioksidandır (Hamman, 2008; Taheri ve ark., 2011; Çandöken, 2008, 2016; Nimma ve ark., 2017; Salehi ve ark., 2018). *Aloe vera* özütlerinin antioksidan özellikleri, antrakininonlara (Malterud ve ark., 1993), aloesin türevlerine (Yagi ve ve ark., 2002) ve polisakkarit içeriğine, (Wu ve ark., 2006; Chun-hui ve ark., 2007), α -tokoferol, karotenoidler, askorbik asit, flavanoidler, tanenler, C, E, B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin) vitaminlerine, kolin, folik asit bileşenlerine (Eshun ve He, 2004; Özsoy ve ark., 2009; Maan ve ark., 2018; Tuncay, 2019) bağlanmıştır (Akev ve ark., 2015). Ayrıca aloe-emodin, barbaloin ve aloesin gibi *Aloe vera* jeli aktif bileşikleri de antioksidan enzim aktivitelerini artırır (Atik ve ark., 2019). *Aloe vera*, bünyesindeki antioksidan kapasitesinin dışında, vücudun endojen antioksidan enzim sistemlerini de harekete geçirebilmektedir (Nwanjo, 2006). *Aloe vera*'nın, GSH-Px (Glutatyon peroksidaz), GST (Glutatyon-S-transferaz) ve SOD (Süperoksit dismutaz) ve CAT (Katalaz) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini indükleyerek lipit peroksidasyonunu çoğunluk ile engellediği ve güçlü antioksidan özelliği saptanmıştır (Deveci ve ark., 2016). Rajasekaran ve arkadaşları tarafından 2005'te, diyabetik dokulara *Aloe vera* jeli uygulamışlardır ve bu uygulama ile hidroperoksit ve lipit peroksit seviyelerindeki artış normal seviyeye dönmüş, karaciğer ve böbreklerde aktivite gösteren CAT, GST, GSH-PXx ve SOD enzimleri artmıştır (Rajasekaran ve ark., 2005). *A. vera* yaprağı özütünün fare üzerindeki çalışmalarda hücrel antioksidan enzimlerinin karaciğer seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir (Singh ve ark., 2000; Akev ve ark., 2015). Birçok çalışmada da *Aloe vera* yaprak ekstratlarından yapılan deneyler sonucunda, tip II diyabet oluşturulan farelerin lenf (Özsoy ve ark. 2008, 2014), böbrek (Bolkent ve ark., 2004), karaciğer (Can ve ark., 2004), kalp ve deri dokularında (Özsoy ve ark., 2008) lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği ve lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisi literatürde yer almaktadır. Diyabetli farelerde uygulanan, işlenmiş *Aloe vera* jel antidiyabetik aktivite gösterir. İşlenmiş *Aloe vera* jel verildiğinde açlık kan şekeri

normal seviyeye inmiştir. İşlenmiş *Aloe vera* jel uygulaması ile ayrıca kan şekerini ve insülin seviyesini düşürerek açlık durumunda plazma insülin seviyesi konsantrasyonunu ve plazma lipid seviyelerini, hepatik triasilgliserid konsantrasyonunu azalmıştır. İşlenmiş *Aloe vera* jelin neden olduğu bu azalmaların insülin direncini iyileştirdiği düşünülmüştür (Kim ve ark., 2009; Yagi ve ark., 2009; Maori ve ark., 2012; Zarrintan ve ark., 2015; Atik ve ark., 2019). Akgün ve arkadaşları tarafından Wistar albino sıçanlar ile yürütülen araştırmada *A. vera* özlü *Nerium oleander* ekstraktları (NAE-8) kullanılmış ve antioksidan etkileri bakılmıştır. Ve demir indirgeme kapasiteleri, fenolik madde içerikleri ve DPPH aktiviteleri incelenmiş ve antioksidan etkileri saptanmıştır (Akgün, 2017). 53 sağlıklı gönüllüden oluşan klinik çalışmada, *Aloe vera* jel özütünün alımı (14 gün) bireylerde plazmadaki toplam antioksidan kapasitesini arttırmıştır (Prueksrisakul ve ark., 2015; Sánchez ve ark., 2020). Moiruzzaman ve arkadaşları (2012), çalışmalarında *Aloe spp.* kabuk kısmı ve jel kısmının etanol ile ekstrakte edilen özü ve konsantre halleri değerlendirilmiş ve değerlendirme sonucunda kabuk kısmının konsantre jel ve etanol ile ekstrakte edilen jelden daha yüksek antioksidan etkili olduğu vurgulanmıştır (Tuncay, 2012).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ham *Aloe vera* jelinin total antioksidan kiti ve DPPH yöntemi kullanılarak antioksidan seviyesine bakılmıştır. Kit sonucunda *A. vera* ham özünün veri sonucu 0,2 mmol/L'dir. TAS kiti referans değerlerine göre antioksidan içeriği normal düzeydir. DPPH yöntemi ile değerlendirildiğinde 21,58 mg/ml antioksidan kapasiteye sahip olduğu bulundu. Çalışmalarda etanol ile özü çıkarılan *A. vera* kullanımındaki değerler ile ham formda kullanılan arasında değersel olarak farklar olmasına rağmen temelde *A. vera* bitkisi antioksidan kapasiteye sahiptir. Jelin ham kullanıldığı durumlarda hiç antioksidan etki göstermediği, ancak su ile özleri çıkarıldığında fenoller, β -karote, flavanoidler, askorbik asit ve α - tokoferol içeriği ile antioksidan etki gösterdiği çalışmalarda yer almıştır (Ozsoy ve ark., 2009). Ozsoy ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmaya karşı, yürüttüğümüz çalışmada da *A. vera* jeli ham formda kullanıldı ve antioksidan etki gösterebildiği iki ayrı tespit yöntemi ile gözlemlendi.

Cocos nucifera ağacının yaprakları, kabuğu, lifleri, etli kısmı, etli kısmından elde edilen sütü, yağı ve kendi suyu sağlık, kozmetik, farmakoloji, gıda ve daha çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Antioksidan ve antienflamatuvar aktivitelerine ek olarak

antibakteriyel, antiviral, antifungal ve sağlıklı dokularda toksisiteyi azaltarak etkinliği arttırma gibi fonksiyonlara sahip bir bitkidir. *C. nucifera* bitkisinin faydalarının kanser üzerinde nasıl etki göstereceği ve biyolojik aktiviteleri nasıl etkileyeceğini anlamak için çalışmamızda değerlendirdik. En çok görülen ve kısa süreli ölüme sebebiyet veren karaciğer kanseri üzerindeki etkisi çalışmalar ışığında değerlendirildi.

Ağrıyı ve ateşi kesen bir madde olarak kullanılan parasetamol bir çalışmada 3 g/kg dozunda kullanılmış ve sonucunda karaciğer hasarı oluşan farelere, 1 ve 5 ml/kg dozda *C. nucifera* yağı kullanılmıştır. Çalışma sonucunda histolojik bulgularla da kanıtlanan, parasetamol uygulamasının neden olduğu karaciğer hasarını *C. nucifera* yağının önemli ölçüde azalttığı ve hatta hepatositlerin yenilenmesini uyarabildiği belirlenmiştir (Zakaria ve ark., 2011; Manatar ve ark., 2013). 2016'da Enos ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yürüttüğü çalışmalar, yüksek yağlı beslenme sonucunda obeziteyi ve kolorektal kanserini etkileyip etkilemediğini iyi bir diyet ve *C. nucifera* yağı ile gözlemlemişlerdir. Çalışmalar sonucunda doymuş yağ içeriği ile tümör arasında ters orantı olduğu görülmüştür. Doymuş yağ içeriği ile *C. nucifera*'nın enflamasyonu azaltabildiğine, apoptozu arttırabildiğine ek olarak kanser hücrelerinde çoğalmayı azaltabildiğine rastlanmıştır. Ayrıca butirik asitin apoptozu aktive ederek kanserli hücrelerin ölmesine yardımcı olduğu düşünülmüştür (Kaman, 2019). İleri hali karaciğer kanserine neden olan ve karaciğerde triasilgliserollerin fazlalaşıp birikmesinden, lipit metabolizma bozukluğundan kaynaklanan hepatosteatoz (Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) hastalığına sahip farelere 4 hafta boyunca diyete ek olarak saf *C. nucifera* yağı verilmiştir. Sonuçta saf *C. nucifera* yağı yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesini %53,5 iyileştirmiş ve %78 hepatik, %51,7 serum triasilgliserol seviyesini aşağı çekmiştir (Narayanankutty ve ark., 2018). *Cocos nucifera* yağı ile formüle edilen metotreksat'ın A549 insan akciğer kanseri hücre hattındaki antineoplastik aktivitesi değerlendirilmiş ve tedavi sonrasında malondialdehid miktarı azaltmış, antioksidan enzim aktivitelerini kısmen yükseltmiş ve beyin-akciğerler üzerindeki oksidatif stres etkisini iyileştirirken antineoplastik etkinliğini arttırdığını bulmuşlardır (Alkhatib ve ark., 2020). İnsan umbilikal ven endotel (HUVEC), fibroblast (CCD-18) ve retina ganglion (RGC-5) hücre hatlarında, farklı konsantrasyonlardaki saf *C. nucifera* yağı denenmiş ve hücrelerin çoğalması, göçü ve morfolojik değişiklikleri izlenmiştir. Saf *C. nucifera* yağının anjiyojenik etkisi

sıçan aort testi ile yara iyileşmesi üzerindeki terapötik etkisi ayrıca Sprague Dawley sıçanlarında bir yara eksizyon modelinde gözlemlenmiştir. Gözlemler sonucunda, 6 ve 12 µg/ml konsantrasyonundaki saf *C. nucifera* yağı, HUVEC, CCD-18 ve RGC-5 hücrelerinin prolifera olmasını oldukça arttırmış, 25 µg/ml konsantrasyonunda ise CCD-18 ve RGC-5 hücrelerinin göçünü arttırmıştır. 25, 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda ise, negatif kontrole kıyasla *ex vivo* kan damarı oluşumunu stimüle ederek anjiyogenez oluşumuna destek sağlamıştır. Kontrol grubu ile kıyaslanan yaralarına saf *C. nucifera* yağı uygulanan sıçanların yaraları bir haftadan itibaren yara boyutları alanının daha küçük olduğu görülmüş, ancak iyileşme süresinde bir fark belirlenmemiştir. Ve bununla yara iyileşme sürecini önemli ölçüde desteklediğini düşündürmüştür (Ibrahim ve ark., 2017). Ağız kanseri hücre hattı KB ve karaciğer hücre hattı Hep-G2, farklı konsantrasyonlardaki saf *C. nucifera* yağı, işlenmiş *C. nucifera* yağı ve parçalanmış *C. nucifera* yağı ile 72 saat muamele eden çalışmada, etkinin tek tip olmadığını ve değiştiğini vurgulamışlardır. Farklı oranlarda ve yüzdelerde olsa da tüm yağ çeşitlerinin iki kanser türüne karşı baskılayıcı etki gösterdikleri literatürde yer almaktadır (Verma ve ark., 2019).

Cocos nucifera suyu içeriğinde bulunan vitaminler, amino asitler ve folik asit ile antioksidan enzimlerini aktive ederek karaciğerin hasarının azalmasını ve ileriye dönük sorunların iyileşmesini aktive edebilmektedir. Costa ve arkadaşları (2010), yeşil *Cocos nucifera* mezokarp sıvısının ve alkollü ekstraktının belirli bozlarda fareler üzerindeki toksisite etkisi (kronik, subkronik ve akut) değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda akut değerlendirilmesinde *Cocos nucifera* özlerinin 3000 mg/kg şeklindeki kullanımında hayatta kalım görülürken, 500 ve 700 mg/kg olan konsantrasyonlarda hayatta kalım gözlemlenmemiştir. Subkronik değerlendirmelere göre ise farelerin kan hücrelerinde artış olduğu izlenmiş, kronik değerlendirmelerde ise kan hücrelerinde ve trigliserid seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Hematolojik değerlerde ise bir farklılık izlenmemiştir (Kaman, 2019).

Gerçekleştirdiğimiz çalışma Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücre hattında ve kontrol olarak belirlenen fare fibroblast hücre hattı olan L929 hücre hattında *C. nucifera* özü 7,81-15,62-31,25-62,5-125-250-500 mg/ml konsantrasyonlarda uygulandı. Öz susuz ham şekilde elde edildiği için içerisindeki yağ oranı yüksek ve besinsel değeri çalışmalarda kullanılan yağdan daha yüksektir. Yağ Hep-G2 hücre

hattında az çalışılmış ve öz formda ise hiç çalışılmamıştır. Bu diğer çalışmalardan farklıdır. Ve sitotoksik değerleri konsantrasyon farkına bağlı olarak değişiklik gösterebilir etki açısından anlamlı sonuçlar sapandı.

İnsan fibroblast hücreleri *C. nucifera* suyu, sodyum bikarbonatlı *C. nucifera* suyu, süt, tuzlu su ve hareketsiz maden suyu bulunan ortamlarda geliştirilmiş ve canlılıkları incelenmiştir. Ve canlılıkları yüzdeleri yüksekten düşüğe sırasıyla süt-sodyum bikarbonatlı *C. nucifera* suyu-tuzlu su ve en son maden suyunda gözlemlenmiştir (Moreira-Neto ve ark., 2019). Organik asitlerden olan karbamat ile indüklenen hamile dişi wistar sıçanların karaciğer yapısı üzerindeki karaciğerin korunmasını takip etmek ve tanımlamak için yapılan çalışmada 28 sıçan 4 gruba ayrılmış ve her gruba farklı uygulama (kontrol- karbamat-karbamat+ *C. nucifera* suyu ve karbamat + folik asit) yapılmıştır. Ve sonuçta *C. nucifera* suyunun karbamat ile muamelesinde karaciğer hasarını anlamlı farkla engelleyemediği, ancak folik asidin karaciğer yapısında oluşan hasarı engelleyebildiği vurgulanmıştır (Ridho ve ark., 2020). *Cocos nucifera* suyundan elde edilen sirkenin 4T1 meme kanseri hücre hattı üzerindeki etkileri araştırılmak istenen çalışmada, 28 gün boyunca 0,08 veya 2,00 ml/kg sirke ile fareler beslenmiştir. Çalışma sonucunda *C. nucifera* suyu sirkesinin meme kanseri hücrelerinde apoptozu indükleyerek, metastazı baskılayarak ve antitümör bağışıklığını aktive ederek meme kanserinin ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir (Mohamad ve ark., 2019). Çalışmalarda yer verilen iç suyunun kanser türlerinde etkisi gözlemlenmiştir ancak Hep-G2 hücre hattında çalışma yoktur. Çalışmamızda ise Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücre hattında ve kontrol olarak belirlenen fare fibroblast hücre hattı olan L929 hücre hattında *C. nucifera* suyu 7,81-15,62-31,25-62,5-125-250-500 mg/ml konsantrasyonlarda uygulandı. Uygulama sonucunda Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücre hattında sitotoksik olarak etki gösterdiği dozlar mevcuttur. Bu sonuçlar doğrultusunda ileri çalışmalarda daha anlamlı değerler elde edilebileceği düşünülmektedir. *Cocos nucifera* iç suyunun ise hem L929 fibroblast hücrelerinde hem de Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücrelerinde hücrelerin dozlara bağlı olarak seçici toksisite gösterdiği görüldü.

C. nucifera sütünün çalışmalarda kanser üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda ise su ile konsantre halde hazırlanan ve Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücre hattına ve kontrol olarak belirlenen fare fibroblast hücre hattı olan

L929 hücre hattına 7,81-15,62-31,25-62,5-125-250-500 mg/ml konsantrasyonlarda *C. nucifera* sütü uygulandı. Uygulama sonrasında sonuç olarak *C. nucifera* sütü ve özünün L929 fibroblast hücrelerinde iyi bir aktive edici olarak kullanılabileceği görülürken, Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücrelerinde ise bazı dozlarda büyümeyi desteklediği bazılarında ise baskıladığı gözlemlendi.

Cocos nucifera'nın antimikrobiyal etkisi genel itibari ile laurik asit olan yağ asidine dayandırılmaktadır. 10, 50 ve 100 mg/kg *C. nucifera*'nın sulu özleri ile yapılan çalışmada agar difüzyon yönteminde *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* bakterileri üzerindeki etkisi bakılmış, sonuçta *Staphylococcus aureus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı antibakteriyel etki gösterdiği vurgulanmıştır (Silva ve ark., 2013). *Cocos nucifera* yağı, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus vulgaris* ve *Bacillus subtilis*'e karşı bakterisidal aktivite göstermiştir. (Oyi ve ark., 2010; DeMandal ve Mandal, 2011; Roopan, 2016). Bir çalışmada gentamisin ve siprofloksasin antibiyotikleri ile kıyaslanan kabuk endokarp özleri, *Staphylococcus aureus*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyrogens*, *Bacillus subtilis* ve *Micrococcus luteus* bakterilerinde disk difüzyon yöntemi ile çalışılmış ve sonuçta, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *M. luteus* bakterilerinde kuvvetli etki gösterirken, *Escherichia coli*'de bir etki görülmemiştir (Nagata ve ark., 2011; Lima ve ark., 2015). *Cocos nucifera*'dan yapılan sabunun, *S. mutans* ve *C. albicans*'a karşı etki göstermesi sonucu, *Cocos nucifera* asidi ile lautericide adlı bir dezenfektan hazırlanmıştır ve 2 ile 10 dakika maruz kalındığında %0,04 ila %0,5 konsantrasyonlarda bakterisidal ve fungisidal etki göstermektedir (Kneiflova ve ark., 1992; DeMandal ve Mandal, 2011).

