

VIBURNUM OPULUS VE EQUISETUM ARVENSE EKSTRAKTI TİCARİ FORMÜLASYONLARININ ANTI-SİTOTOKSİK VE ANTI-GENOTOKSİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**ANTI-CYTOTOXIC AND ANTI-GENOTOXIC EVALUATION OF *VIBURNUM OPULUS* AND *EQUISETUM ARVENSE* EXTRACT COMMERCIAL FORMULATIONS****Dr. Öğretim Üyesi Nergis KAYA**

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Biga Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Çanakkale, Türkiye.

ORCID NO: 0000-0002-4206-1149

ÖZET

Araştırmada, *Viburnum opulus* ve *Equisetum arvense* ekstraktı ticari formülasyonlarının, anti-sitotoksik ve anti-genotoksik etkisi *Allium cepa* kök ucu testi ile değerlendirilmiştir. Kök uçlarına dimetil sülfoksit (negatif kontrol), etil metan sülfonat (EMS, pozitif kontrol), *V. opulus* ve *E. arvense* ekstraktı ticari formülasyonları %5 ve %10 dozlarında 24 ve 48 saat uygulanmıştır. *A. cepa* kök uçlarından asetokarmin ile ezme preparat hazırlanarak meristematik hücrelerdeki mitoz bölünme evreleri ve kromozomal aberasyonlar ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Sitotoksikite ve genotoksikite sırasıyla %mitotik indeks ve %kromozomal aberasyon indeksi hesaplanarak değerlendirilmiştir. *V. opulus* ve *E. arvense* ekstraktlarının 24 saat uygulamasının DMSO uygulaması ile karşılaştırıldığında; mitotik indeksi arttırdığı, kromozomal aberasyon indeksini azalttığı belirlenmiştir. *V. opulus* ve *E. arvense* ekstraktlarının 48 saat uygulamasının, mitotik indeksi arttırdığı ve kromozomal aberasyon indeksini azalttığı ortaya konmuştur. *E. arvense* ekstrakt doz artışına bağlı olarak mitotik indeksin arttığı, kromozomal aberasyon indeksinin ise azaldığı belirlenmiştir. Sadece *V. opulus* ekstraktının 48 saat uygulanması ile doz artışına bağlı olarak mitotik indeksin azaldığı saptanmıştır. *A. cepa* kök ucu meristematik hücrelerinde C-mitoz, kutup kayması, kalgın kromozom gibi kromozomal aberasyonlar gözlemlenmiştir. Bu araştırmanın sonucunda, *V. opulus* ve *E. arvense* ekstraktlarının ticari formülasyonlarının DMSO ve pozitif kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında *A. cepa* kök ucu hücrelerinde anti-sitotoksik ve anti-genotoksik etkilerinin olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Gilaburu, Kırkkilit, sitotoksikite, genotoksikite**ABSTRACT**

The effects of commercial formulations of *Viburnum opulus* and *Equisetum arvense* extract on anti-cytotoxicity and anti-genotoxicity effect were evaluated at the root tip of *Allium cepa*. Dimethyl sulfoxide (DMSO, negative control), ethyl methane sulfonate (EMS, positive control), 5% and 10% doses of *V. opulus* and *E. arvense* extracts were applied for 24 and 48 hours. Cytotoxicity and genotoxicity were evaluated by calculating % mitotic index and % chromosomal aberration index, respectively. When the 24h and 48h application of *V. opulus* and *E. arvense* extracts were compared with DMSO application; it was determined that these extracts increased the mitotic index and decreased the chromosomal aberration index. It was found that the mitotic index increased and the chromosomal aberration index decreased depending on the increase in the extract dose for 24h and 48h except for *V. opulus*. Chromosomal aberrations such as C-mitosis, polar shifting, and laggard chromosome were observed in *A. cepa* root tips meristematic cells by microscope. As a result of this research, it can be stated that commercial formulations of *V. opulus* and *E. arvense* extracts are anti-cytotoxic and anti-genotoxic in *A. cepa* root tip cells when compared with DMSO and EMS groups.