Çalışmalarda bahsedilen ve belirlenen antimikrobiyal etkilerin aksine *C. nucifera*'nın sütü, iç suyu ve etli kısmından su katılmadan elde edilen süt + yağ formu (*C. nucifera* özü) ham olarak 10-15 µl miktarında *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Basillus subtilis* ve *Candida albicans* ATCC 10231 suşlarına disk difüzyon yöntemi ile uygulanmış ve herhangi bir etkisi gözlemlenemedi. Çalışmalardan farklı olarak ham öz halde ve farklı konsantrasyonlarda kullanılan örneklerin antimikrobiyal etkisi saptanmadı. Bu farklılıklar doğrultusunda literatür

çalışmaları ile uyuşmamaktadır. Bunlara ek olarak kullanılan örneklerin uygulandığı mikroorganizmaların suş farklılıkları sebebiyle de farklı sonuçlar doğurduğu düşünülebilir. Ogbolu ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir çalışmada ise bizim çalışmamızı destekleyen sonuçları vardır. Çalışmalarında Agar-well difüzyon yöntemi ile *C. albicans* türlerinde (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea* ve *Candida krusei*) *C. nucifera* yağını antifungal ilaç olan flukonazolüne karşı kullananmışlar ve %100 duyarlılıkla *C. albicans*'ta antifungal etki gözlemlemişlerdir (Kaman, 2019). Bir başka destekleyen çalışmada ise, Singla ve arkadaşlarının 2011'de kuru *C. nucifera* ekstraktı ile *B. subtilis* ve *Aspergillus* türlerinin çoğalmasını engellediği fakat *R. oligosporus* türüne karşı etki edemediği görülmüştür (Kaman, 2019). Bunlara ek olarak, *Cocos nucifera*'nın tüm formlarının mantar türlerine etkisiz oluşu, Esquenazi ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada *Candida albicans*'a karşı etkisiz olduğu ile uyum göstermiş ve doğrulamıştır. Diğer çalışmalarda ise etkili olduğu bilgilerinden farklı olmasının nedeni ise özünün herhangi bir ekstrakte çalışması ile çıkarılmayıp ham formunda kullanılmasına ve kullanım dozuna bağlandı.

İnsan gastrointestinal sistemde sindirim sistemimiz ve genel sağlığımız üzerinde oldukça olumlu etkilere sahip olan canlı mikroorganizmalara probiyotik denmektedir. Bunların B ve K vitamini üretilmesinde, metabolizma düzenlenmesinde ve patojenler ile savunmada işlevsel olmaları oldukça önemlidir. Ve probiyotikler, probiyotiklerin miktarının ve işlevselliklerinin artmasında oldukça önemli olan sindirilmeyen bileşenlerdir. *C. nucifera* yağı, sindirim sistemi uyarıcı olması, tokluk hissiyatı sağlaması ve sağlıklı olması nedeniyle yemeklerde kullanımını tercih edilen yağlardan bir tanesidir. *C. nucifera* yağı sporcu beslenmesinde, kaliteli beslenme programlarında ve kilo verme amaçlı diyeti desteklemekte kullanılmaktadır (Kinsella ve ark., 2017; Uner, 2018). Çalışmada kullanılan *L. reuteri* ve *L. rhamnosus* bakterileri de probiyotik bakterilerdir. *L. reuteri* LR 92 veya *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ile yapılan bir çalışmada, *C. nucifera* sütü, *L. reuteri* büyümesi için takviye olmaktan ziyade yeterli substrat sağladığını saptamışlardır (Mauro ve Garcia, 2019).

Yaptığımız çalışmada, *L. rhamnosus* ATCC 53103 ve *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17938 probiyotik suşlarının yetiştirme ortamına %2 olacak şekilde *C. nucifera*'nın sütü, iç suyu ve etli kısmından su katılmadan elde edilen süt + yağ formu (*C. nucifera*

özü) eklenmiş ve probiyotik suşlar üzerindeki prebiyotik etkisi incelenmiştir. İncelenme sonucunda yapılan çalışmalara paralel sonuçlar elde edildi. *L. rhamnosus* bakterisi üzerinde en iyi aktivite gösteren sırasıyla, %34 öz- %22 süt- %16 su şeklindedir. *L. reuteri* için ise geliştirme sırası aynı ve %19, % 7 ve %1 şeklindedir. Her iki tür probiyotik içinde en iyi prebiyotik aktivite sağlayan *C. nucifera* özü, içeriğinde zengin yağ asitleri ve oligosakkaritler bulundurmaktadır. Böylece bakteriler içeriğindeki maddeleri fermente edebilmiş ve yüksek prebiyotik aktivite gösterebilmiştir.

Doğal ve metabolik malzemeler değmeden saf halde elde edilen *C. nucifera* özünden yağ içeriği sızma yağdan daha fazla olmasından dolayı fenolik bileşenlerce zengindir ve bu nedenle antioksidan değeri oldukça iyidir. Ticari olarak satılan yağlardan 7 kat daha fazladır (Marina ve ark, 2017). Bir çalışmada *C. nucifera*'dan ekstrakte edilen albümin, globulin, prolamin, glutelin-1 ve glutelin-2 protein proteinleri (albümin dışındaki) daha yüksek radikal temizleme aktivitesi göstermiş ve (Glutelin-2 dışındaki) DNA'yı oksidatif hasardan korumuştur. Bu sonuçlar, antioksidan aktivitesi gösterebileceğini doğrulamıştır (Li ve ark., 2018). Karaciğer enzimlerini ve glutatyon miktarlarını olumsuz etkileyen oksidatif stresin aksine *C. nucifera* yağ bileşenleri enzimlerin ve glutatyon, glutatyon-s-transferaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz miktarlarını olumlu etkiler ve antioksidan etki sağlar (İllam ve ark.,2017). Saf *C. nucifera* yağının toplam kolesterolü, trigliseridleri, fosfolipidleri, düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteini (VLDL) düşürdüğünü ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerini artırdığını Nevin ve Rajamohan (2004) çalışmalarında kanıtlamışlardır (DeMandal ve Mandal, 201). Saf *C. nucifera* yağı, çekirdek yağı ve ayçiçek yağı ile 45 gün beslenen sıçanlarda yapılan çalışmada kan pıhtılaşma faktörleri, lipid seviyeleri, bakır ile indüklenen LDL oksidasyonu plazma A/E vitaminleri (antioksidan) araştırılmıştır. *C. nucifera* yağı uygulananlarda diğerlerine kıyasla, plazma vitamin seviyeleri oldukça iyi iken, kolesterol ve trigliserid seviyelerini aşağı çekmiş, kan pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerini stabil tutmuş, antiplatelet etki göstermiştir. Diyetle *C. nucifera* yağı kullanımı LDL oksidasyonuna direnç sağlayarak önlenebileceğini işaret etmektedir (Nevin ve Rajamohan, 2008). Bir randomize çalışmada on iki postmenopozal kadına 28 gün 30 ml saf *C. nucifera* yağı ve oleik asitçe zengin aspir yağı kullanılmış ve

değişiklikler izlenmiştir. Sonuçlara göre toplam kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoproteini ve yüksek yoğunluklu lipoproteini önemli ölçüde yükselttiği bulunmuş ve diyetlerinde *C. nucifera* yağı kullanmak isteyen bireylerin bunu güvenle kullanabileceğini çalışma sonucunda belirtmişlerdir (Harris ve ark., 2017). Suyun içeriğinde bulunan α -amino asit olan arginin nitrik oksit salınımını etkileyerek dolaylı yoldan insülin direncinin kırılmasına yardımcı olur ve kan damarlarının rahatlamasıyla kan basıncını aşağı çeker, diyabetli kişilerde olumlu sonuçlara neden olur (Kaman, 2019). Beyin fonksiyonlarının gelişimini teşvik edebilen, bağışıklık sistemi savunmasını uyarabilen ve kan damarlarının esnekliğini koruyabilen fonksiyonel bir bileşen olarak laurik asit içerir (Sethi ve ark., 2016; Mauro ve Garcia, 2019). Sıçanlar üzerinde yapılan diyabet ile ilgili bir çalışmada, *C. nucifera* çekirdeği proteininin, kontrole kıyasla tedavi edilen sıçanlarda diyabete bağlı pankreas hasarını azalttı gösterilmiştir (Salil ve ark., 2011; Nadeeshani ve ark., 2015). Ek olarak, *Cocos nucifera* proteininin dâhil edilmesi ile etanolle beslenen sıçanlarda L-arginin, serumda daha düşük seviyelerde toplam kolesterol, LDL + VLDL kolesterol, trigliserit ve aterojenik indeks ürettiği bildirilmiştir (Nadeeshani ve ark., 2015). 10, 50 ve 100 mg/kg *C. nucifera*'nın sulu özleri ile yapılan çalışmada antioksidan aktivite 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil-hidrat (DPPH) fotometrik analizi ile değerlendirildi ve kuvvetli antioksidan potansiyeli tespit edildi (Silva ve ark., 2013). Bir antineoplastik ilaç olan metotreksat (MTX) kaynaklı oksidatif stres aracılı serebral nörotoksisite ve inflamasyonda saf *C. nucifera* yağı ve *Moringa oleifera* tohumu yağının antioksidan potansiyeli değerlendirilirken, yağlar (5 ml / kg canlı ağırlık) ile 17 gün tedavi edilen sıçanlara yalnızca 14. günde MTX (20 mg / kg, intraperitoneal olarak) uygulanmıştır. Sonuçta *Moringa oleifera* tohumu yağı veya saf *C. nucifera* yağı takviyesi, sıçanlarda oksidatif stres ve nöro-enflamasyonu baskılayarak antineoplastik ajan metotreksatın neden olduğu serebral nörotoksisiteyi ortadan kaldırdığı görülmüştür (Famurewa ve ark., 2019).

Çalışmada *C. nucifera*'nın sütü, iç suyu ve etli kısmından su katılmadan elde edilen süt + yağ formu (*C. nucifera* özü) ham şekilde kullanılıp antioksidan kiti ve DPPH yöntemi ile antioksidan seviyesine bakılmıştır. Kit ile yapılan Çalışma sonrasında en iyi ve en yüksek antioksidan seviyesi kit ile *C. nucifera* özünde 2,79 mmol/L, DPPH ile *C. nucifera* sütünde 22,15 mg/ml olarak elde edilmiştir. Ve içerik yapısının hiçbir

dilüsyon işlemine uğramadan ham formda kullanılması ve %40-50 yağ içeriğinin öz formunda barındırması ile orta zincirli trigliseridler, E vitamini ve polifenoller varlığını korudu. Bu sayede antioksidan seviyesi oldukça yüksek çıktı ve çalışmalar ile uyum sağladı. Süt formunda su ve etli kısmın 1:1 oranda hazırlanmasında hiçbir yağ ve protein kaybına uğramaması gerekirken (Thungkao, 1988; Patil ve Benjakul, 2018), süt çok düşük antioksidan seviyesine sahip bulundu ve sebebi sütün kullanılması süresindeki sıcaklık değişimi ve içeriğindeki maddelerin bozulmuş olabileceğine bağlandı. İç suyunun antioksidan seviyesi 1,91 mmol/L olarak tespit edildi ve normal seviyede olması çalışmalar ile uyum sağladı ve içeriğindeki vitamin, arginin ve fenolik bileşik sayesinde olduğu düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİ

Dünya genelinde oldukça yaygın olan karaciğer kanseri üzerinde kullanımı kolay, sağlıklı ve maliyeti az olan bitkisel ürünlerin varlığı oldukça önemlidir.

Çalışmadaki amacımız; Hep-G2 hepatosellüler karsinoma hücre hattı ve L929 fare sağlıklı fibroblast hücre hattı üzerinde *Aloe vera* ve *Cocos nucifera* bitkisinin etkisini ve bu bitkilerin biyolojik aktivitelerini eş zamanlı olarak değerlendirmektir.

Çalışmamızda sonucunda;

1. *Aloe vera* ve *Cocos nucifera* belirli konsantrasyonlar ve sürelerde hepatosellüler karsinoma hücre hatları üzerinde inhibisyon etkisine sahip olduğu gözlemlenmiştir.
2. Elde edilen verilere göre, etken maddeye maruziyet süresi ve miktarı birbiri ile ilişkili parametrelerdir. Çalışmamız verilere göre, kanser ile mücadelede *Aloe vera* jel ve *C. nucifera* suyu, özü ve sütü kullanımı daha kapsamlı *in vitro* çalışmalar ve klinik çalışmalar ile desteklenmesi önerilmektedir.
3. İleri çalışmalarda, etken madde olarak kullanılması hedeflenen örneklerin konsantrasyon aralıkları daha genişletilebilir ve maruz kalma süreleri artırılabilir.
4. Antimikrobiyal sonuçları literatüründe verilen şekilde saptanmamıştır ve saptanmaması, kullanılan türe, konsantrasyona ve kullanılan bitkinin formuna bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. İlerideki çalışmaların yapılması sırasında bitkinin içeriğindeki etken maddelerin saflaştırılması öz ve ham verilerin birlikte kullanılması da önerilerimiz arasında yer almaktadır.
5. Probiyotiklerin dünya genelinde oldukça yaygın kullanılması prebiyotik, postbiyotik ve paraprobiyotiklerin de araştırma konuları olarak ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Sağlığa yararı olduğu düşünülen *Aloe vera*, *C. nucifera* gibi tıbbi bitkilerin de probiyotikler ile desteklenmesi ya da probiyotiklerin bu bitkilerle desteklenmesi yeni araştırma konuları oluşturacaktır.
6. Antioksidanların hastalıklarda, immün sistemde, DNA onarımında ve yaşlanmadaki önemli rolü gittikçe daha da değer kazanmaktadır. Çalışmamızda antioksidan aktiviteleri belirlenen ölçülen *Aloe vera* jel, *C.*

nucifera suyu, özü ve sütü kullanım için tercih edilebilecek düzeyde olduğu belirlenmiştir.

7. Bu sonuçlar ışığında *Aloe vera* ve *Cocos nucifera*'nın karaciğer kanseri çalışmalarında kullanılabilirliği ve kullanımı sırasında bağırsak mikrobiyotasına zarar vermeden destek sağlayabileceği ve antioksidan etki göstererek oksidatif strese karşı dengede rol oynayabileceği düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

- Abdel-Misih, S. R., & Bloomston, M.** (2010). Liver anatomy. *Surgical Clinics*, 90(4), 643-653.
- Abdullah, K. M., Abdullah, A., Johnson, M. L., Bilski, J. J., Petry, K., Redmer, D. A., & Grazul-Bilska, A. T.** (2003). Effects of Aloe vera on gap junctional intercellular communication and proliferation of human diabetic and nondiabetic skin fibroblasts. *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9(5), 711-718.
- Abdulwahhab, A. R., & Jassim, R. K.** (2018). The effect of aloe vera extract on adherence of candida albicans and other properties of heat cure denture soft lining material. *IJSR*, 7(3), 94-103.
- Aden, D. P., Fogel, A., Plotkin, S., Damjanov, I., & Knowles, B. B.** (1979). Controlled synthesis of HBsAg in a differentiated human liver carcinoma-derived cell line. *Nature*, 282(5739), 615-616.
- Adler, H., Frech, B., Thöny, M., Pfister, H., Peterhans, E., & Jungi, T. W.** (1995). Inducible nitric oxide synthase in cattle. Differential cytokine regulation of nitric oxide synthase in bovine and murine macrophages. *The Journal of Immunology*, 154(9), 4710-4718.
- Ahlatwat, K. S., & Khatkar, B. S.** (2011). Processing, food applications and safety of aloe vera products: a review. *Journal of food science and technology*, 48(5), 525-533.
- Alkhatib, M. H., Alyamani, S. A., & Abdu, F.** (2020). Incorporation of methotrexate into coconut oil nanoemulsion potentiates its antiproliferation activity and attenuates its oxidative stress. *Drug delivery*, 27(1), 422-430.
- Altan, Y., Uğurlu, E., Gücel, S., Şenkata,** (1999). Erzurum ve Çevresinin Etnobotanik Özellikleri. 1st International Symposium on Protection of Natural Environment and Ehlami Karaçam, Kütahya-Türkiye, 132-139.
- Akev, N., & Can, A.** (1999). Separation and some properties of Aloe vera L. leaf pulp lectins. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 13(6), 489-493.
- Akev, N., Can, A., Sütlüpinar, N., Çandöken, E., Özsoy, N., Özden, T. Y., & Üzen, E.** (2015). Twenty years of research on Aloe vera. *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 45(2), 191-215.
- Akev, N., Candoken, E., & Kuruca, S. E.** (2020). Evaluation Of Aloe Vera Leaf

Extracts And Aloe Emodin On Several Cancer Cell Lines. *Farmacia*, 68(6), 1155-1165.

Akgün, S. G. (2017). Sıçanlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde Aloe vera temelli Nerium oleander ekstraktlarının antioksidan, anti-inflamatuvar ve yara iyileştirici özelliklerinin araştırılması. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Anadolu, R.Y., Erdem, C., Erdi, H., Taşpınar, A. (1992). Skuamöz hücreli karsinoma tanısında peanut agglutinin. *Dermatoloji Dergisi*, 1,46–50.

Andersen, D. O., Weber, N. D., Wood, S. G., Hughes, B. G., Murray, B. K., & North, J. A. (1991). In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives. *Antiviral research*, 16(2), 185-196.

Anonim, (2005). Medicinal and Aromatic Plants Working Group-ECP/GR.

Anonim, (2008). Hindisran cevizinin Hindistandaki yerleşim alanı, https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut#/media/File:Coconut_farm.jpg (23.02.2021).

Anonim, (2010). Hindisyan cevizi yağı. https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut_oil#/media/File:Coconut_and_oil.jpg (26.02.2021).

Anonim, 2011. Hindistan cevizi katmanları, https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut#/media/File:Coconut_layers.svg. (23.02.2021).

Anonim, (2012). Olgun Hindistan cevizi suyu https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut_water#/media/File:Fresh_coconut_water.jpg. (26.02.2021)

Anonim, (2013). Genç Hindistan cevizi suyu. https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut_water#/media/File:Coconut_Drink_Pangandaran.JPG. (26.02.2021).

Anonim, (2014). Hindistan cevizi https://agritech.tnau.ac.in/horticulture/horti_pcrops_coconut_botany.html

Anonim, (2017a). Hindistan cevizi erimolojisi, https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut#/media/File:Coconut_face.jpg (23.02.2021).

Anonim, (2017b). Hindistan cevizi meyvesi, https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut#/media/File:Cocos_nucifera_crown.jpg. (23.02.2021).

- Anonim**, (2018). Hindistan cevizi yağı
https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut_oil#/media/File:Coconut-oil-on-wooden-spoon.jpg. (26.02.2021).
- Anonim**, (2020). Hindisyan cevizi.
https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut#/media/File:A_palm_tree_captured_from_bottom.jpg (23.02.2021).
- Anonim**, (2021a). Aloe vera bitkisi tarihçesi, <http://www.aloeverajel.com/aloevera-bitkisinin-tarihcesi/> (25.01.2021).
- Anonim**, (2021b). Sarısabır,
<https://tr.wikipedia.org/wiki/Sar%C4%B1sab%C4%B1r#:~:text=Sar%C4%B1sab%C4%B1r%2C%20Asphodelaceae%20familyas%C4%B1ndan%20Aloe%20cinsini,%C3%A7%C4%B1kan%20jelin%20C5%9Fifa%20C3%B6zelli%C4%9Fi%20bulunmaktad%C4%B1r.-> (25.01.2021).
- Anonim**, (2021c). Aloe vera,
https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Aloe_vera,_Jard%C3%ADn_Bot%C3%A1nico,_M%C3%BAnich,_Alemania_2012-04-21,_DD_01.JPG- (25.01.2021).
- Anonim**, (2021d). Aloe emodin, chemspider.com/Chemical-Structure.9792.html- (31.01.2021).
- Anonim**, (2021e).
https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut#/media/File:Cocos_nucifera_origin_native_range_map.svg (23.02.2021)
- Anonim**, (2021f). Coconut etimolojisi.
https://en.wikipedia.org/wiki/Coconut#cite_note-4 (24.02.2021).
- Anonim**, (2021h). Hindistan cevizi.
<https://www.unileverfoodsolutions.com.tr/konsept-uygulamalarimiz/karsi-konulamaz-malzemeler/hindistan-cevizi-nasil-kirilir-nasil-saklanir.html>. (26.02.2021).
- Arambewela, L., ve Alagiyawanna, S.** (2006). Sri Lankan Medicinal Plant Monographs and Analysis Vol. 8 : Aloe vera. (D. Warnasuriya, Ed.). Colombo: National Science Foundation.
- Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., ... & Demirer, A. N.** (2009). Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği.
- Arunkumar, S., & Muthuselvam, M.** (2009). Analysis of phytochemical constituents

and antimicrobial activities of Aloe vera L. against clinical pathogens. *World Journal of Agricultural Sciences*, 5(5), 572-576.

- Asadi-Shahmirzadi, A., Mozaffari, S., Sanei, Y., Baeri, M., Hajiaghaee, R., Monsef-Esfahani, H. R., & Abdollahi, M.** (2012). Benefit of Aloe vera and *Matricaria recutita* mixture in rat irritable bowel syndrome: Combination of antioxidant and spasmolytic effects. *Chinese journal of integrative medicine*, 1-9.
- Asghar, M. T., Yusof, Y. A., Mokhtar, M. N., Ya'acob, M. E., Mohd. Ghazali, H., Chang, L. S., & Manaf, Y. N.** (2020). Coconut (*Cocos nucifera* L.) sap as a potential source of sugar: Antioxidant and nutritional properties. *Food science & nutrition*, 8(4), 1777-1787.
- Ashafa, A. O. T., Sunmonu, T. O., Abass, A. A., & Ogbe, A. A.** 2011. Laxative potential of the ethanolic leaf extract of Aloe vera (L.) Burm. f. in Wistar rats with loperamide-induced constipation. *Journal of Natural Pharmaceuticals*, 2(3), 158-162.
- Assiri, K., Alyami, Y., Uyanik, J. M., & Romero-Reyes, M.** (2017). *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) as a possible therapeutic alternative for the management of trigeminal neuralgia (TN)—A case report. *Complementary therapies in medicine*, 30, 36-39.
- Atherton, P.** (1998). Aloe vera: magic or medicine?. *Nursing Standard* (through 2013), 12(41), 49.
- Atik, N., Nandika, A., Dewi, P. I. C., & Avriyanti, E.** 2019. Molecular mechanism of Aloe *barbadensis* Miller as a potential herbal medicine. *Sys. Rev. Pharm*, 10, 118-125.
- Avila, H., Rivero, J., Herrera, F., & Fraile, G.** (1997). Cytotoxicity of a low molecular weight fraction from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) gel. *Toxicon*, 35(9), 1423-1430.
- Ay, EJ, Lee, YM, Lee, OH, Lee, MJ, Lee, SK, Chung, MH, ... ve Kim, KW.** (1999). Aloe vera jelinden türetilen ncovel anjiyojenik bir faktör: β -sitosterol, bir bitki sterolü. *Anjiyogenez*, 3 (2), 117-123.
- Aydın, G., & Ercan, A.** (2012). Gene Expression Levels of Apoptotic Proteins and Multidrug Resistance Genes in HEPG2 Cells. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, (2), 119-132.
- Badakhsh, S., Eskandarian, T., & Esmaeilpour, T.** (2014). The use of aloe vera extract as a novel storage media for the avulsed tooth. *Iranian journal of medical sciences*, 39(4), 327.
- Badgwell, D. B., Walker, C. M., Baker, W. T., & Strickland, F. M.** (2004). Ethanol

and aloe emodin alter the p53 mutational spectrum in ultraviolet radiation-induced murine skin tumors. *Molecular Carcinogenesis*: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center, 39(3), 127-138.

Balkan, B. M., & Tevhide, S. E. L. (2014). Vitamin C'nin Hepg2 Hücrelerinde Apoptozis Üzerine Etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 61(4), 237-241.

Bankar, G. R., Nayak, P. G., Bansal, P., Paul, P., Pai, K. S. R., Singla, R. K., & Bhat, V. G. (2011). Vasorelaxant and antihypertensive effect of *Cocos nucifera* Linn. endocarp on isolated rat thoracic aorta and DOCA salt-induced hypertensive rats. *Journal of ethnopharmacology*, 134(1), 50-54.

Baretta, Z., Ghiotto, C., Marino, D., & Jirillo, A. (2009). Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy. *Annals of oncology*, 20(8), 1445-1446.

Barnard, D. L., Huffman, J. H., Morris, J. L., Wood, S. G., Hughes, B. G., & Sidwell, R. W. (1992). Evaluation of the antiviral activity of anthraquinones, anthrones and anthraquinone derivatives against human cytomegalovirus. *Antiviral research*, 17(1), 63-77.

Barnes, R.A. and Holfeld, W. 1956. The structure of barbaloin and isobarbaloin. *Chemistry and Industry*, 873-874.

Baruah, A., Bordoloi, M., & Baruah, H. P. D. 2016. Aloe vera: A multipurpose industrial crop. *Industrial Crops and Products*, 94, 951-963.

Başaran A.A. 2012. Türkiyedeki Bitkisel İlaçlar ve Ürünlerde Yasal Durum. *Mised* (27-28):22-26.

Bawalan, D. D., & Chapman, K. R. (2006). Virgin coconut oil. Production Manual for Micro and Village Scale Processing. FAO Regional Office for Asia and the Pacific, Bangkok. Food and Agriculture Organization of the United Nations. First Published February D, 2006.

Baydar, H. (2007). Tıbbi, Aromatik ve Keyf Bitkileri Bilimi ve Teknolojisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi.

Baytop, T. (1984). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.

Beaumont, J., Cutler, D.F., Reynolds, T. and Vaughan, J.G. (1985). The secretory tissue of aloes and their allies. *Israel Journal of Botany*, 34, 265-82.

- Beaumont, J., Cutler, D.F., Reynolds, T. and Vaughan, J.G.** (1986). Secretary tissues in the East African shrubby aloes. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 92, 399–403.
- Bedini, C., Caccia, R., Triggiani, D., Mazzucato, A., Soressi, GP ve Tiezzi, A.** (2009). Aloe arborescens Mill'in mikro çoğaltılması: Murin miyelom hücreleri üzerinde antiproliferatif aktivite gösteren değerli yaprak ekstraktlarının verimli üretimine doğru bir adım. *Plant Biosystems*, 143 (2), 233-240.
- Benigni, R.** (1950). Substances with antibiotic action contained in anthraquinonic drugs. In *Chemical Abstracts* (Vol. 44, No. 1036, pp. 731-735).
- Berk, A., Dokumacı, A. H., & Kaymaz, M. B.** (2015). Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler.
- Bishnoi, S., Ahlawat, S.S.,** (2015). Development of buffalo meat rolls incorporated with aloe vera gel and arjun tree bark extract. *Haryana Veterinarian*, 54 (2), 174-177.
- Blench, R. ve Spriggs, M. (Eds.).** (1998). *Arkeoloji ve Dil: Arkeolojik ve dilbilimsel hipotezleri ilişkilendirmek* (Cilt 2). Psychology Press.
- Blitz, J., Smith, J. W., & Gerard, J. R.** (1963). Aloe vera gel in peptic ulcer therapy; Preliminary report. *Journal AOA*, 62, 731-735.
- Bosch, F. X., Ribes, J., Díaz, M., & Cléries, R.** (2004). Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*, 127(5), S5-S16.
- Bomford, R., & Moreno, C.** (1977). Mechanism of the anti-tumour effect of glucans and fructosans: a comparison with *C. parvum*. *British journal of cancer*, 36(1), 41-48.
- Bolkent, S., Akev, N., Ozsoy, N., Şengezer-Inceli, M., Can, A., Okyar, A. ve ark.** (2004). Effect of Aloe vera (L.) Burm. fil. leaf gel and pulp extracts on the kidney in type-II diabetic rat models, *Indian Journal of Experimental Biology*, 42, 48–52.
- Boudreau, M.D. ve Beland, F.A.** (2006). An evaluation of the biological and toxicological properties of Aloe barbadensis (Miller), Aloe vera. *Journal of Environmental Science and Health Part C. Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 24, 103–154.
- Boudreau, M. D., Mellick, P. W., Olson, G. R., Felton, R. P., Thorn, B. T., ve Beland, F. A.** (2013). Clear Evidence of Carcinogenic Activity by a Whole-Leaf Extract of Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) in F344/N Rats. *Toxicological Science*, 131(1), 26–39. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs275>

- Bourdeix, R., Konan Konan, JL ve N'Cho, YP.,** (2005). Cocotier: çeşitli gelenekleri ve améliorées'i yönlendirin.
- Bouthet, C.F., Schirf, V.R. and Winters, W.D.** (1996). Semi-purification and characterization of haemagglutinin substance from Aloe barbadensis Miller. *Phytotherapy Research*, 10, 54–57.
- Bovin, N.V. ve Gabius, H.-J.** (1995). Polymer-immobilized carbohydrate ligands: Versatile chemical tools for biochemistry and medical sciences. *Chemical Society Reviews*, 23, 413–421.
- Bowden, R. A.** (1995). The effect of a mannose-rich extract on integrin expression on vascular endothelial cells. Texas A&M University, Houston.
- Bozzi, A., Perrin, C., Austin, S., & Vera, F. A.** (2007). Quality and authenticity of commercial aloe vera gel powders. *Food chemistry*, 103(1), 22-30.
- Brady, G. S., Clauser, H. R., & Vaccari, J. A.** (2002). Materials-their properties and uses. *Materials Handbook*. New Jersey: McGraw-Hill Professional, 633.
- Brasher, W. J., Zimmermann, E. R., & Collings, C. K.** (1969). The effects of prednisolone, indomethacin, and Aloe vera gel on tissue culture cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 27(1), 122-128.
- Bruneton, J.** (1995). *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Lavoisier publishing.
- Burnstock G, Di Virgilio F. Purinergic signalling and cancer. Purinergic Signal.** (2013). Dec;9(4):491-540. doi: 10.1007/s11302-013-9372-5. PMID: 23797685; PMCID: PMC3889385.
- Cahyaningrum, A.** (2011). Efek Hepatoprotektif Fraksi Heksan Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (Aloe Vera L.) Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Parasetamol (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Can, A., Akev, N., Ozsoy, N., Bolkent, S., Arda, B.P., Yanardag, R. ve ark.** (2004). Effect of Aloe vera leaf gel and pulp extracts on the liver in type-II diabetic rat models, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27, 694–698.
- Capasso, F., Borrelli, F., Capasso, R., Di Carlo, G., Izzo, A.A., Pinto L. ve ark.** (1998). Aloe and its therapeutic use. *Phytotherapy Research*, 12, S124–S127.
- Cárdenas, C., Quesada, A. R., & Medina, M. A.** (2006). Evaluation of the anti-

angiogenic effect of aloe-emodin. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63(24), 3083-3089.

- Cardoso, D. A., Moreira, A. S., de Oliveira, G. M., Luiz, R. R., & Rosa, G.** (2015). A coconut extra virgin oil-rich diet increases HDL cholesterol and decreases waist circumference and body mass in coronary artery disease patients. *Nutricion hospitalaria*, 32(5), 2144-2152.
- Cataldi, V., Di Bartolomeo, S., Di Campli, E., Nostro, A., Cellini, L. ve Di Giulio, M.** (2015). Aloe vera iç jelinin planktonik ve sabit fazlarda üreyen mikroorganizmalara karşı in vitro aktivitesi. *Uluslararası immünopatoloji ve farmakoloji dergisi*, 28 (4), 595-602.
- Chan, E., & Elevitch, C. R.** (2006). *Cocos nucifera* (coconut). *Species profiles for Pacific Island agroforestry*, 2, 1-27.
- Chandrashekar, P., Lokesh, B. R., & Krishna, A. G.** (2010). Hypolipidemic effect of blends of coconut oil with soybean oil or sunflower oil in experimental rats. *Food chemistry*, 123(3), 728-733.
- Che, Q. M., Akao, T., Hattori, M., Kobashi, K., & Namba, T.** (1991). Isolation of a human intestinal bacterium capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. *Planta medica*, 57(01), 15-19.
- Chen Cj, Yang Hı, Su J, Jen Cl, You Sl, Lu Sn, Huang Gt, Iloeje Uh.** (2006). Reveal-Hbv Study Group. Risk Of Hepatocellular Carcinoma Across A Biological Gradient Of Serum Hepatitis B Virus Dna Level. *Jama* 4;295(1):65-73. Doi: 10.1001/Jama.295.1.65. Pmid: 16391218.
- Choi, J.-S., Lee, S.-K., Sung, C.-K. and Jung, J.-H.** (1996). Phytochemical study on Aloe vera. *Archives of Pharmaceutical Research*, 19, 163–167.
- Choi, S., & Chung, M. H.** (2003). A review on the relationship between Aloe vera components and their biologic effects. In *Seminars in integrative medicine* (Vol. 1, No. 1, pp. 53-62). WB Saunders.
- Choi, S. W., Son, B. W., Son, Y. S., Park, Y. I., Lee, S. K., & Chung, M. H.** (2001). The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. *British Journal of Dermatology*, 145(4), 535-545.
- Chun-hui, L., Chang-hai, W., Zhi-liang, X., & Yi, W.** (2007). Isolation, chemical characterization and antioxidant activities of two polysaccharides from the gel and the skin of Aloe barbadensis Miller irrigated with sea water. *Process Biochemistry*, 42(6), 961-970.
- Clegg, M. E.** (2017). They say coconut oil can aid weight loss, but can it really?. *European journal of clinical nutrition*, 71(10), 1139-1143.

- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R.** (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), 1258-1270.
- Conner, J. M., Gray, A. I., Waterman, P. G., & Reynolds, T.** (1990). Novel anthrone-anthraquinone dimers from *Aloe elgonica*. *Journal of natural products*, 53(5), 1362-1364.
- Corsi, M. M., Bertelli, A. A., Gaja, G., Fulgenzi, A., & Ferrero, M. E.** (1998). The therapeutic potential of Aloe Vera in tumor-bearing rats. *International journal of tissue reactions*, 20(4), 115-118.
- Crouch, N., Symmonds, R., Spring, W., and Diederichs, N.** (2006). "Fact sheets for growing popular medicinal plant species," in *Commercialising Medicinal Plants. A Southern African Guide*, ed N. Diederichs (Stellenbosch: Sun Press), 100–102.
- Cruz Martinez, C., Diaz Gomez, M., & Oh, M. S.** (2017). Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1992-1998.
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel.** (2007). Final Report on the Safety Assessment of Aloe Andongensis Extract, Aloe Andongensis Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Extract, Aloe Arborescens Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Protoplasts, Aloe Barbadensis Flower Extract, Aloe Barbadensis Leaf, Aloe Bar. *International Journal of Toxicology*. Washington, USA. <https://doi.org/10.1080/10915810701351186>
- Cutler, D.F.** (1969). Cuticular markings and other epidermal features in Aloe leaves. *Notes from the Jodrell Laboratory*, VI, 21–7.
- Çandöken, E.** 2006. Aloe vera ve Aloeler. Celal Bayar Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Botanik Anabilim Dalı, Bitirme Tezi, Manisa.
- Çandöken, E.** (2008). Aloe vera (L.) Burm. Fil. (Sarısabır) ekstresinin ve bu ekstreden saflaştırılan lektinin antioksidan aktivitesinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Çandöken, E.** (2016). Aloe vera (L.) Burm. F. lektini üzerine biyokimyasal araştırmalar. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.
- Çandöken, E., Erdem Kuruca, S, Akev, N.** (2017). Evaluation of anticancer effects of Aloe vera and aloe emodin on B16F10 murine melanoma and NIH3T3 mouse embryogenic fibroblast cells. *İstanbul Journal of Pharmacy*, 47 (3), 77-83. DOI: 10.5152/IstanbulJPharm.2017.0013

- Çandöken, E. Kuruca, S. E. & Nuriye, A. K. E. V.** (2017). Evaluation of anticancer effects of Aloe vera and aloe emodin on B16F10 murine melanoma and NIH3T3 mouse embryogenic fibroblast cells. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 47(3), 77-83.
- Çubukcu B, Sariyar G, Meriçli AH, Sütlüpnar N, Mat A, Meriçli F.** (2002). *Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı. İÜ Eczacılık Fakültesi Yayın No: 79, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü.*
- Daftary, G. V. Pai, S. A. & Shanbhag, G. N.** (2008). U.S. Patent Application No. 11/662,750.
- Dagne, E. Bisrat, D. Viljoen, A. & Van Wyk, B. E.** (2000). Chemistry of Aloe species. *Current Organic Chemistry*, 4(10), 1055-1078.
- Dagne, E. Yenesew, A. Asmellash, S. Demissew, S. & Mavi, S.** (1994). Anthraquinones, pre-anthraquinones and isoeleutherol in the roots of Aloe species. *Phytochemistry*, 35(2), 401-406.
- Danhof, I. E. & McAnalley, B. H.** (1983). Stabilized aloe vera-effect on human-skin cells. *Drug & Cosmetic Industry*, 133(2), 52.
- Dastjerdi, E. V. Abdolazimi, Z. Ghazanfarian, M. Amdjadi, P. Kamalinejad, M. & Mahboubi, A.** (2014). Effect of Punica granatum L. flower water extract on five common oral bacteria and bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Iranian Journal of Public Health*, 43(12), 1688.
- Davis, P. H.** (1970). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3.*
- Davis, R.H. and Maro, N.P.** (1989). Aloe vera and gibberellin: Antiinflammatory activity in diabetes. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 79, 24–26.
- Davis, R.H., Di Donato, J.J., Hartman, G.M. and Haas, R.C.** (1994). Anti-inflammatory and wound healing activity of a growth substance in Aloe vera. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 84, 77–81.
- Davis, R.H., Di Donato, J.J., Johnson, R.W.S. and Stewart, C.B.** (1994). Aloe vera, hydrocortisone, and sterol influence on wound tensile strength and anti-inflammation. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 84, 614–21.
- Davis, R.H., Kabbani, J. and Maro, N.** (1986). Aloe vera and inflammation. *Pennsylvania Academy of Science*, 60, 67. Davis, R.H., Kabbani, J.M. and Maro, N.P. (1986) Wound healing and anti-inflammatory activity

of Aloe vera. Proceedings of the Pennsylvania Academy of Science, 60, 67–70.

Davis, R.H., Leitner, M.G. and Russo, J.M. (1987). Topical anti-inflammatory activity of Aloe vera as measured by ear swelling. Journal of the American Podiatric Medical Association, 77, 610–612.

Davis, R.H., Leitner, M.G. and Russo, J.M. (1988). Aloe vera, a natural approach for treating wounds, edema and pain in diabetes. Journal of the American Podiatric Medical Association, 78, 60–68.

Davis, R.H., Parker, W.L., Samson, R.T. and Murdoch, D.P. (1991). Isolation of an active inhibitory system from an extract of Aloe vera. Journal of the American Podiatric Medical Association, 81, 258–261.

Davis, R.H., Parker, W.L., Samson, R.T. and Murdoch, D.P. (1991). Isolation of a stimulatory system in an Aloe extract. Journal of the American Podiatric Medical Association, 81, 473–478. © 2004 by CRC Press LLC 248 Gary D. Motykie, Michael K. Obeng and John P. Heggors

Davis, R.H., Rosenthal, K.Y., Cesario, L.R. and Rouw, L.R. (1989). Processed Aloe vera administered topically inhibits inflammation. Journal of the American Podiatric Medical Association, 79, 397–397.

DebMandal, M., & Mandal, S. (2011). Coconut (Cocos nucifera L.: Arecaceae): in health promotion and disease prevention. Asian Pacific journal of tropical medicine, 4(3), 241-247.

Del Beccaro, E. J., Heggors, J. P., & Robson, M. C. (1978). Preventing the prostaglandin effect on dermal ischemia in the burn wound. In Surgical forum (Vol. 29, pp. 603-605.

Demirkaya, A, Gündoğdu, G, Dodurga, Y, Seçme, M, Gündoğdu, K. (2019). Parietinin HepG2 Hepatoselüler Karsinom Hücrelerinde Sitotoksik ve Genotoksik Etkisinin Belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 14 (1) , 29-37. DOI: 10.17094/ataunivbd.387311.

Deveci, H. A., Gökhan, N. U. R., ali Kırpık, M., Harmankaya, A., & Yıldız, Y. (2016). Fenolik bileşik içeren bitkisel antioksidanlar. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(1), 26-32.

Dey, P. M., and Harborne, J. B. (1989). Methods in Plant Biochemistry: Planta Medica, New York, NY: Academic Press.

Diani, M. (2010). Proteus ile enfekte olan tavşanların dalak hücrelerine lektin bağlanması. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

- Diederichs, N., Mander, M., Crouch, N., Spring, W., McKean, S., and Symmonds, R.** (2009). *Knowing and Growing Muthi*. Gaborone: Institute of Natural Resources.
- Dong, X., Fu, J., Yin, X., Cao, S., Li, X., Lin, L., Huyiligeqi ve Ni, J.** (2016). Emodin: Farmakolojisi, Toksisitesi ve Farmakokinetiği Üzerine Bir İnceleme. *Fitoterapi araştırması: PTR*, 30 (8), 1207–1218. <https://doi.org/10.1002/ptr.5631>
- Duka, H. A.** (1983). *Cocos nucifera* L. https://hort.purdue.edu/newcrop/duke_energy/Cocos_nucifera.html (24.02.2021).
- Dziewulska, D., Stenzel, T., Śmiałek, M., Tykałowski, B., & Koncicki, A.** (2018). An evaluation of the impact of aloe vera and licorice extracts on the course of experimental pigeon paramyxovirus type 1 infection in pigeons. *Poultry science*, 97(2), 470-476.
- EaftSot, L.** (2012). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56(4), 908-43.
- Effiong, G. S., Ebong, P. E., Eyong, E. U., Uwah, A. J., & Ekong, U. E.** (2010). Amelioration of chloramphenicol induced toxicity in rats by coconut water. *J Appl Sc Res*, 6(4), 331-5.
- Elgorashi, E. E., Taylor, J. L. S., Verschaeve, L., Maes, A., Van Staden, J., and De Kimpe, N.** (2003). Screening of medicinal plants used in south african traditional medicine for genotoxic effects. *Toxicol. Lett.* 143, 195–207. doi: 10.1016/S0378-4274(03)00176-0
- Elmore, S.** 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516.
- El-Serag, H. B., Hampel, H., & Javadi, F.** 2006. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(3), 369-380.
- El-Shemy, H. A., Aboul-Soud, M. A. M., Nassr-Allah, A. A., Aboul-Enein, K. M., Kabash, A., & Yagi, A.** 2010. Antitumor properties and modulation of antioxidant enzymes' activity by Aloe vera leaf active principles isolated via supercritical carbon dioxide extraction. *Current medicinal chemistry*, 17(2), 129-138.
- Elzebroek, A. T. G.** (2008). *Guide to cultivated plants*. CABI.
- Enos, R. T., Velázquez, K. T., McClellan, J. L., Cranford, T. L., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. S., ... & Murphy, E. A.** (2016). High-fat diets rich in saturated fat protect against azoxymethane/dextran sulfate sodium-

induced colon cancer. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(11), G906-G919.

- Ergün, G., Şahin, Z., & Kara, İ.**, (2019). Diş Hekimliğinde Tamamlayıcı Bitkisel Tedaviler Complementary Herbal Treatments in Dentistry.
- Eroğlu, N. B.** (2019). Kitozan/Pai-1 Sirna nanopleksilerinin hepatosellüler Karsinoma hücre hatlarında Anti-Anjiyogenik Ve Anti-Karsinojenik Etkilerinin araştırılması (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Ersöz T.** (2012). Bitkisel İlaçlar ve Gıda Takviyeleri ile İlgili Genel Yaklaşım ve Sorunlar. *Mised* (27-28): 9- 19
- Eshun, K., & He, Q.** (2004). Aloe vera: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(2), 91-96.
- Esquenazi, D., Wigg, M. D., Miranda, M. M., Rodrigues, H. M., Tostes, J. B., Rozental, S., ... & Alviano, C. S.** (2002). Antimicrobial and antiviral activities of polyphenolics from *Cocos nucifera* Linn.(Palmae) husk fiber extract. *Research in microbiology*, 153(10), 647-652.
- Evans, W. C.** (2002). *Trease and Evans Pharmacognosy*. 15thedn. Sanders Co. Ltd. Singapore.
- Famurewa, A. C., Aja, P. M., Nwankwo, O. E., Awoke, J. N., Maduagwuna, E. K., & Alope, C.** (2019). Moringa oleifera seed oil or virgin coconut oil supplementation abrogates cerebral neurotoxicity induced by antineoplastic agent methotrexate by suppression of oxidative stress and neuro-inflammation in rats. *Journal of food biochemistry*, 43(3), e12748.
- Faydaoğlu E, Sürücüoğlu M.S.** (2011). Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi* 11 (1):52-67.
- Femenia, A., Sánchez, E. S., Simal, S., & Rosselló, C.** (1999). Compositional features of polysaccharides from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) plant tissues. *Carbohydrate polymers*, 39(2), 109-117.
- Figueiredo, C.** (1940). *Pequeno Dicionário da Língua Portuguesa*. Livraria Bertrand. Lisboa. (Portekizcede)
- Fly, L. B., & Kiem, I.** (1963). Tests of Aloe vera for antibiotic activity. *Economic Botany*, 17(1), 46-50.

- Forner A, Llovet JM, Bruix J.** (2012). Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 31;379(9822):1245-55. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22353262.
- Forster, P.I. and Clifford, H.T.** (1986). Aloeaceae. In *Flora of Australia*, Vol. 46, edited by A.S. George, pp. 66–77. Canberra: Australian Government Publishing Service.
- Fox, L. T., Mazumder, A., Dwivedi, A., Gerber, M., Du Plessis, J., & Hamman, J. H.** (2017). In vitro wound healing and cytotoxic activity of the gel and whole-leaf materials from selected aloe species. *Journal of ethnopharmacology*, 200, 1-7.
- Fujita, K.** (1976). col. Bradykinase Activity of Aloe Vera extract. *Biochem. Pharmac*, 25.
- Fujita, K., Shasike, I., Teradaira, R., and Beppu, H.** (1979). Properties of a carboxypeptidase from aloe. *Biochemical Pharmacology*, 28, 1261–1262.
- Fujita, K., Suzuki, I., Ochiai, J., Shimpo, J., Inoue, S. and Saito, H.** (1978). Specific reaction of aloe extract with serum proteins of various animals. *Experientia*, 33, 523–524.
- Fujita, K., Teradaira, R. and Nagatsu, T.** (1976). Bradykininase activity of aloe extract. *Biochemical Pharmacology*, 25, 205.
- Gallardo-Rivera, R., de los Ángeles Aguilar-Santamaría, M., Silva-Bermúdez, P., García-López, J., Tecante, A., Velasquillo, C., ... & Shirai, K.** (2018). Polyelectrolyte complex of Aloe vera, chitosan, and alginate produced fibroblast and lymphocyte viabilities and migration. *Carbohydrate polymers*, 192, 84-94.
- Gazi, C , Tapul, L , Gazi, C , All., A .** (2011). C6 Siçan Glioma Hücreleri Üzerine Aloe Emodin Ve Cisplatinin Etkilerinin İki Ve Üç Boyutlu Hücre Kültür Modellerinde İncelenmesi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 69 (4), 110-116.
- Girelli, A. M., Messina, A., Ferrantelli, P., Sinibaldi, M., & Tarola, A. M.** (2001). Reversed-phase capillary electrochromatography of aloins and related constituents of aloe. *Chromatographia*, 53(1), S284-S289. Retrieved from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iuitfd/issue/9280/116000>
- Gjerstad, G.** (1971). Chemical studies of aloe vera juice. *Adv Front Plant Sci*, 28, 110-112.
- Gokulan, K., Kolluru, P., Cerniglia, C. E., & Khare, S.** (2019). Dose-dependent effects of Aloin on the intestinal bacterial community structure, short

chain fatty acids metabolism and intestinal epithelial cell permeability. *Frontiers in microbiology*, 10, 474.

- Goudarzi, M., Fazeli, M., Azad, M., Seyedjavadi, S. S., & Mousavi, R.** (2015). Aloe vera gel: effective therapeutic agent against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from burn wound infections. *Chemotherapy Research and Practice*, 2015.
- Gowda, D. C., Neelisiddaiah, B., & Anjaneyalu, Y. V.** (1979). Structural studies of polysaccharides from Aloe vera. *Carbohydrate research*, 72, 201-205.
- Gribel, N.V. ve Pashinskiĭ, V.G.** (1986). Antimetastatic properties of aloe juice. *Voprosy onkologii*, 32, 38–40.
- Grimwood, B. E., & Ashman, F.** (1975). Coconut palm products: Their processing in developing countries (No. 7). Food & Agriculture Org..
- Grindlay, D. ve Reynolds, T.** (1986). The Aloe vera phenomenon: a review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *Journal of Ethnopharmacology*, 16, 117–151.
- Groom, O.J. and Reynolds, T.** (1987). Barbaloin in Aloe species. *Planta Medica*, 53, 345–348.
- Grosso, F. C., Bergamaschi, C. D. C., Cogo, K., Franz-Montan, M., Motta, R. H. L., & Andrade, E. D. D.** (2008). Use of phytotherapy in dentistry. *Phytotherapy Research*, 22(8), 993-998.
- Grün, M. and Franz, G.** (1982). Untersuchungen zur Biosynthese der Aloine in Aloe arborescens Mill. *Archiv der Pharmazie*, 315, 231–241.
- Guandalini, S., Pensabene, L., Zikri, M. A., Dias, J. A., Casali, L. G., Hoekstra, H., & Weizman, Z.** (2000). Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 30(1), 54-60.
- Gullón, B., Gullón, P., Tavaría, F., Alonso, JL ve Pintado, M.** (2015). Aloe vera müsilajının prebiyotik potansiyelinin ve bunun insan mikrobiyotası üzerindeki etkisinin in vitro değerlendirmesi. *Yemek ve işlev*, 6 (2), 525-531.
- Gupta, R., & Flora, S. J.** (2005). Protective value of Aloe vera against some toxic effects of arsenic in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(1), 23-28.

- Gül, N., Cebesoy, S., & Özsoy, N.** (2008). Lectins binding during alloxan-induced diabetes in rat soleus muscle. *African Journal of Biotechnology*, 7(8).
- Güzel, Y., Güzelşemme, M., & Miski, M.** (2015). Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: a multicultural district in Hatay Province of Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 174, 118-152.
- Hamman, J. H.** (2008). Composition and applications of *Ocimum gratissimum* leaf. *Molecules*, 13(8), 1599-1616.
- Han, J. R., Deng, B., Sun, J., Chen, C. G., Corkey, B. E., Kirkland, J. L., ... & Guo, W.** (2007). Effects of dietary medium-chain triglyceride on weight loss and insulin sensitivity in a group of moderately overweight free-living type 2 diabetic Chinese subjects. *Metabolism*, 56(7), 985-991.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A.** (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Haq, Q. N., & Hannan, A.** (1981). Studies on glucogalactomannan from the leaves of *Aloe vera*, Tourn.(ex Linn.). *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 16, 68-72.
- Harlev, E., Nevo, E., Lansky, E.P., Ofir, R. ve Bishayee, A.** (2012). Anticancer potential of aloes: Antioxidant, antiproliferative, and immunostimulatory attributes. *Planta Medica*, 78, 843–852.
- Harris, C., Pierce, K., King, G., Yates, K. M., Hall, J., & Tizard, I.** (1991). Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms. *Molecular biotherapy*, 3(4), 207-213.
- Harris, M., Hutchins, A., & Fryda, L.** (2017). The impact of virgin coconut oil and high-oleic safflower oil on body composition, lipids, and inflammatory markers in postmenopausal women. *Journal of medicinal food*, 20(4), 345-351.
- Hassanpour, H.** (2015). Effect of *Aloe vera* gel coating on antioxidant capacity, antioxidant enzyme activities and decay in raspberry fruit. *LWT-Food Science and Technology*, 60, 495-501.
- Hattori, M., Kanda, T., Shu, Y. Z., Akao, T., Kobashi, K., & Namba, T.** (1988). Metabolism Of Barbaloin By Intestinal Bacteria. *Chemical And Pharmaceutical Bulletin*, 36(11), 4462-4466.
- Haynes, L. J., Henderson, J. I., & Tyler, J. M.** (1960). 947. C-glycosyl compounds. Part IV. The structure of homonataloin and the synthesis of nataloemodin. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 4879-4885.