Keywords: *Viburnum coral*, Field horsetail, cytotoxicity, genotoxicity**GİRİŞ**

Bitkiler; farmasötikler, zirai kimyasallar, renkler, biyopestisitler ve gıda katkı maddeleri olarak kullanılan çok çeşitli sekonder metabolitlerin değerli bir kaynağıdır (Al-Snafi, 2016; Al-Snafi, 2017).

Viburnum opulus (gilaburu), şu anda Adoxaceae familyasına önceden ise Viburnaceae veya Caprifoliaceae (Hanımeliğiller) familyasına ait olan bir çalıdır (Winkworth, 2005). Orta ve güney Avrupa ve Kuzey Amerika'daki ılıman kuşakta, Kuzey Afrika ve Güneydoğu Asya'nın dağlarında yaygın olarak yayılım gösteren bir türdür (Beikircher ve Mayr, 2009; Kollman ve ark., 2002; Paulauskas ve ark., 2015). *Viburnum coral* olarak da bilinmektedir. Beyaz çiçek açan bir çalıdır-marjinal ve orta pembe-beyaz çiçeklere sahiptir (Agnieszka

Stepien ve ark., 2018). Viburnum meyveleri insan beslenmesi için değerli mineraller (Kalyoncu ve ark., 2013) ve çok miktarda farklı metabolit içermektedir. Bol miktarda suda çözünür polisakkarit (Ovodova ve ark., 2000), askorbik asit (Rop ve ark., 2010), malik ve oksalik asitler (Rop ve ark., 2010), tohum lipidleri (Karimova ve ark., 2000), uçucu yağlar dahil terpenoidler (Kraujalytė ve ark., 2012; Pal ve ark., 2013), flavonoidler ve diğer doğal fenolik bileşikler (Kikuchi ark., 2011; Kraujalytė ve ark., 2013) Viburnum genotiplerinde bulunmaktadır. Spesifik bir kimyasal bileşim nedeniyle Viburnum türleri, gıda tamamlayıcı ürünlerin imalatında değerlidir. Meyveleri, gıda endüstrisinde meyve suları, jöle, şekerleme ve marmelat üretmek için kullanılmaktadır (Pal ve ark., 2013). Meyvesindeki sekonder metabolitlerin fazlalığı, Viburnum'un güçlü bir antimikrobiyal aktivitesi (Pal ve ark., 2013) ve antioksidan potansiyeli (Debnath ve ark., 2012) olduğunu göstermektedir. Viburnum meyvesinin yanı sıra çiçekleri, yaprakları ve kabuğu antikanser, antioksidan ve iltihap önleyici tedavi için kullanılan önemli tıbbi hammaddelerdir (Debnath ve ark., 2012). *V. opulus* ve *V. sargentii* Koehne meyvesinin liyofilize sularının genotoksik olmadığı saptanmıştır (Paulauskas ve ark., 2015).

Viburnum *opulus*'un sitotoksik aktivitesinin metanolik ekstraktında bulunan alkaloidlerden, fenolik bileşiklerden, flavonoidlerden ya da bunların sinerjistik kombinasyonlarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Kanser gelişiminin etiolojisinde, oksijen-türevli radikallerin önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Ceylan ve ark., 2018).

Equisetum arvense (kırkkilit) İngilizce olarak common horsetail ya da field horsetail olarak bilinmektedir (Al-Snafi, 2017). *E. arvense* L. (EA); alkaloidler, karbonhidratlar, proteinler, amino asitler, fitosteroller, saponinler, steroller, askorbik asit, silisik asit, fenol, tanen, flavonoidler, triterpenoidler, uçucu yağlar ve diğer birçok biyolojik aktif bileşeni içeren Equisetaceae familyasına aittir. Farmakolojik çalışmalar; antioksidan, antikanser, antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu, damarlar ve ileum üzerinde düz kas gevşetici etkilere, antikonvülzan, sedatif, anti-anksiyete, dermatolojik immünolojik, antinosiseptif, anti-inflamatuar, antidiyabetik, diüretik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Al-Snafi, 2017). Uzun zamandır tıbbi amaçlar için kullanılan kuzey yarımküreye özgü çok yıllık otsu bir bitkidir. Equisetaceae ailesindeki çeşitli türler; Kanada, Amerika Birleşik Devletleri (güneydoğu hariç), Avrupa, Afrika ve Türkiye, İran, Himalayalar, Çin (güneydoğu hariç), Kore ve Japonya dahil olmak üzere güney Asya'da yaygın olarak dağılmıştır (Asgarpanah ve Roohi, 2012; European Medicines Agency, 2016). Ulusal Sağlık Gözetim Ajansı'nın Collegiate Board Yönetmeliği (2010) bitki kökenli ilaçların raporlanmasını ele almaktadır ve *E. arvense*'nin şişlik için belirtilen bitki türü bir ilaç olarak ticarileştirilmesini düzenlemektedir (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014).