- Haynes, L. J., Holdsworth, D. K., & Russell, R.** (1970). C-Glycosyl compounds. Part VI. Aloesin, a C-glucosylchromone from *Aloe* sp. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, (18), 2581-2586.
- Heggers, J.P. and Robson, M.C.** (1989). Eicosanoids in wound healing. In *Prostaglandins in Clinical Practice*, edited by W.D. Watkins, J.R. Fletcher and D.F. Stubbs, pp. 183–194. New York: Raven Press.
- Heggers, J.P., Kucukcelebi, A., Listengarten, D., Stabenau, C.J., Ko, F., Broemeling, L.D., Robson, M.C. and Winters, W.D.** (1996). Beneficial effect of Aloe on wound healing in an excisional wound healing model. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2, 271–277.
- Heggers, J.P., Kucukcelebi, A., Stabenau, C.J., Ko, F., Broemeling, L.D., Robson, M.C. and Winters, W.D.** (1995). Wound healing effects of Aloe gel and other topical antibacterial agents on rat skin. *Phytotherapy Research*, 9, 455–457.
- Heggers, J.P., Pelley, R.P. and Robson, M.C.** (1993). Beneficial effects of Aloe in wound healing. *Phytotherapy Research*, 7, S48–52.
- Heggers, J.P., Pineless, G.R. and Robson, M.C.** (1979). Dermaide Aloe/Aloe vera gel: comparison of the antimicrobial effects. *Journal of American Medical Technologists*, 41, 293–294.
- Heggers, J.P., Robson, M.C. and Zachary, L.S.** (1985). Thromboxane inhibitors for the prevention of progressive dermal ischemia due to thermal injury. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 6, 466–468.
- Heidelbaugh, J. J., & Bruderly, M.** (2006). Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *American family physician*, 74(5), 756-762.
- Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM.** (2004). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Heng, H. C., Zulfakar, M. H., & Ng, P. Y.** (2018). Pharmaceutical applications of Aloe vera. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 29(3), 101.
- Hirata, T., & Suga, T.** (1977). Biologically active constituents of leaves and roots of *Aloe arborescens* var. *natalensis*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 32(9-10), 731-734.
- Ho, C. C., Hau, P. M., Marxer, M., & Poon, R. Y.** (2010). The requirement of p53 for maintaining chromosomal stability during tetraploidization. *Oncotarget*, 1(7), 583.

- Ho, TY, Wu, SL, Chen, JC, Li, CC ve Hsiang, CY.** (2007). Emodin, SARS koronavirüs spike proteinini ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 etkileşimini bloke eder. *Antiviral araştırma*, 74 (2), 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.014>
- Hormozi, M., Assaei, R., & Boroujeni, M. B.** (2017). The effect of aloe vera on the expression of wound healing factors (TGF β 1 and bFGF) in mouse embryonic fibroblast cell: In vitro study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 610-616.
- Höltje, H. D., Stahl, K., Lohse, K., & Rauwald, H. W.** (1991). Molecular-Modelling-Untersuchungen zur Konformation und Konfiguration natürlich vorkommender, diastereomerer 10-C-Glucosylanthron-und-oxanthronverbindungen (Aloin-und 10-Hydroxyaloïn-Typ). *Archiv der Pharmazie*, 324(11), 859-861.
- Hu, Y., Xu, J., & Hu, Q.** (2003). Evaluation of antioxidant potential of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(26), 7788-7791.
- Hussain, A., Sharma, C., Khan, S., Shah, K., & Haque, S.** (2015). Aloe vera inhibits proliferation of human breast and cervical cancer cells and acts synergistically with cisplatin. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(7), 2939-2946.
- Hutchings, A., Scott, A. H., Lewis, G., and Cunningham, A. B.** (1996). *Zulu Medicinal Plants*. Pietermaritzburg: University of Natal Press.
- IASC, Science and Technical Committee.** (1991). Official Certification Program For Aloe Vera. International Aloe Science Council, Inc. 1–22.
- Ibrahim, A. H., Li, H., Al-Rawi, S. S., Majid, A. S. A., Al-Habib, O. A., Xia, X., ... & Ji, D.** (2017). Angiogenic and wound healing potency of fermented virgin coconut oil: in vitro and in vivo studies. *American journal of translational research*, 9(11), 4936.
- Illam, S. P., Narayanankutty, A., & Raghavamenon, A. C.** (2017). Polyphenols of virgin coconut oil prevent pro-oxidant mediated cell death. *Toxicology mechanisms and methods*, 27(6), 442-450.
- Imanishi, K.** (1993). Aloctin A, an active substance of *Aloe arborescens* Miller as an immunomodulator. *Phytotherapy Research*, 7, S20–S22. 91.
- Imanishi, K., Ishiguro, T., Saito, H. ve Suzuki, I.** (1981). Pharmacological studies on a plant lectin, Aloctin A. I. Growth inhibition of mouse methylcholanthrene induced fibrosarcoma (Meth A) in ascites from by Aloctin A. *Experientia*, 37, 1186– 1187.

- Imanishi, K., Tsukuda, K. ve Suzuki, I.** (1986). Augmentation of lymphokineactivated killer cell activity in vitro by Aloctin A. *International Journal of Immunopharmacology*, 8, 855–858.
- Ishii, Y., Tanizawa, H. Ve Takino, Y.** (1993). Barbaloin Tarafından İndüklenen Müshil Aktiviteye Göre Fare Seçim Testi. *Biyolojik Ve Farmasötik Bülten*, 16 (10), 1040-1040.
- Jairath, G., Chatli, M. K., & Biswas, A. K.** (2016). Comparative study on in vitro and in vivo evaluation of antioxidant potential of apple peel extract and aloe vera gel. *Journal of Food Processing and Preservation*, 40(4), 607-614.
- Jawetz, E., Melnick, J. L., Adelberg, E. A., Brooks, G. F., Butel, J. S., & Ornston, L. N.** (1991). *Przegląd mikrobiologii lekarskiej. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich.*
- Jia, Y., Zhao, G., and Jia, J.** (2008). Preliminary evaluation: the effects of *Aloe ferox* Miller and *Aloe arborescens* Miller on wound healing. *J. Ethnopharmacol.* 120, 181–189. doi: 10.1016/j.jep.2008.08.008
- Kaman, D.** (2019). İstanbul Eczaneleri Ve Aktarlarından Temin Edilen *Cocos Nucifera* (L.) Yağı Üzerine Farmakope Araştırmaları. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programı, İstanbul.
- Karabacak, E., & Dogan, B.** (2014). Saç bakım ve tedavisinde dogal ürünler/Natural remedies in hair care and treatment. *Turkderm*, 48, 60.
- Karaman, I., Şahin, F., Güllüce, M., Öğütçü, H., Şengül, M., & Adıgüzel, A.** (2003). Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L. *Journal of ethnopharmacology*, 85(2-3), 231-235.
- Karami, M.** (2018). The effect of zinc and vitamin B12 together with thyme and Aloe vera extracts on the viability of *Lactobacillus acidophilus* LA-5® and physicochemical properties of Iranian yoghurt drink (Doogh). *International Journal of Dairy Technology*, 71, 149-156.
- Karkare, SR, Ahire, NP ve Khedkar, SU.** (2015). Aloe vera, sarımsak ve % 5 sodyum hipokloritin hidroalkolik özütünün *Enterococcus faecalis*'e karşı kök kanal sulandırıcıları olarak antimikrobiyal aktivitesinin karşılaştırmalı değerlendirmesi: Bir in vitro çalışma. *Hint Pedodonti ve Koruyucu Diş Hekimliği Derneği Dergisi*, 33 (4), 274.
- Karunasiri, A. N., Gunawardane, M., Senanayake, C. M., Jayathilaka, N., & Seneviratne, K. N.** (2020). Antioxidant and Nutritional Properties of

Domestic and Commercial Coconut Milk Preparations. International journal of food science, 2020.

- Kawasaki, T.** (1999). Structure and biology of mannan-binding protein, MBP, an important component of innate immunity. *Biochimica et biophysica acta*, 1473(1), 186-195.
- Kayraldiz, A., Kocaman, A. Y., Rencüzoğullari, E., Istifli, E. S., İla, H. B., Topaktaş, M., & Dağlıoğlu, Y. K.** (2010). The genotoxic and antigenotoxic effects of Aloe vera leaf extract in vivo and in vitro. *Turkish Journal of Biology*, 34(3), 235-246.
- Kennedy, J.F. and White, C.A.** (1983). Bioactive carbohydrates: in Chemistry, Biochemistry and Biology. pp. 142–181. New York: Ellis Horwood Ltd.
- Kermanshah, H., Kamangar, S. S., Arami, S., Kamalinegad, M., Karimi, M., Mirsalehian, A., ... & Fard, M. J.** (2014). The effect of hydro alcoholic extract of seven plants on cariogenic bacteria--an in vitro evaluation. *Oral health and dental management*, 13(2), 395-401.
- Khaw, K. T., Sharp, S. J., Finikarides, L., Afzal, I., Lentjes, M., Luben, R., & Forouhi, N. G.** (2018). Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *BMJ open*, 8(3).
- Kırıcı S.** (2015). Türkiye’de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Genel Durumu. *Türktob, Türkiye Tohumcular Birliği Dergisi* 15:4-11.
- Kılıç, G. B., Şen, D. B., Alnakdalı, D., & Gülşen, M.** (2020). Aloe Vera’nın Gıda Endüstrisinde Kullanımı. *Mühendislik Bilimleri Ve Tasarım Dergisi*, 8(1), 326-332.
- Kim, K., Kim, H., Kwon, J., Lee, S., Kong, H., Im, S. A., ... & Kim, K.** (2009). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine*, 16(9), 856-863.
- Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Noguchi, Y., & Amano, M.** (1996). Steroid glucosides from Aloe barbadensis. *Journal of Japanese Botany*, 71, 83-86.
- Kinsella, R., Maher, T., & Clegg, M. E.** (2017). Coconut oil has less satiating properties than medium chain triglyceride oil. *Physiology & behavior*, 179, 422-426.
- Klos, M., Van de Venter, M., Milne, P. J., Traore, H. N., Meyer, D., and Oosthuizen, V.** (2009). In-vitro anti-HIV activity of five selected South

African medicinal plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* 124, 182–188.
doi: 10.1016/j.jep.2009.04.043

- Kneiflova, J., Slosarek, M., Melicherciková, V., & Paríkova, J.** (1992). Microbicidal effect of Lautercide, a new disinfectant. *Ceskoslovenska epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 41(6), 355-361.
- Koca, N., & Karadeniz, F.** (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16, 32-37.
- Koch, A.** (1996). Metabolism of aloin—the influence of nutrition. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 14(8-10), 1335-1338
- Koçyiğit, M., & Tümer, K.** (2017). Sedef Hastalığında kullanılan Aloe vera, Smilax excelsa ve Juniperus oxycedrus Bitkilerinin Yaprak Anatomik Özellikleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(3).
- Koike, T., Beppu, H., Kuzuya, H., Maruta, K., Shimpo, K., Suzuki, M. ve ark.** (1995). A 35 kDa mannose-binding lectin with hemagglutinating and mitogenic activities from ‘Kidachi Aloe’ (*Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger). *Journal of Biochemistry*, 118, 1205–1210.
- Kökçü, B., Esen, O., & Uysal, İ.** 2015. Medicinal plants sold in Çanakkale/Turkey city center herbalists. *Biological Diversity and Conservation*, 8(3), 80-91.
- Kuby, J.** (1997). *Antibodies*. Immunology, 3rd ed. WH Freeman and Co., New York, NY, 399.
- Kuda, T., Tsunekawa, M., Goto, H., & Araki, Y.** (2005). Antioxidant properties of four edible algae harvested in the Noto Peninsula, Japan. *Journal of food composition and analysis*, 18(7), 625-633.
- Kumar, G., Jalaluddin, M. D., Rout, P., Mohanty, R., & Dileep, C. L.** (2013). Emerging trends of herbal care in dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 7(8), 1827.
- Kumar, K. S., & Debjit, B.** (2010). Aloe vera: a potential herb and its medicinal importance. *Journal of chemical and Pharmaceutical Research*, 2(1), 21-29.
- Kumar, N.** (2020). Hindistan cevizi sütü. <https://vaya.in/recipes/details/coconut-milk/> (26.02.2021).
- Kumar, S., & Yadav, J. P.** (2014). Ethnobotanical and pharmacological properties of Aloe vera: a review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 8(48), 1387-1398.

- Kuzuya, H., Shimpo, K., & Beppu, H.** (2004). 5 Aloe lectins and their activities. *Aloes: The genus Aloe*, 88.
- Lee, H. Z., Lin, C. J., Yang, W. H., Leung, W. C., & Chang, S. P.** (2006). Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells. *Cancer letters*, 239(1), 55-63.
- Lee, M. C., Liao, J. D., Huang, W. L., Jiang, F. Y., Jheng, Y. Z., Jin, Y. Y., & Tseng, Y. S.** (2014). Aloin-induced cell growth arrest, cell apoptosis, and autophagy in human non-small cell lung cancer cells. *Biomarkers and Genomic Medicine*, 6(4), 144-149.
- Lee, M. S., Cha, E. Y., Sul, J. Y., Song, I. S., & Kim, J. Y.** (2011). Chrysophanic acid blocks proliferation of colon cancer cells by inhibiting EGFR/mTOR pathway. *Phytotherapy Research*, 25(6), 833-837.
- Lee, W., Yang, S., Lee, C., Park, EK, Kim, KM, Ku, SK ve Bae, JS.** (2019). Aloin, inhibisyon aktivitesi ve p-STAT-1 ve NF- κ B yoluyla inflamatuvar gen iNOS'u azaltır. *Gıda ve Kimyasal Toksikoloji*, 126, 67-71.
- Lee, Y. B., Yu, J., Choi, H. H., Jeon, B. S., Kim, H. K., Kim, S. W., ... & Chae, H. S.** (2017). The association between peptic ulcer diseases and mental health problems: A population-based study: a STROBE compliant article. *Medicine*, 96(34).
- Lefkowitz, D. L., Lincoln, J. A., Lefkowitz, S. S., Bollen, A., & Moguilevsky, N.** 1997. Enhancement of macrophage-mediated bactericidal activity by macrophage-mannose receptor ligand interaction. *Immunology and Cell Biology*.: 75: 136-141.
- Lefkowitz, S. S., & Lefkowitz, D. L.** (1999). Macrophage candidicidal activity of a complete glyconutritional formulation verses aloe polymannose. *Proc Fisher Inst Med Res*, 1(2), 5-7.
- Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I.** (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124(4), 837-848.
- Li, Y., Zheng, Y., Zhang, Y., Xu, J., & Gao, G.** (2018). Antioxidant activity of coconut (*Cocos nucifera* L.) protein fractions. *Molecules*, 23(3), 707.
- Lıdah, E. H. E. E., Putih, H. H. T. J., & Parasetamol, D.** (2015). Naskah Publikasi.
- Lima, EBC, Sousa, CNS, Meneses, LN, Ximenes, NC, Júnior, S., Vasconcelos, GS, ... & Vasconcelos, SMM.** (2015). *Cocos nucifera* (L.) (Arecaceae): Bir fitokimyasal ve farmakolojik inceleme. *Brezilya Tıbbi ve Biyolojik Araştırma Dergisi*, 48 (11), 953-964.

- Lin, JG, Chen, GW, Li, TM, Chouh, ST, Tan, TW ve Chung, JG.** (2006). Aloe-emodin, T24 insan mesane kanseri hücrelerinde p53'e bağımlı apoptotik yolla apoptozu indükler. *Üroloji Dergisi*, 175 (1), 343-347.
- Lis, H. ve Sharon, N.** (2004). History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology*, 14, 53R–62R.
- Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J. F., ... & Bruix, J.** (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 359(4), 378-390.
- Loki, A. L., & Rajamohan, T.** (2003). Hepatoprotective and antioxidant effect of tender coconut water on carbon tetrachloride induced liver injury in rats.
- Lorenzetti, L. J., Salisbury, R., Beal, J. L., & Baldwin, J. N.** (1964). Bacteriostatic property of Aloe vera. *J Pharm Sci*, 53, 1287.
- Lulinski, B. ve Kapica, C.** (1998). Aloe ile ilgili notlar, <https://quackwatch.org/related/dsh/aloe/> (31.01.2021).
- Luseba, D., Elgorashi, E. E., Ntloedibe, D. T., & Van Staden, J.** (2007). Antibacterial, anti-inflammatory and mutagenic effects of some medicinal plants used in South Africa for the treatment of wounds and retained placenta in livestock. *South African Journal of Botany*, 73(3), 378-383.
- Lynch, D. H., Gurish, M. F., & Daynes, R. A.** (1981). Relationship between epidermal Langerhans cell density ATPase activity and the induction of contact hypersensitivity. *The Journal of Immunology*, 126(5), 1892-1897.
- Maan, A. A., Nazir, A., Khan, M. K. I., Ahmad, T., Zia, R., Murid, M., ve Abrar, M.** (2018). The therapeutic properties and applications of Aloe vera: A review. *Journal of Herbal Medicine*, 12, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.01.002>
- Mahor, G., & Ali, S. A.** (2016). Recent update on the medicinal properties and use of Aloe vera in the treatment of various ailments. *Bioscience Biotechnology Research Communications*, 9(2), 273-288.
- Malfertheiner, P., Chan, F. K., & McColl, K. E.** (2009). Peptic ulcer disease. *The lancet*, 374(9699), 1449-1461.
- Malfertheiner, P., Leodolter, A., & Peitz, U.** (2000). Cure of Helicobacter pylori-associated ulcer disease through eradication. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 14(1), 119-132.