Akut toksisitede, *E. arvense* bitki ekstraktları sıçanlarda 5000 mg/kg canlı ağırlığa kadar hiçbir yan etki ve ölüm göstermemiştir. Subakut toksisite çalışmasında, diyetten % 0.3, 1 ve %3 *E. arvense* tozu tüketen sıçanlarda vücut ağırlığında değişiklik, kümülatif vücut ağırlığı artışı, biyokimyasal ve hematolojik yan etkiler kaydedilmemiştir (European commission, A pilot Project, 2009).

Çeşitli biyolojik test sistemlerinde, EMS (etil metan sülfonat)'nin mutasyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Sega, 1984; Platzek ve ark., 1995; Bokel, 2008). EMS, çok sayıda bölgede nükleotitlerin tek işlevli etilasyon ajanı olarak görülerek anlık bir mekanizma kullanılarak DNA hasarını indüklemektedir (Muller ve ark., 2009). Bu nedenle bu çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Literatürde bir yandan *V. opulus*'un genotoksik aktiviteye sahip olmadığı belirtilirken (Koparal, 2019), diğer taraftan *V. opulus*'un DNA hasarına neden olduğunu belirtilmiştir (Bozali ve ark., 2020). *E. arvense* ekstraktının sitotoksik ve mutajenik olmadığı, kromozomal hasarı önlediği (Kour ve ark., 2017) ve *in vivo* mutajenite potansiyeline sahip olmadığı belirtilirken (European commission, A pilot Project, 2009), diğer yandan *E. arvense* ekstraktının genotoksik olduğu (Harutyunyan ve ark., 2019) belirtilmiştir. Bu nedenle daha önce genotoksisiteyi uyarmak için pozitif kontrol olarak kullanılan etil metan sülfonatın (Yuet Ping ve ark., 2012) oluşturabileceği sitotoksik ve genotoksik etki ile kıyaslandığında *V. opulus* ve *E. arvense* ekstraktları ticari formülasyonlarının oluşturabileceği anti-sitotoksik ve anti-genotoksik etkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Materyal

Allium cepa ile *V. opulus* ve *E. arvense* ekstraktı yerel marketten satın alınmıştır.

Yöntem

Bitki Ekstraktı Ticari Formülasyonlarının Uygulanması

V. opulus (VO) ve *E. arvense* (EA) sıvı ekstraktının %5 ve %10 konsantrasyonları, öncelikle DMSO (dimetil sülfoksit) içinde çözünerek hazırlanmıştır. Negatif kontrol olarak DMSO, pozitif kontrol olarak ise etil metan sülfonat (EMS) (0,02 M) kullanılmıştır. Her bir uygulama grubu için 10 soğan kullanılmıştır. Soğan kök uçlarına

DMSO, EMS, V. opulus ve E. arvense ekstraktı uygulamaları 24 ve 48 saat süresince gerçekleştirilmiştir. Uygulamalar sonrasında kök uçları kesilerek farmer fiksatifine yerleştirilmiştir. Ardından, hidrolize edilmiştir (Souguir ve ark., 2008). Asetokarmin ile kök uçlarından ezme preparat hazırlanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir.

Sitotoksitenin ve Genotoksitenin Analizi

Sitotoksiste, % MI (mitotik indeks); genotoksiste ise % CAI (kromozomal aberasyon indeksi) ile değerlendirilmiştir. $\%MI = \frac{\text{Bölünen hücre sayısı}}{\text{Toplam hücre sayısı}} \times 100$ formülü ile hesaplanmıştır. $\%CAI = \frac{\text{Kromozomal aberasyona sahip hücre sayısı}}{\text{Toplam hücre sayısı}} \times 100$ formülü ile hesaplanmıştır. Tüm uygulama gruplarının her biri için en az 5000 hücre sayımı yapılmıştır.

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

DMSO ve EMS uygulamasına karşılık V. opulus'un ve E. arvense'nin A. cepa kök ucu hücrelerindeki anti-sitotoksik ve anti-genotoksik etkisinin değerlendirilmesi %MI ve %CAI ortalamaları hesaplanarak, mitotik evrelerin sayıları ve kromozomal aberasyon tipleri de belirlenerek sırasıyla Çizelge 1 ve Çizelge 2'de verilmiştir.

Çizelge 1. *Viburnum opulus* (VO) ekstraktının ticari formülasyonunun %MI ve %CAI üzerine olan etkisi

Muamele süresi	Muameleler	Mitotik Evreler (%)				MI % (ort) ±SH	Kromozomal aberasyonlar (%)			CAI % (Ort) ±SH
		Profaz	Metafaz	Anafaz	Telofaz		C-Mitoz	Kutup kayması	Kalgın kromozom	
24saat	DMSO (NC)	7.41	6.1	8.74	5.12	11.07±0.21Ba	5.06	1.16	1.19	5.23±0.61Ba
	EMS (PC)	2.71	3.41	4.78	2.18	3.1±0.38Ca	31.19	15.41	12.52	38.91±0.34Aa
	%5 VO	16.42	10.08	14.56	8.01	12.94±0.19Ba	4.02	0	0	4.75±0.18Ba
	%10 VO	20.14	14.75	12.4	13.87	17.61±0.14Aa	3.11	1.18	0.16	3.24±0.72BCa
48saat	DMSO	7.45	8.59	8.21	10.03	11.54±0.35Aa	7.81	1.06	0.19	5.28±0.52Ba
	EMS (PC)	2.09	2.42	3.16	1.09	2.06±0.16Ba	29.31	19.54	9.81	40.57±0.10Aa
	%5 VO	18.51	9.54	12.71	12.64	13.53±0.23Aa	3.19	0	0	1.87±0.21Db
	%10 VO	16.87	10.27	12.85	8.51	12.55±0.20Ab	4.09	1.51	0.27	3.42±0.16BCa

Aynı periyotta farklı büyük harflerle gösterilen dozlar arasındaki farklılık önemlidir.

Aynı dozda farklı küçük harflerle gösterilen periyotlar arasındaki farklılık önemlidir.

Çizelge 2. *Equisetum arvense* (EA) ekstraktının ticari formülasyonunun %MI ve %CAI üzerine olan etkisi

Muamele süresi	Muameleler	Mitotik Evreler (%)				MI % (Ort)±SH	Kromozomal Aberasyonlar (%)			CAI % (Ort)±SH
		Profaz	Metafaz	Anafaz	Telofaz		C-Mitoz	Kutup kayması	Kalgın kromozom	
24saat	DMSO (NC)	8.45	6.1	8.74	5.12	9.86±0.42Ba	9.08	1.09	2.16	6.83±0.14Ba
	EMS (PC)	4.17	3.41	4.78	2.18	4.09±0.49Ca	25.17	19.56	8.57	43.17±0.72Aa
	%5 EA	14.21	11.54	12.05	9.15	10.74±0.31Ba	6.1	0	0	4.12±0.85a
	%10 EA	16.27	12.4	13.74	11.84	16.24±0.71Aa	3.09	0	0	2.09±0.35Da
48saat	DMSO (NC)	8.07	8.05	5.87	6.71	9.12±0.27Ca	6.41	2.41	0	6.55±0.14Ba
	EMS (PC)	3.45	3.81	2.19	2.01	3.09±0.29Da	27.45	17.27	10.04	44.37±0.25Aa
	%5 EA	14.51	11.54	11.56	10.08	12.51±0.32Ba	5.06	1.12	0	3.91±0.31Ca
	%10 EA	16.2	14.6	10.42	9.17	14.27±0.16Ab	4.95	0	0	3.08±0.42Ca

Aynı periyotta farklı büyük harflerle gösterilen dozlar arasındaki farklılık önemlidir.