- Malkoç, S.** (1997). Aloe vera L. Burm. f. (Sarısabır) yapraklarının jel kısmındaki lektin üzerine çalışmalar. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Malterud, K. E., Farbroth, T. L., Huse, A. E., & Sund, R. B.** (1993). Antioxidant and radical scavenging effects of anthraquinones and anthrones. *Pharmacology*, 47(Suppl. 1), 77-85.
- Manalo, RV, Silvestre, MA, Barbosa, ALA ve Medina, PM.** (2017). Hindistan cevizi (*Cocos nucifera*) etanolik yaprak özütü, transgenik *Caenorhabditis elegans*'ta amiloid-(1-42) agregasyonunu ve felç prevalansını, serbest radikal süpürme ve asetilkolinesteraz inhibisyonundan bağımsız olarak azaltır. *Biyotipler*, 5(2), 17.
- Manatar, A. F., Wangko, S., & Kaseke, M. M.** (2013). Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar Yang Diberi Virgin Coconut Oil Dengan Induksi Parasetamol. *Jurnal Biomedik: JBM*, 5(1).
- Mandal, G. and Das, A.** (1980a). Structure of the D-galactan isolated from Aloe barbadensis Miller. *Carbohydrate Research*, 86, 247–257.
- Mandal, G. and Das, A.** (1980b). Structure of the glucomannan isolated from the leaves of Aloe barbadensis Miller. *Carbohydrate Research*, 87, 249–256.
- Mandal, G., Ghosh, R. and Das, A.** (1983). Characterisation of polysaccharides of Aloe barbadensis Miller: Part III-Structure of an acidic oligosaccharide. *Indian Journal of Chemistry*, 22B, 890–893.
- Manitto, P., Monti, D. ve Speranza, G.** (1990). Aloe ile ilgili çalışmalar. Bölüm 6. A ve B aloinlerinin ve ilgili 10-C-glukosil-9-anronların yapısı ve mutlak konfigürasyonu. *Kimya Derneği Dergisi, Perkin İşlemleri 1*, (5), 1297-1300.
- Mansour, G., Ouda, S., Shaker, A., & Abdallah, H. M.** (2014). Clinical efficacy of new aloe vera-and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(6), 405-409.
- Manvitha, K., ve Bidya, B.** (2014). Aloe vera: A valuable wonder plant for food, medicine and cosmetic use - a review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(5), 85– 88.
- Maori, L., Ezekiel, D., & Bilal, J.** (2012). Prevalence of Diabetes in Zambuk General Hospital. *Report and opinion*, 4, 54-57.

- Marrero, JA, Kulik, LM, Sirlin, CB, Zhu, AX, Finn, RS, Abecassis, MM, ... & Heimbach, JK.** (2018). Hepatoselüler karsinomun teşhisi, evrelendirmesi ve yönetimi: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği tarafından 2018 uygulama kılavuzu. *Hepatology*, 68 (2), 723-750.
- Marshall, G. D., & Druck, J. P.** (1993). Invitro Stimulation Of Nk Activity By Acemannan (Acm). In *Journal Of Immunology* (Vol. 150, No. 8, Pp. A241-A241). 9650 Rockville Pike, Bethesda, Md 20814: Amer Assoc Immunologists.
- Mascolo, N., Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Carlo, G. Di, Sautebin, L., ve Capasso, F.** (2004). Healing Powers of Aloes. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe* (eBook) (s. 222–251). CRC Press.
- Mathabe, M. C., Nikolova, R. V., Lall, N., & Nyazema, N. Z.** (2006). Antibacterial activities of medicinal plants used for the treatment of diarrhoea in Limpopo Province, South Africa. *Journal of ethnopharmacology*, 105(1-2), 286-293.
- Matsuda, Y., Yokohira, M., Suzuki, S., Hosokawa, K., Yamakawa, K., Zeng, Y., ... Imaida, K.** 2008. One-year chronic toxicity study of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger in Wistar Hannover rats. A pilot study. *Food and chemical Toxicology*, 46(2), 733-739.
- Mauro, C. S. I., & Garcia, S.** (2019). Coconut milk beverage fermented by *Lactobacillus reuteri*: optimization process and stability during refrigerated storage. *Journal of food science and technology*, 56(2), 854-864.
- McDaniel, H.R., Perkins, S. and McAnalley, B.H.** (1987). A clinical pilot study using Carrsyn in the treatment of aquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *American Journal of Clinical Pathology*, 88, 534.
- McGaw, L. J., Jäger, A. K., & Van Staden, J.** (2009). Antibacterial, anthelmintic and anti-amoebic activity in South African medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1-2), 247-263.
- Mehta, I.** (2017). History of Aloe vera (A Magical Plant). *IOSR Journal Of Humanities And Social Science (IOSR-JHSS)*, 22(8), 21–24. <https://doi.org/10.9790/0837-2208162124>.
- Merey, H. F.** (2016). İkinci derece yanık yarasında % 1'lik gümüş sulfadiazın ile chitosan, aloe vera, panthenol kombinasyonu lokal etkilerinin karşılaştırılması. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Edirne.*

- Mersch-Sundermann, V., Knasmüller, S., Wu, X. J., Darroudi, F., & Kassie, F.** (2004). Use of a human-derived liver cell line for the detection of cytoprotective, antigenotoxic and cogenotoxic agents. *Toxicology*, 198(1-3), 329-340.
- Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putnam, J. E., Jacobsen, L. B., Nichols, D. E., and McLaughlin, J. L.** (1982). Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *J. Med. Plant Res. Planta Med.* 45, 31–34. doi: 10.1055/s-2007-971236
- Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Radovic J, Miljkovic Dj, Harhaji L, Vuckovic O, Stosic-Grujicic S, Stojkovic MM, Trajkovic V.** (2005). Antiglioma action of aloe emodin: The role of ERK inhibition. *Cell Mol. Life Sci* 62: 589-598.
- Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Radovic J, Miljkovic D, Kaludjerovic Sabo, TJ, Trajkovic V.** (2005). Aloe emodin decreases the ERK- dependent anticancer activity of cisplatin, *Cell Mol Life Sci* 62:1275-1282.
- Mini, S., & Rajamohan, T.** (2004). Influence of coconut kernel protein on lipid metabolism in alcohol fed rats.
- Moghbel, A., Hematti, A., Ghalambor, A., Khorsgani, Z. N., Agheli, H., & Allipanah, S.** 2007. Wound healing and toxicity evaluation of Aloe Vera cream. *Toxicology Letters*, (172), S233.
- Moghaddam, A. A., Radafshar, G., Jahandideh, Y., & Kakaei, N.** (2017). Clinical evaluation of effects of local application of Aloe vera gel as an adjunct to scaling and root planning in patients with chronic periodontitis. *Journal of Dentistry*, 18(3), 165.
- Mohamad, N. E., Yeap, S. K., Abu, N., Lim, K. L., Zamberi, N. R., Nordin, N., ... & Alitheen, N. B.** (2019). In vitro and in vivo antitumour effects of coconut water vinegar on 4T1 breast cancer cells. *Food & nutrition research*, 63.
- Monisha, B. A., Kumar, N., & Tikku, A. B.** (2016). Emodin and its role in chronic diseases. *Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases*, 47-73.
- Montaner, J. S., Gill, J., Singer, J., Raboud, J., Arseneau, R., McLean, B. D., ... & Ruedy, J.** (1996). Double-blind placebo-controlled pilot trial of acemannan in advanced human immunodeficiency virus disease. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 12(2), 153-157.

- Moreira-Neto, J. J. S., Gondim, J. O., Raddi, M. S. G., & Pansani, C. A.** (2009). Viability of human fibroblasts in coconut water as a storage medium. *International endodontic journal*, 42(9), 827-830.
- Moreland, L.W.** (1999). Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 26, Supplement 57, 7–15.
- Moscato, S., Ronca, F., Campani, D., & Danti, S.** (2015). Poly (vinyl alcohol)/gelatin hydrogels cultured with HepG2 cells as a 3D model of hepatocellular carcinoma: a morphological study. *Journal of functional biomaterials*, 6(1), 16-32.
- Motykie, G. D., Obeng, M. K., ve Heggers, J. P.** (2004). Aloe vera in wound healing. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe* (e-Book) 252–263. CRC Press.
- Moulder, D. E., Hatoum, D., Tay, E., Lin, Y., & McGowan, E. M.** (2018). The roles of p53 in mitochondrial dynamics and cancer metabolism: the pendulum between survival and death in breast cancer?. *Cancers*, 10(6), 189.
- Moyer, K. E., Davis, A., Saggars, G. C., Mackay, D. R., & Ehrlich, H. P.** (2002). Wound healing: the role of gap junctional communication in rat granulation tissue maturation. *Experimental and molecular pathology*, 72(1), 10-16.
- Mulu, T., Teshale, F., Gemed, S., & Sahu, O.** (2015). Medicated Evaluation of Aloe Vera: Overview on Characteristics and Application. *World Journal of Nutrition and Health*, 3(1), 1-7.
- Nadeeshani, R., Wijayarathna, U. N., Prasadani, W. C., Ekanayake, S., Seneviratne, K. N., & Jayathilaka, N.** (2015). Comparison of the basic nutritional characteristics of the first extract and second extract of coconut milk.
- Nagata, JM, Jew, AR, Kimeu, JM, Salmen, CR, Bukusi, EA ve Cohen, CR.** (2011). Mfangano Adası'nda tıbbi çoğulculuk: Kenya, Suba Bölgesi'nde HIV / AIDS ile yaşayan kişiler arasında şifalı bitkilerin kullanımı. *Etnofarmakoloji Dergisi*, 135 (2), 501-509.
- Nagpal, R., Kaur, V., Kumar, M., & Marotta, F.** 2012. Effect of Aloe vera juice on growth and activities of Lactobacilli in-vitro. *Acta Biomed*, 83(1), 183-8.
- Nair, G. R., Naidu, G. S., Jain, S., Nagi, R., Makkad, R. S., & Jha, A.** (2016). Clinical effectiveness of aloe vera in the management of oral mucosal diseases-a systematic review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(8), ZE01.

- Nanji, A. A., & Hiller-Sturmhöfel, S.** (1997). Apoptosis and necrosis: two types of cell death in alcoholic liver disease. *Alcohol health and research world*, 21(4), 325.
- Narayanankutty, A., Palliyil, DM, Kuruvilla, K. ve Raghavamenon, AC.** (2018). Virgin hindistan cevizi yağı, erkek Wistar sıçanlarında redoks homeostazını ve lipit metabolizmasını geri yükleyerek hepatik steatozu tersine çevirir. *Gıda ve Tarım Bilimi Dergisi*, 98 (5), 1757-1764.
- National Toxicology Program.** (2010). Photocarcinogenesis study of aloe vera [CAS NO. 481-72-1 (Aloe-emodin)] in SKH-1 mice (simulated solar light and topical application study). National Toxicology Program technical report series, (553), 7.
- Neube, B., & Van Staden, J.** (2015). Tilting plant metabolism for improved metabolite biosynthesis and enhanced human benefit. *Molecules*, 20(7), 12698-12731.
- Nenni, M.** (2019). Hepg2, Caco-2 Ve Ht-29 Kanser Hücrelerinde 2d Jel Elektroferez Ve Maldı-Tof/Tof-Ms) İle Ankaferd Hemostat'ın İn-Vitro Antineoplastik Etkisinin Proteomik Açıdan Araştırılması.
- Nevin, K. G., & Rajamohan, T.** (2004). Beneficial effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation. *Clinical biochemistry*, 37(9), 830-835.
- Nevin, K. G., & Rajamohan, T.** (2008). Influence of virgin coconut oil on blood coagulation factors, lipid levels and LDL oxidation in cholesterol fed Sprague–Dawley rats. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 3(1), e1-e8.
- Nevin, KG ve Rajamohan, T.** (2010). Taze hindistancevizi yağının topikal uygulamasının genç sıçanlarda dermal yara iyileşmesi sırasında cilt bileşenleri ve antioksidan durumuna etkisi. *Deri farmakolojisi ve fizyolojisi*, 23 (6), 290-297.
- Newton, L.E.** (1979). In defence of the name Aloe vera. *Cactus and Succulent Journal of Great Britain* 41: 29–30.
- Newton, L.E.** (2001). Aloe. In *Illustrated Handbook of Succulent Plants: Monocotyledons*, edited by U. Eggli, pp. 103–186. Berlin, Heidelberg and New York: Springer Verlag.
- Newton, L.E.** (2001). Poisonous aloes. *East Africa Natural History Society Bulletin*, 31, 8–9. Oldfield, S. (ed.). (1997) *Status Survey and Conservation Action Plan*. *Cactus and Succulent Plants*. x, 214 pp. Gland: IUCN.

- Nezhad, S. K., Zenouz, A. T., Aghazadeh, M., & Kafil, H. S.** (2017). Strong antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. against oral isolates of *Lactobacillus* spp. *Cell. Mol. Biol.(Noisy-le-grand)*, 63, 58-62.
- Ni, Y. ve Tizard, I.R.** (2004). Analitik metodoloji: aloe posası ve türevlerinin jel analizi 111-126. CRC Press: Boca Raton.
- Ni, Y., Yates, K. M., & Zarzycki, R.** (1999). U.S. Patent No. 5,929,051. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Nimma, V. L., Talla, H. V., Bairi, J. K., Gopaldas, M., Bathula, H., & Vangdoth, S.** (2017). Holistic healing through herbs: effectiveness of Aloe vera on post extraction socket healing. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(3), ZC83.
- Nishida, N., & Kudo, M.** (2013). Oxidative stress and epigenetic instability in human hepatocarcinogenesis. *Digestive diseases*, 31(5-6), 447-453.
- Njume, C., Afolayan, A. J., & Ndip, R. N.** (2009). An overview of antimicrobial resistance and the future of medicinal plants in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3(13), 685-699.
- NMCE.** (2007). Report on copra. National Multi-commodity Exchange of India Limited; 1-14
- Nwajo, H. U.** (2006). Antioxidant activity of the exudate from *Aloe barbadensis* leaves in diabetic rats. *Biokemistri*, 18(2).
- Obeng, MK, Motykie, GD, Dastgir, A., McCauley, RL ve Hegggers, J.P.** (2004). 11 Termal ve donma yaralanmalarında Aloe vera. *Aloes: Aloe cinsi*, 251.
- Obi, R. C., Oyi, A. R., & Onaolapo, J. A.** (2005). Antimicrobial activities of coconut (*Cocos nucifera* Linne) oil. In 2nd Annual National Scientific Conference. Ahmadu Bello University, Zaria, Nigeria: National Association of Pharmacists in Academia (p. 81).
- Odenwald, M. A., & Turner, J. R.** (2013). Intestinal permeability defects: is it time to treat?. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 11(9), 1075-1083.
- Ogbolu, D. O., Oni, A. A., Daini, O. A., & Oloko, A. P.** (2007). In vitro antimicrobial properties of coconut oil on *Candida* species in Ibadan, Nigeria. *Journal of medicinal food*, 10(2), 384-387.
- Okamura, N., Hine, N., Tateyama, Y., Nakazawa, M., Fujioka, T., Mihashi, K., & Yagi, A.** (1998). Five chromones from Aloe vera leaves. *Phytochemistry*, 49(1), 219-223.

- Oyi, A. R., Onaolapo, J. A., & Obi, R. C.** (2010). Formulation and antimicrobial studies of coconut (*Cocos nucifera* Linne) oil. *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*, 2(2), 133-137.
- Ozsoy, N., Candoken, E. ve Akev, N.** (2009). Implications for degenerative disorders. Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, β -carotene, α tocopherol in Aloe vera. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2, 1-8.
- Ozsoy, N., Candoken, E. ve Akev, N.** (2012). Purification and antioxidant activity of Aloe vera leaf lectin. *Journal of Faculty Pharmacy of Istanbul University*, 42, 29-39.
- Ozsoy, N., Yanardag, R., Can, A., Akev, N. ve Okyar, A.** (2008). Effectiveness of Aloe vera versus glibenclamide on serum lipid parameters, heart and skin lipid peroxidation in type-II diabetic rats. *Asian Journal of Chemistry*, 20, 2679-2689.
- Öner, E. A.** (2018). Işınlanma işlemi uygulanan farklı yağ oranlarına sahip hindistan cevizlerinin mikrobiyolojik ve fizikokimyasal özelliklerinde meydana gelen değişimlerin incelenmesi (Master's thesis, Namık Kemal Üniversitesi).
- Öner, N. ve Akev, N.** (1985). Relation entre activité hémagglutinante et partie glucidique de l'agglutinine des graines de soja. *İstanbul Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 21, 108-120.
- Ötnü, H. & Akan, H.** (2020). Şanlıurfa'daki Eczanelerde ve Aktarlarda Fitoterapi Amaçlı Satılan Bitkiler. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 23(4), 947-965.
- Özsoy, N., Yanardağ, R., Can, A., Akev, N. ve Okyar, A.** (2002-2003). The effect of Aloe vera (*L.*) *Burm. fil.* on the antioxidant system in lenses of type-II diabetic rats. *İstanbul Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 35-36, 83-88.
- Paez, A., Gebre, G. M., Gonzalez, M. E., & Tschaplinski, T. J.** (2000). Growth, soluble carbohydrates, and aloin concentration of Aloe vera plants exposed to three irradiance levels. *Environmental and Experimental Botany*, 44(2), 133-139.
- Pal, D., Sarkar, A., Gain, S., Jana, S., & Mandal, S.** (2011). CNS depressant activities of roots of *Cocos nucifera* in mice. *Acta Pol Pharm*, 68(2), 249-254.
- Palombo, E. A.** (2011). Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potential application in the prevention and treatment of oral diseases. *Evidence-based complementary and Alternative Medicine*, 2011.