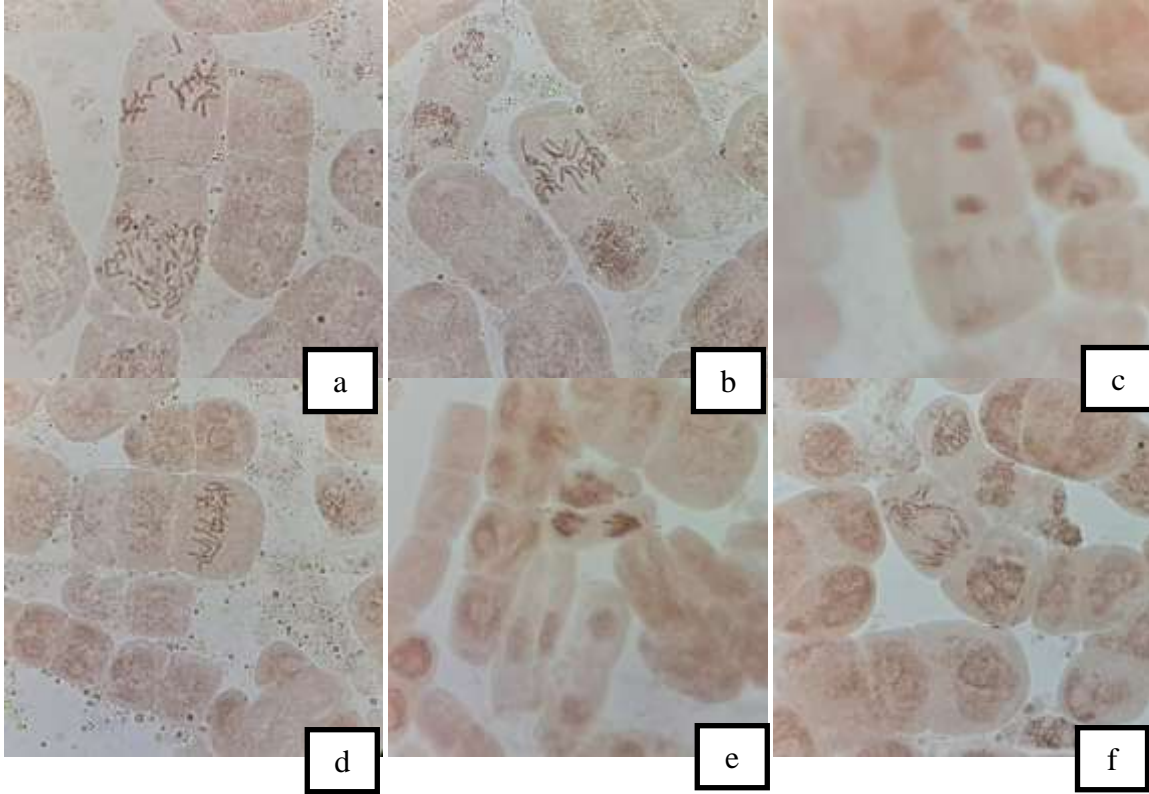
Aynı dozda farklı küçük harflerle gösterilen periyotlar arasındaki farklılık önemlidir.

V. opulus ekstraktının 24 saat uygulanması sonucunda, doz artışına bağlı olarak mitotik indeksin arttığı; fakat 48 saat uygulama sonrasında doz artışına bağlı olarak mitotik indeksin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca hem 24 saat hem de 48 saat uygulama sonrasında V. opulus ekstraktının kontrol grubuna kıyasla mitotik indeksi arttırdığı belirlenmiştir. Yirmi dört saat V. opulus ekstraktı uygulaması sonucunda kromozomal aberasyon indeksinin doz artışına bağlı olarak azaldığı; fakat 48 saat uygulama sonrasında doz artışına bağlı olarak %CAI'nın arttığı ortaya konmuştur. Bununla beraber, %CAI'nın 24 ve 48 saat uygulama sonrasında pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında V. opulus ekstraktı uygulaması ile azaldığı saptanmıştır.