- Panesar, P.S., Shinde, C.** (2012). Effect of storage on syneresis, pH, Lactobacillus acidophilus count, Bifidobacterium bifidum count of Aloe vera fortified probiotic yoghurt. *Current Research in Dairy Science*, 4, 17-23.
- Parihar, M.S., Chaudhary, M., Shetty, R. ve Hemnani, T.** (2004). Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of Withania somnifera and Aloe vera. *Jornal of Clinical Neuroscience*, 11, 397–402.
- Park, B. S., Lee, D. Y., Youn, J. I., Park, J. S., & Kim, I. G.** (1999). Vitamin D receptor polymorphism is associated with psoriasis. *Journal of investigative dermatology*, 112(1), 113-116.
- Park, J. H., ve Kwon, S. W.** (2006). Chemical Components of Aloe and Its Analysis. In Y. I. Park ve S. K. Lee (Eds.), *New Perspectives on Aloe* (e-Book) (s. 19–20). Springer.
- Park, M. Y., Kwon, H. J., & Sung, M. K.** (2009). Intestinal absorption of aloin, aloemodin, and aloesin; A comparative study using two in vitro absorption models. *Nutrition research and practice*, 3(1), 9.
- Patil, U., & Benjakul, S.** (2018). Coconut milk and coconut oil: their manufacture associated with protein functionality. *Journal of food science*, 83(8), 2019-2027.
- Paulsen, B. S., Fagerheim, E., & Øverbye, E.** (1978). Structural studies of the polysaccharide from Aloe plicatilis Miller. *Carbohydrate research*, 60(2), 345-351.
- Pecere, T., Gazzola, M.V., Mucignat, C., Parolin, C., Vecchia, F.D. and 6 others.** (2000). Aloemodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. *Cancer Research*, 60, 2800–2804.
- Pelley, R. P., Martini, W. J., Liu, D. Q., Yang, Z., Rachui, S., Li, K. M., ... & Strickland, F. M.** (1998). Multiparameter analysis of commercial “aloe vera” materials and comparison to Aloe barbadensis Miller extracts. *Subtrop. Plant Sci.*, 50, 1-14.
- Pelley, R. P., Wang, Y. T., & Waller, T. A.** (1993). Current status of quality control of Aloe barbadensis extracts. *Seifen Ole Fette Wachse*, 119, 255-255.
- Polat, R., & Satil, F.** (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir–Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 626-641.

- Prabhakar, A. R., Karuna, Y. M., Yavagal, C., & Deepak, B. M.** (2015). Cavity disinfection in minimally invasive dentistry-comparative evaluation of Aloe vera and propolis: A randomized clinical trial. *Contemporary clinical dentistry*, 6(Suppl 1), S24.
- Pradeepkumar, T., Sumajyothibhaskar, B., & Satheesan, K. N.** (2008). Management of Horticultural Crops (Horticulture Science Series Vol. 11, 2nd of 2 Parts).
- Prueksrisakul, T., Chantarangsu, S. ve Thunyakitpisal, P.** (2015). Aloe vera jel özütünün günlük içilmesinin sağlıklı gönüllüde plazma toplam antioksidan kapasitesi ve oral patojenik bakteriler üzerindeki etkisi: kısa süreli bir çalışma. *Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Tıp Dergisi*, 12 (2), 159-164.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J.** (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.
- Quezada, M. P., Salinas, C., Gotteland, M., & Cardemil, L.** (2017). Acemannan and fructans from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) plants as novel prebiotics. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(46), 10029-10039.
- Radenahmad, N., Vongvatcharanon, U., Withyachumnarnkul, B. ve Connor, JR** (2006). Genç hindistan cevizi suyu ile beslenen yumurtalıkları alınmış sıçanlarda serum 17 β -östradiol seviyeleri ve yara iyileşmesi üzerindeki etkisi. *Songklanakarın Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 28 (5), 897-910.
- Rahman, S., Carter, P., & Bhattarai, N.** (2017). Aloe vera for tissue engineering applications. *Journal of functional biomaterials*, 8(1), 6.
- Rajasekaran, S., Sivagnanam, K., & Subramanian, S.** (2005). Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep*, 57(1), 90-6.
- Rajkumar, V., Verma, A. K., Patra, G., Pradhan, S., Biswas, S., Chauhan, P., & Das, A. K.** (2016). Quality and acceptability of meat nuggets with fresh Aloe vera gel. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 29(5), 702.
- Rauwald, H.-W.** (1990). Naturally occurring quinones and their related reduction forms: analysis and analytical methods. *Pharmazeutische Zeitung Wissenschaft*, 3, 169–181.
- Rauwald, H.-W. Beil, A. and Prodöhl, C.P.** (1991b). Occurrence, distribution and taxonomic significance of some C-glucosylanthrones of the aloin-type

and C-glucosylchromones of the aloeresin-type in Aloe species. *Planta medica*, 57, A129.

Rauwald, H.-W., Lohse, K. and Bats, J.W. (1989). Establishment of configurations for the two diastereomeric C-glucosylanthrones aloin A and aloin B. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 28, 1528–1529.

Rauwald, H.-W. and Niyonzima, D.-D. (1991a). Free and cinnamoylated 8-O-methyl-7-hydroxyaloinins from *Aloe barbadensis*: isolation, structure and configurational determination of the diastereomers. *Planta medica*, 57, A129.

Read, M. A. (1995). Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents. *The American journal of pathology*, 147(2), 235.

Renjith, R. S., Chikku, A. M., & Rajamohan, T. (2013). Cytoprotective, antihyperglycemic and phytochemical properties of *Cocos nucifera* (L.) inflorescence. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 6(10), 804-810.

Rest, R. F., Farrell, C. F., & Naidu, F. L. (1988). Mannose inhibits the human neutrophil oxidative burst. *Journal of leukocyte biology*, 43(2), 158-164.

Reynolds, T. (1985). The compounds in *Aloë* leaf exudates: a review. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 90, 157–177.

Reynolds, T. (Ed.). (2004). *Aloes, The Genus Aloe, Medicinal and aromatic plants industrial profiles*. USA, CRC Press.

Reynolds, T. and Dweck, A.C. (1999). Aloe vera leaf gel: a review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 68, 3–37.

Ridho, M. R., Prasetyo, A., & Hairrudin, H. (2020). Hepatoprotector Effect of Coconut Water (*Cocos nucifera* L.) and Folic Acid to the Liver Histopathological Description of Pregnant Wistar Female Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Carbamate. *JOURNAL AMS*, 6(1), 53-61.

Robson, M.C., DelBeccaro, E.J. and Heggers, J.P. (1979). The effects of prostaglandins on the dermal microcirculation after burning and the inhibition of the effect by specific pharmacological agents. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 63, 781.

Robson, M.C., Delbeccaro, E.J. and Heggers, J.P. (1980). Increasing dermal perfusion after burning by decreasing thromboxane production. *Journal of Trauma*, 20, 722–725.

- Robson, M.C., Heggors, J.P. and Hagstrom, W.J.** (1982). Myth, Magic, Witchcraft, or Fact? Aloe vera revisited. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 3, 157–163.
- Rodríguez, E. R., Martín, J. D., & Romero, C. D.** (2010). Aloe vera as a functional ingredient in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50(4), 305-326.
- Roopan, SM.** (2016). Hindistan cevizinin (*Cocos nucifera*) bitki bileşenlerine, biyoteknolojik uygulamalarına ve besleyici yönlerine genel bir bakış. *Uygulamalı biyokimya ve biyoteknoloji*, 179 (8), 1309-1324.
- Rosenburg, H.F. and Gallin, J.I.** (1999). Inflammation. *Fundamental Immunology*, pp. 1051–1066. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers.
- Rosengarten Jr, F.** (2004). *The book of edible nuts*. Courier Corporation.
- Ross IA.** (1993). *Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses. Medicinal Plants on the World*.
- Ruhnke, M., Eigler, A., Tennagen, I., Geiseler, B., Engelmann, E., & Trautmann, M.** (1994). Emergence of fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(9), 2092-2098.
- Runfeng, L., Yunlong, H., Jicheng, H., Weiqi, P., Qin Hai, M., Yongxia, S., Chufang, L., Jin, Z., Zhenhua, J., Haiming, J., Kui, Z., Shuxiang, H., Jun, D., Xiaobo, L., Xiaotao, H., Lin, W., Nanshan, Z. ve Zifeng, Y.** (2020). Lianhuaqingwen, yeni koronavirüse (SARS-CoV-2) karşı anti-viral ve anti-inflamatuvar aktivite uygular. *Farmakolojik araştırma*, 156, 104761. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104761>
- Rüdiger, H.** (1998). Plant lectins- More than just tools for glycoscientists: Occurrence, structure, and possible functions of plant lectins. *Acta Anatomica*, 161, 130– 152.
- Saalman, V., Cannon, D.L., Schinazi, R.F., Eriksson, B.F.H., Chu, C.K., Babu, J.R., Oswald, B.J. and Nasr, M.** (1990). Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus. *Antiviral Research*, 13, 265–272.
- Sahu, P. K., Giri, D. D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A. K., ... & Pandey, K. D.** (2013). Therapeutic and medicinal uses of Aloe vera: a review. *Pharmacology & Pharmacy*, 4(08), 599.

- Saito, H.** (1993). Purification and active substances of *Aloe arborescens* Miller and their biological and pharmacological activity. *Phytotherapy Research*, 7, S14–S19.
- Saito, H., Ishiguro, T., Imanishi, K. I., & Suzuki, I.** (1982). Pharmacological studies on a plant lectin aloctin A II. Inhibitory effect of aloctin A on experimental models of inflammation in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 32(1), 139-142.
- Saleem, R., Faizi, S., Deeba, F., Siddiqui, B. S., & Qazi, M. H.** (1997). Anthrones from *Aloe barbadensis*. *Phytochemistry*, 45(6), 1279-1282.
- Salehi, B., Albayrak, S., Antolak, H., Kręgiel, D., Pawlikowska, E., Sharifi-Rad, M., ... & Sharifi-Rad, J.** (2018). *Aloe* cinsi bitkiler: çiftlikten gıda uygulamalarına ve fitofarmakoterapiye. *Uluslararası moleküler bilimler dergisi*, 19 (9), 2843.
- Salil, G., Nevin, K. G., & Rajamohan, T.** (2011). Arginine rich coconut kernel protein modulates diabetes in alloxan treated rats. *Chemico-biological interactions*, 189(1-2), 107-111.
- Salo OP, Kousa M, Mustak Allio KK, Lassus A.** (1972). Demonstration of (ibrin in skin diseases. II. Psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 52:295- 7.
- Salomon, D., Masgrau, E., Vischer, S., Ullrich, S., Dupont, E., Sappino, P., ... & Meda, P.** (1994). Topography of mammalian connexins in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 103(2), 240-247.
- Saltan, F. Z., & Ozaydin, O.** (2013). Ethnobotany of Eskisehir and its environs. *Pakistan Journal of Botany*, 45(1), 207-214.
- Sánchez, M., González-Burgos, E., Iglesias, I., & Gómez-Serranillos, M. P.** (2020). Pharmacological update properties of *Aloe vera* and its major active constituents. *Molecules*, 25(6), 1324.
- Scheel, C., & Weinberg, R. A.** (2012). Cancer stem cells and epithelial–mesenchymal transition: concepts and molecular links. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 22, No. 5-6, pp. 396-403). Academic Press.
- Sedighinia, F., & Afshar, A. S.** (2012). Antibacterial activity of *Glycyrrhiza glabra* against oral pathogens: an in vitro study. *Avicenna journal of phytomedicine*, 2(3), 118.
- Sehgal, I., Winters, W. D., Scott, M., David, A., Gillis, G., Stoufflet, T., ... & Kousoulas, K.** (2013). Toxicologic assessment of a commercial decolorized whole leaf aloe vera juice, lily of the desert filtered whole leaf juice with aloesorb. *Journal of toxicology*, 2013.

- Seneviratne, K. N., & Jayathilaka, N.** (2016). Coconut oil: chemistry and nutrition. Battaramulla: Lakva Publisher.
- Serrano, M., Valverde, J. M., Guillén, F., Castillo, S., Martínez-Romero, D., & Valero, D.** (2006). Use of Aloe vera gel coating preserves the functional properties of table grapes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(11), 3882-3886.
- Sethi, S., Tyagi, S. K., & Anurag, R. K.** (2016). Plant-based milk alternatives an emerging segment of functional beverages: a review. *Journal of food science and technology*, 53(9), 3408-3423.
- Sharrif Moghaddasi, M.** (2010). Aloe vera chemicals and usages. *Advances in Environmental Biology*, 4(3), 464-8.
- Sharma, S., Stutzman, J. D., Kelloff, G. J., & Steele, V. E.** (1994). Screening of potential chemopreventive agents using biochemical markers of carcinogenesis. *Cancer Research*, 54(22), 5848-5855.
- Sharon, N., & Lis, H.** (1989). Lectins as cell recognition molecules. *Science*, 246(4927), 227-234.
- Sharon, N. ve Lis, H.** (1990). Baklagil lektinleri - büyük bir homolog protein ailesi. *Faseb Dergisi*, 4 (14), 3198-3208.
- Shelton, R.M.** (1991). Aloe Vera: Its chemical and therapeutic properties. *International Journal of Dermatology*, 30, 679-683.
- Shetty, P. J., Hegde, V., & Gomes, L.** (2014). Anticandidal efficacy of denture cleansing tablet, Triphala, Aloe vera, and Cashew leaf on complete dentures of institutionalized elderly. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 5(1), 11.
- Shibata, T., & Aburatani, H.** (2014). Exploration of liver cancer genomes. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 11(6), 340.
- Silva, R. R., e Silva, D. O., Fontes, H. R., Alviano, C. S., Fernandes, P. D., & Alviano, D. S.** (2013). Anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial activities of *Cocos nucifera* var. *typica*. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 1-8.
- Simões, J., Nunes, FM, Domingues, P., Coimbra, MA, & Domingues, MR** (2012). İmmünolojik bakımdan uyarıcı aktivite sunan bir Aloe vera mannan'ın kütle spektrometresi karakterizasyonu. *Karbonhidrat polimerleri*, 90 (1), 229-236.
- Singh, RP, Dhanalakshmi, S. ve Rao, AR.** (2000). Farelerde karsinojen metabolizması ve antioksidan durum düzenlemesi ile ilişkili enzimlerin

profilleri üzerindeki Aloe veranın kemomodülatör etkisi. *Phytomedicine*, 7 (3), 209-219.

- Singh, S., Kumar, A., & Shalini, R.** (2012). Effect of packaging materials and temperatures on vitamin A and C of flavored aloe vera juice. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 5(2), 113-117.
- Sinha, D. J., & Sinha, A. A.** (2014). Natural medicaments in dentistry. *Ayu*, 35(2), 113.
- Smith, G.F. and Van Wyk, B.-E.** (1998). Asphodelaceae. In *Vascular plant genera of the world*, edited by K. Kubitzki, Volume 3, Liliaceae, pp. 130–140. Berlin: Springer-Verlag.
- Soltanizadeh, N., & Ghiasi-Esfahani, H.** (2015). Qualitative improvement of low meat beef burger using Aloe vera. *Meat science*, 99, 75-80.
- Somboonwong, J., Thanamitramanee, S., Jariyapongskul, A., & Patumraj, S.** (2000). Therapeutic effects of Aloe vera on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmai het thangphaet*, 83(4), 417-425.
- Stahl, P. D.** (1990). The macrophage mannose receptor: current status. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2(4), 317-318.
- Strickland, F. M., Pelley, R. P., & Kripke, M. L.** (1994). Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact and delayed hypersensitivity by Aloe barbadensis gel extract. *Journal of investigative dermatology*, 102(2), 197-204.
- Strickland, F.M., Pelley, R.P. and Kripke, M.L.** (Oct. 20th 1998). Cytoprotective oligosaccharide from Aloe preventing damage to the skin immune system by UV radiation. U.S. Patent No. 5,824,659.
- Strickland, F.M., Muller, H.K., Stephens, L.C., Bucana, C.D., Donawho, C.K., Sun, Y. and Pelley, R.P.** (2000). Induction of primary cutaneous melanomas in C3H mice by combined treatment with ultraviolet radiation, ethanol and aloe emodin. *Photochemistry and Photobiology*, 72, 407–414.
- Suga, T., Hirata, T., & Tori, K.** (1974). Structure of aloenin, a bitter glucoside from Aloe species. *Chemistry Letters*, 3(7), 715-718.
- Sujatha G, Senthil Kumar G, Muruganandan J, Srinivasa Prasad T.** (2014). Aloe vera in dentistry. *J Clin Diagn Res*; 8:1-2.