E. arvensis ekstraktının 24 ve 48 saat uygulanması sonucunda DMSO uygulaması ile kıyaslandığında %MI'in arttığı saptanmıştır. Ayrıca ekstraktın doz artışına bağlı olarak mitotik indeksin arttığı belirlenmiştir. Kromozomal aberasyon indeksinin ise, 24 ve 48 saat E. arvensis ekstraktının her iki dozunun uygulanmasıyla DMSO uygulamasına kıyasla azaldığı ortaya konmuştur.

Pozitif kontrol olarak uygulanan etil metan sülfonatin, her iki ekstrakt uygulamasıyla kıyaslandığında %MI'yı azalttığı ve %CAI'yı arttırdığı saptanmıştır. Buradan yola çıkarak, V. opulus ve E. arvensis ekstraktı ticari formülasyonların DMSO ve EMS uygulamalarıyla karşılaştırıldığında anti-sitotoksik ve anti-genotoksik etkisi olduğu belirtilebilmektedir. Fakat V. opulus ekstraktı ticari formülasyonunun %10 dozda kullanılmasında dikkat edilmesi gerektiği söylenebilmektedir.

Allium cepa kök uçlarına DMSO, EMS, V. opulus ve E. arvensis ekstraktları ticari formülasyonlarının uygulamaları sonucunda A. cepa kök ucu meristematik hücrelerinde ışık mikroskobu ile gözlemlenen kromozomal aberasyonlar Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Uygulamalar sonucunda *A. cepa* kök ucu hücrelerinde gözlenen kromozomal aberasyonlar a) C-mitoz, b) C-mitoz, c) Telofazda kutup kayması, d) C-mitoz, e) Anafazda kutup kayması, f) Anafazda kalgın kromozom

Polifenolik bileşikler; antioksidan, anti-mutajenik ve anti-kanser özelliklere sahiptir ve konsantrasyonları yüksek olduğunda prooksidan ve mutajenik özelliklere sahip olabilmektedir (Mennen ve ark., 2005; Wan-Ibrahim ve ark., 2010). Bu nedenle, zengin bir antioksidan polifenolik kaynağı olan bitki kaynaklı doğal ürünlerin yaygın kullanımı, toksisiteyi konusunda endişelere neden olmaktadır. Geleneksel tıpta bileşen olarak kullanılan bitkilerin genotoksik etkilerini aydınlatmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. İncelenen bitkilerin büyük bir kısmının farklı test sistemlerinin incelenmesinde genotoksik ve mutajenik özelliklere sahip olduğu saptanmıştır: *Melissa officinalis* ekstraktının, bakteriyel SOS kromotestinde ve Ames testinde genotoksik ve mutajenik olduğu

tespit edilmiştir (Alves ve ark., 2009). Helichrysum simillinum ekstraktının; Ames testinde ve in vitro insan lenfositlerinde sitokalsin B mikronükleus ve alkalın komet analizlerinde genotoksik olduğu saptanmıştır (Verschaeve ve Van Staden, 2008). Farelerde kardeş kromatid değişimi, mikronükleus ve sperm-şekli aberasyonları deneylerinin, hem in vitro hem de in vivo olarak Punica granatum'un meyve ekstraktlarında genotoksik potansiyelini ortaya çıkarmıştır (Sanchez-Lamar ve ark., 2008). İnsan lenfositleri üzerinde genotoksik etkiler için yirmi Malezya yenilebilir bitkisi üzerinde yapılan bir çalışmada ikisinde ciddi DNA hasarlarının, dokuzunda ise orta derecede DNA hasarlarının ve dokuz hafif DNA hasarı tespit edildiği belirtilmiştir (Wan-Ibrahim ve ark., 2010). DNA hasarının kapsamı ile antioksidan aktivite arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, bitki ekstraktlarının çoğunun genotoksik olmadığı ve hatta antimutajenik potansiyel gösterdiği belirtilmiştir. Deneysel veriler, Ames testinde hem genetiği değiştirilmiş hem de genetiği değiştirilmemiş papaya (Carica papaya) meyvesinin mutajenik olmadığını ve in vitro Çin hamsteri yumurtalığının (CHO-K1) hücrelerinde ve farelerde in vivo mikronükleus kromozom anormalliklerine neden olmadığını göstermiştir (Yen ve ark., 2011). Bauhinias galpini ve Chlerodendrum myricoides ekstraktlarının antimutajenik özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir (Verschaeve ve Van Staden, 2008).

Koparal (2019), V. opulus'un genotoksik aktiviteye sahip olmadığını saptamıştır. Bozali ve ark (2020) ise, V. opulus'un doz artışına bağlı olarak artan bir şekilde DNA hasarına neden olduğunu ortaya koymuştur.

E. arvense test maddesinin mutajenik potansiyele sahip olmadığı tespit edilmiştir. Çin hamsteri akciğer hücreleri ile yapılan bir kromozomal aberasyon testinde, kromozomal aberasyonlara sahip hücrelerin insidansının, hem kısa tedavi yöntemi hem de sürekli tedavi yöntemi ile %5'ten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. E. arvense test maddesinin kromozomal aberasyon potansiyeline sahip olmadığı bulunmuştur. Sıçanlarda yapılan mikronükleus (MN) testinde ise, MN insidansının önemli ölçüde artmadığı ve E. arvense test maddesinin in vivo mutajenite potansiyeline sahip olmadığı belirlenmiştir (European Commission, A pilot Project, 2009). Hücrelerin E. arvense ekstraktları ile muamelesi sonucunda MN insidansında 4 kat artış bulunmuştur, ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı belirtilmiştir. Araştırmada, E. arvense ekstraktının genotoksik olduğu belirtilmiştir (Harutyunyan ve ark., 2019).

E. arvense etanolik ekstraktının sitotoksik ve mutajenik olmadığı belirtilmiştir. Siklofosamid ile E. arvense etanolik ekstraktının ön muamelesi, eş zamanlı muamelesi ve post-muamelesi sonrasında neden olduğu mutajeniteye ve ayrıca sitotoksositeye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. E. arvense'nin kromozomal hasarı önlediği belirtilmiştir (Kour ve ark., 2017). E. arvense'nin kromozomal hasarı önlemesi nedeniyle, klinik uygulamalarda ve en önemlisi kanserde kemopreventif bir ajan olarak veya kemoterapiye yardımcı olarak kanserle ilişkili yan etkileri azaltmak için olası kullanımı ile ilgili bir alan açmasının muhtemel olduğu belirtilmiştir (Kour ve ark., 2017).

SONUÇ

Araştırma sonucunda, V. opulus ve E. arvense ekstraktları ticari formülasyonlarının DMSO ve pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında A. cepa meristematik kök ucu hücrelerinde anti-sitotoksik ve anti-genotoksik olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, V. opulus ekstraktı ticari formülasyonunun 48 saat % 10 dozda uygulanması sonucunda % CAI, 24 saat % 10 dozda ve 48 saat % 5 dozda uygulanmasına göre arttığından dolayı V. opulus'un uygulama dozu ve süresi artışında dikkatli olunması belirtilebilmektedir.

KAYNAKLAR

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União 14 mai. Seção 1. 2014.
- Agnieszka Stępień, A., David Aebisher, D., & Dorota Bartusik-Aebisher, D. (2018). Anticancer properties of Viburnum. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, (1), 47-52.
- Al-Snafi AE. Medicinal plants with anticancer effects (part 2)- plant based review. *Sch Acad J Pharm* 2016; 5(5): 175-193.
- Al-Snafi, A. E. (2017). The pharmacology of Equisetum arvense-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 7(2), 31-42.
- Alves AM, Vidal LS, Kuster RM, Lage C, Leitao AC (2009). Genotoxic and mutagenic effects of Melissa officinalis (ErvaCidreira) extracts. *Open Toxicol. J.* 3:58-69.