- Sung, C. K.** (2006). The history of Aloe. In Y. I. Park ve S. K. Lee (Eds.), *New Perspectives on Aloe* (e-Book) (s. 7–17). Springer.
- Surjushe, A., Vasani, R., & Saple, D. G.** (2008). Aloe vera: a short review. *Indian journal of dermatology*, 53(4), 163.
- Sydiskis, R. J., Owen, D. G., Lohr, J. L., Rosler, K. H., & Blomster, R. N.** (1991). Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35(12), 2463-2466.
- Szajewska, H., & Horvath, A.** (2018). *Lactobacillus rhamnosus* GG in the primary prevention of eczema in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(9), 1319.
- Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Akhavan Zanjani H.,** (2011). Herbs in dentistry. *Int Dent J*, 61:287-96.
- Talarico, T. L., & Dobrogosz, W. J.** (1989). Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 33(5), 674-679.
- Tanalp, T. D.** (2017). Çeşitli Bitkisel Yağların *Helicobacter Pylori*'ye Karşı Antimikrobiyal Etkileri Ve Huvec Hücre Dizisi Üzerindeki Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., and Kakde, R. B.** 2008. Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Trop. J. Pharm. Res.* 7, 1089–1099. doi: 10.4314/tjpr.v7i3.14693.
- Tarek, M. M. H., Kamal, M. M., Mondal, S. C., Rahman, S. T., Abdullah, M. F., & Awal, M. S.** (2020). Changes in physicochemical properties of pasteurized coconut (*Cocos nucifera*) milk during storage at refrigeration condition. *Thai Journal of Agricultural Science*, 53(3), 149-164.
- Taş, A.** (2018a). Hepatosellüler Karsinom Tanı ve Tedavisi. Erişim adresi: <http://www.guncel.tgv.org.tr/journal/34/pdf/362.pdf>.
- Taş, A.** (2018b). Karaciğer kanseri. Erişim adresi: <http://www.guncel.tgv.org.tr/journal/34/pdf/362.pdf>.
- Tayler, N. M., Boya, C. A., Herrera, L., Moy, J., Ng, M., Pineda, L. & Santamaría, R.** (2019). Analysis Of The Antiparasitic And Anticancer Activity Of The Coconut Palm (*Cocos Nucifera* L. *Arecaceae*) From The Natural Reserve Of Punta Patiño, Darién. *Plos One*, 14(4), E0214193.

- Thungkao, P.** (1988). K conserve hindistan cevizi sütünün stabilizasyonu için emülgatör ve zamkların uygulanması (Doktora tezi, Yüksek Lisans Tezi. Gıda Bilimi ve Teknolojisi Bölümü, Kasetsart Üniversitesi, Tayland).
- Tizard, I., Busbee, D., Maxwell, B., & Kemp, M. C.** (1994). Effects of acemannan, a complex carbohydrate, on wound-healing in young and aged rats. *Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice*, 6(6), 201-209.
- Tizard, I. R., ve Ramamoorthy, L.** (2004). Aloes and the immun system. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe (e-Book)* (s. 324–345). CRC Press.
- Toews, G. B., Bergstresser, P. R., & Streilein, J. W.** (1980). Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. *Journal of immunology*, 124(1), 445-453.
- Treutter, D.** (2001). Biosynthesis of phenolic compounds and its regulation in apple, *Plant Growth Regulators* 34, 71-89.
- Trevelyan, W. E., Forrest, R. S., & Harrison, J. S.** (1952). Determination of yeast carbohydrates with the anthrone reagent. *Nature*, 170(4328), 626-627.
- Tsuda, H., Matsumoto, K., Ito, M., Hirono, I., Kawai, K., Beppu, H. ve ark.** (1993). Inhibitory effect of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi aloe) on induction of preneoplastic focal lesions in the rat liver. *Phytotherapy Research*, 7, S43–S47.
- Tuncay, H.A.** (2019). *Aloe Vera (L.) Burm. F. (Sarisabir) Bitkisinin Fitoterapide Kullanım*. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.
- Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi.** (2021). CID 3220, Emodin için PubChem Bileşik Özeti. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Emodin> adresinden Erişim Tarihi: 31.01.2021
- Uner, B.** (2018). Sağlıklı Yetişkin Bireylerde Hindistan Cevizi Meyvesi Tüketiminin Vücut Kompozisyonuna Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans, Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı, İstanbul.
- United States Department of Agricultural (USDA).** (2019). Research ServiceNational Nutrient Database for Standard Reference Legacy Release. [FoodData Central \(usda.gov\)](https://www.ars.usda.gov/fooddata/). (25.02.2021).

- Upton, R.** (2012). American Herbal Pharmacopeia, Aloe vera Leaf, Aloe vera Leaf Juice, Aloe vera Inner Leaf Juice, Aloe vera (L.) Burm. f. Standards of Identity, Analysis and Quality Control. www.herbal-ahp.org
- Valverde, J. M., Valero, D., Martínez-Romero, D., Guillén, F., Castillo, S., & Serrano, M.** (2005). Novel edible coating based on Aloe vera gel to maintain table grape quality and safety. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(20), 7807-7813.
- Van Anh, N. T., Cam, P. D., & Dalsgaard, A.** (2001). Antimicrobial resistance of *Shigella* spp isolated from diarrheal patients between 1989 and 1998 in Vietnam. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 32(4), 856-862.
- Van Dyk, S., Griffiths, S., Van Zyl, L., and Malan, S. F.** (2009). The importance of including toxicity assays when screening plant extracts for anti malarial activity. *Afr. J. Biotechnol.* 8, 5595–5601. doi: 10.4314/ajb.v8i20.66014
- Van Enkevort, P. H., Van Dijk, H., Zaat, R., De Silva, K. T. D., & Labadie, R. P.** (1988). Two functionally and chemically distinct immunomodulatory compounds in the gel of Aloe vera. *Journal of ethnopharmacology*, 23(1), 61-71.
- Vangipuram, S., Jha, A., & Bhashyam, M.** (2016). Comparative efficacy of aloe vera mouthwash and chlorhexidine on periodontal health: A randomized controlled trial. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8(4), e442.
- Van Wyk, B. E., Van Oudtshoorn, B., and Gericke, N.** 2009. *Medicinal Plants of South Africa*. Pretoria: Briza Publications.
- Van Wyk, B. E., Whitehead, C. S., Glen, H. F., Hardy, D. S., Van Jaarsveld, E. J., & Smith, G. F.** (1993). Nectar sugar composition in the subfamily Alloideae (Aphodelaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 21(2), 249-253.
- Van Wyk, B.-E., Yenesew, A. and Dagne, E.** (1995). Chemotaxonomic survey of anthraquinones and pre-anthraquinones in roots of Aloe species. *Biochemical Systematics and Ecology*, 23, 267–275.
- Verma, P., Naik, S., Nanda, P., Banerjee, S., Naik, S., & Ghosh, A.** (2019). In Vitro Anticancer Activity of Virgin Coconut Oil and its Fractions in Liver and Oral Cancer Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 19(18), 2223-2230.
- Vierbuchen, M.** (1991). Lectin receptors. *Cell Receptors*, 271-361.

- Vigila, A., & Baskaran, X.** (2008). Immunomodulatory effect of coconut protein on cyclophosphamide induced immune suppressed Swiss Albino mice. *Ethnobotanical Leaflets*, 2008(1), 160.
- Viljoen, A. M., Van Wyk, B. E., & Van Heerden, F. R.** (1998). Distribution and chemotaxonomic significance of flavonoids in Aloe (Asphodelaceae). *Plant Systematics and Evolution*, 211(1), 31-42.
- Visuthikosol, V., Chowchuen, B., Sukwanarat, Y., Sriurairatana, S., & Boonpucknavig, V.** (1995). Effect of aloe vera gel to healing of burn wound a clinical and histologic study. *J Med Assoc Thai*, 78(8), 403-9.
- Vogler, B. K., & Ernst, E.** (1999). Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *British journal of general practice*, 49(447), 823-828.
- Wahedi, H. M., Jeong, M., Chae, J. K., Do, S. G., Yoon, H., & Kim, S. Y.** (2017). Aloesin from Aloe vera accelerates skin wound healing by modulating MAPK/Rho and Smad signaling pathways in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, 28, 19-26.
- Waller, G. R.** (1978). A chemical investigation of Aloe barbadensis Miller. In *Proceedings of the Oklahoma Academy of science* (Vol. 58, pp. 69-76).
- Waller, G.R., Mangiafico, S. and Ritchey, C.R.** (1978). A chemical investigation of Aloe barbadensis Miller. *Proceedings of the Oklahoma Academy of Science*, 58, 69–76.
- Waller, T. A., Pelley, R. P., & Strickland, F. M.** (2004). Industrial processing and quality control of Aloe barbadensis (Aloe vera) gel. *Aloes: the genus Aloe*, 139-205.
- Waller, T.A., Strickland, F.M. and Pelley, R.P.** (1994). Quality control and biological activity of Aloe barbadensis extracts useful in the cosmetic industry. In *Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide* pp. 64–80 (ed: Martin Caine), Pub: Aston Publishing Group, London.
- Wang, C. H., Zhong, Y., Zhang, Y., Liu, J. P., Wang, Y. F., Jia, W. N., ... & Gao, X. M.** (2016). A network analysis of the Chinese medicine Lianhua-Qingwen formula to identify its main effective components. *Molecular BioSystems*, 12(2), 606-613.
- Wang, Y.R, Yang, SY, Chen, GX ve Wei, P.** (2018). Barbaloin yüklü polidopamin-polilaktit-TPGS (PLA-TPGS) nanopartikülleri, hedeflenen bir ilaç dağıtım sistemi olarak mide kanserine karşı: in vitro ve in vivo çalışmalar. *Biyokimyasal ve biyofiziksel araştırma iletişimi*, 499 (1), 8-16.

- Wang, Y-T. and Strong, K.J.** (1995). A two-year study monitoring several physical and chemical properties of field-grown *Aloe barbadensis* Miller leaves. *Subtropical Plant Science*, 47, 34–38.
- White, D. L., Kanwal, F., & El-Serag, H. B.** (2012). Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 10(12), 1342-1359.
- Willert, D.J., von, Eller, B.M., Werger, M.J.A., Brinckmann, E. and Ihlenfeldt, H.-D.** (1992). *Life Strategies of Succulents in Deserts with special reference to the Namib Desert*. xix, 340 pp. Cambridge: Cambridge University Press.
- Winters, W. D.** (1993). Immunoreactive lectins in leaf gel from *Aloe barbadensis* Miller. *Phytotherapy Research*, 7(7), S23-S25.
- Winters, W. D., Benavides, R., & Clouse, W. J.** (1981). Effects of aloe extracts on human normal and tumor cells in vitro. *Economic botany*, 35(1), 89-95.
- Winters, W. D., & Bouthet, C.** (1995). Polypeptides of *Aloe barbadensis* miller. *Phytotherapy Research*, 9(6), 395-400.
- Wistar Enstitüsü,** (2013). HepG2 hücre hattı. Erişim adresi: https://www.lgcstandardsatcc.org/products/all/HB8065.aspx?geo_country=tr#characteristics. (19.02. 2021)
- World Health Organization (WHO).** (1999). WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (Vol. 1). In WHO Monographs on Selected Medical Plants (Vol. 1, s. 33–49). Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO).** (2002). WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. Available online at: http://www.wpro.who.int/health_technology/book_who_traditional_medicine_strategy_2002_2005.pdf (Accessed 28 February, 2013).
- Wong, R.S.** (2011). Kanserde apoptoz: patogenezden tedaviye. *Deneysel ve klinik kanser araştırmaları dergisi*: CR, 30 (1), 87. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>
- Wu, J. H., Xu, C., Shan, C. Y., & Tan, R. X.** (2006). Antioxidant properties and PC12 cell protective effects of APS-1, a polysaccharide from *Aloe vera* var. *chinensis*. *Life sciences*, 78(6), 622-630.

- Xiang, H., Cao, F., Ming, D., Zheng, Y., Dong, X., Zhong, X., ... & Wang, D.** (2017). Aloe-emodin, biyofilm gelişiminin ilk yapışma aşamasında *Staphylococcus aureus* biyofilmlerini ve hücre dışı protein üretimini inhibe eder. *Uygulamalı mikrobiyoloji ve biyoteknoloji*, 101 (17), 6671-6681.
- Xiao, Y., Xu, P., Fan, H., Baudouin, L., Xia, W., Bocs, S., ... & Yang, Y.** (2017). The genome draft of coconut (*Cocos nucifera*). *Gigascience*, 6(11), gix095.
- Yagi, A., Harada, N., Shimomura, K., & Nishioka, I.** (1987). Bradykinin-degrading glycoprotein in *Aloe arborescens* var. *natalensis*. *Planta medica*, 53(01), 19-21.
- Yagi, A., Hegazy, S., Kabbash, A., & Abd-El Wahab, E.** (2009). Possible hypoglycemic effect of *Aloe vera* L. high molecular weight fractions on type 2 diabetic patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 17(3), 209-215.
- Yagi, A., Hine, N., Asai, M., Nakazawa, N., Tateyama, Y., Okamura, N., Fujioka, T., Mihashi, K. and Shimomura, K.** (1998). Tetrahydroanthracene glucosides in callus tissue from *Aloe barbadensis* leaves. *Phytochemistry*, 47, 1267–1270.
- Yagi, A., Kabash, A., Okamura, N., Haraguchi, H., Moustafa, S.M., Khalifa, T.I.** (2002). Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloesin derivatives in *Aloe vera*. *Planta Medica*, 68, 957–960.
- Yagi, Akira.** (2004). Bioactivity of *Aloe arborescens* preparations. In Tom Reynolds (Ed.), *Aloes: The Genus Aloe* (e-Book) (s. 346–364). CRC Press.
- Yagi, A., Machii, K., Nishimura, H., Shida, T. ve Nishioka I.** (1985). Effect of aloe lectin on deoxyribonucleic acid synthesis in baby hamster kidney cells. *Experientia*, 41, 669–671.
- Yagi, A., Makino, K. and Nishioka, I.** (1974). Studies on the constituents of *Aloe saponaria* Haw. I. The structures of tetrahydroanthracene derivatives and the related anthraquinones. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 22, 1159–1166.
- Yagi, A., Makino, K., Nishioka, I. and Kuchino, Y.** (1977). Aloe mannan, polysaccharide from *Aloe arborescens* var. *natalensis*. *Planta medica*, 31, 17–20.
- Yagi, A., Shoyama, Y. and Nishioka, I.** (1983). Formation of tetrahydroanthracene glucosides by callus tissue of *Aloe saponaria*. *Phytochemistry*, 22, 1483–1484.

- Yagi, A., Yamanouchi, M. and Nishioka, I.** (1978). Biosynthetic relationship between tetrahydroanthracene and anthraquinone in *Aloe saponaria*. *Phytochemistry*, 17, 895–897.
- Yagi, T., Yamauci, K., & Kuwano, S.** (1997). The synergistic purgative action of aloe-emodin anthrone and rhein anthrone in mice: synergism in large intestinal propulsion and water secretion. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 49(1), 22-25.
- Yamaguchi, I., Mega, N., & Sanada, H.** (1993). Components of the Gel of *Aloe vera* (L.) Bunn. f. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 57(8), 1350-1352.
- Yang, S. F., Chang, C. W., Wei, R. J., Shiue, Y. L., Wang, S. N., & Yeh, Y. T.** (2014). Involvement of DNA damage response pathways in hepatocellular carcinoma. *BioMed research international*, 2014, 153867. <https://doi.org/10.1155/2014/153867>.
- Yokuş, B., & Çakır, D. Ü.** (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 7-18.
- Yong, J. W., Ge, L., Ng, Y. F., & Tan, S. N.** (2009). The chemical composition and biological properties of coconut (*Cocos nucifera* L.) water. *Molecules*, 14(12), 5144-5164.
- Zakaria, Z. A., Rofiee, M. S., Somchit, M. N., Zuraini, A., Sulaiman, M. R., Teh, L. K., ... & Long, K.** (2011). Hepatoprotective activity of dried-and fermented-processed virgin coconut oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Zarrintan, A., Mobasser, M., Zarrintan, A., & Ostadrahimi, A.** (2016). Effects of *Aloe vera* supplements on blood glucose level and lipid profile markers in type 2 diabetic patients—A randomized clinical trial. *Pharmaceutical Sciences*, 21(2), 65-71.
- Zawacki, B. E.** (1974). Reversal of capillary stasis and prevention of necrosis in burns. *Annals of surgery*, 180(1), 98.
- Zeiss, C. J.** (2003). The apoptosis-necrosis continuum: insights from genetically altered mice. *Veterinary pathology*, 40(5), 481-495.
- Zhang, J., Yan, C., Wang, S., Hou, Y., Xue, G. ve Zhang, L.** (2014). Chrysophanol, neonatal farelerde hipokampal nöronlarda kurşun maruziyetine bağlı hasarı hafifletir. *Nöral rejenerasyon araştırması*, 9(9), 924–930. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.133141>.

- Zhang, L.Q, Lv, R.W, Qu, X.D, Chen, XJ, Lu, HS ve Wang, Y.** (2017) Aloesin, MAPK sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla yumurtalık kanseri SKOV3 hücrelerinde hücre büyümesini ve metastazı baskılar. Analitik Hücreyel Patoloji, 2017.
- Zhang, Y. Liu, W. Liu, D. Zhao, T. ve Tian, H.** (2016). Prediyabet ve erken tedavi görmeyen diyabetik hastalar üzerinde Aloe vera desteğinin etkinliği: randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. Besinler, 8 (7), 388.
- Zheng, L., Kelly, C. J., Battista, K. D., Schaefer, R., Lanis, J. M., Alexeev, E. E., ... & Colgan, S. P.** (2017). Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor–dependent repression of claudin-2. *The Journal of Immunology*, 199(8), 2976-2984.
- Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., & Cheng, F.** (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell discovery*, 6, 14. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>.
- Zapata, P. J., Navarro, D., Guillén, F., Castillo, S., Martínez-Romero, D., Valero, D., & Serrano, M.** (2013). Characterisation of gels from different Aloe spp. as antifungal treatment: Potential crops for industrial applications. *Industrial crops and products*, 42, 223-230.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarih
Lisans	Hitit Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	2019
Lise	Şirinyer Ertuğrul Gazi Anadolu Lisesi	2015

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2019-2020	Çorum Final Eğitim Kurumları	Biyoloji Öğretmeni
2016-2017	Hitit Üniversitesi	Kısmi Destek Programı- Bilgi İşlem Destek Elemanı

Yabancı Dil

İngilizce