- Asgarpanah J, Roohi E. Phytochemistry and pharmacological properties of *Equisetum arvense* L. *J Med Plant Res.* 2012;6(21):3689-93.
- Beikircher B, Mayr S. Intraspecific differences in drought tolerance and acclimation in hydraulics of *Ligustrum vulgare* and *Viburnum lantana*. *Tree Physiol.* 2009;29(6):765-75. 3.
- Ceylan D, Aksoy A, Ertekin T, Yay AH, Nisari M, Karatoprak GS, et al. The effects of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on experimentally induced Ehrlich ascites tumor in mice. *J Cancer Res Ther* 2018;14:314–20.
- Debnath SC, Siow YL, Petkau J, An D, Bykova NV (2012). Molecular markers and antioxidant activity in berry crops: Genetic diversity analysis. *Can. J. Plant. Sci.* 92:1121–1133.
- European commission, A pilot project: proposal for approbation of basic substances, in the context of regulation (EC) N 1107/2009 *Equisetum arvense*. http://www.itab.asso.fr/downloads/comintrans/4096_dar-4p_rapport-technique_final_annexes.Pdf
- European Medicines Agency. Assessment report on *Equisetum arvense* L. herb. [updated 2016 Feb 2; cited 2019 Jan 10]. 2016;1-36. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-equisetum-arvense-l-herba_en.pdf
- Harutyunyan, K., Balayan, K., Tadevosyan, G., Hayrapetyan, M., Musayelyan, R., Grigoryan, R., Babayan, N. (2019). Genotoxic potential of selected medicinal plant extracts in human whole blood cultures. *Journal of Herbmед Pharmacology*, 8(2), 160-162.
- Kalyoncu IH, Ersoy N, Elidemir AY, Karali ME (2013). Some physicochemical characteristics and mineral contents of gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruits in Turkey. *Int. J. Biol. Vet. Agric. Food Eng.* 7(6):176– 178.
- Karimova AR, Yunusova SG, Maslennikov SI, Galkin EG, Yunusov TS, Shereshovets VV, Yunusov MS (2000). Lipids, lipophilic components and biologically active fractions of *Viburnum opulus* L. seeds. *Chem. Nat. Compd.* 36(6):560–564.
- Kikuchi M, Onoguchi R, Yaoita Y, Machida K (2011). Two new glycosides from *Viburnum plicatum* Thunb. ex Murray var. *plicatum* f. *plicatum*. *J. Nat. Med.* 65:202–205.
- Kollmann J, Grubb P. *Viburnum lantana* L. and *Viburnum opulus* L. (*V. lobatum* Lam., *Opulus vulgaris* Borh.). *J Ecol.* 2002;90:1044-1070.
- Kour, J., Ali, M. N., Ganaie, H. A., & Tabassum, N. (2017). Amelioration of the cyclophosphamide induced genotoxic damage in mice by the ethanolic extract of *Equisetum arvense*. *Toxicology reports*, 4, 226-233.
- Kraujalytė V, Leitner E, Venskutonis PR (2012). Chemical and sensory characterisation of aroma of *Viburnum opulus* fruits by solid phase microextraction-gas chromatography-olfactometry. *Food Chem.* 132:717–723.
- Kraujalytė V, Venskutonis PR, Pukalskas A, Česonienė L, Daubaras R (2013). Antioxidant properties and polyphenolic compositions of fruits from different European cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) genotypes. *Food Chem.* 141:3695–3702.
- Mennen LI, Walker R, Bennetau-Pelissero C, Scalbert A (2005). Risks and safety of polyphenol consumption. *Am. J. Clin. Nutr.* 81:326–329.
- Ovodova RG, Golovchenko VV, Popov SV, Shashkov AS, Ovodov YS (2000). The isolation, preliminary structural studies, and physiological activity of water-soluble polysaccharides from the squeezed berries of the snowball tree *Viburnum opulus*. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 26(1):54–59.
- Pal M, Singh V, Agrawal J, Tewari SK, Zhao QS (2013). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Viburnum betulifolium*. *J. Med. Sci.* 13(1):72–75.
- Paulauskas A, Žukauskienė J, Žiaukienė D, Česonienė L, Viškelis P. Differentiation of *Viburnum* accessions according to their molecular, biochemical, genotoxic and microbiological features of importance to selection. *Acad J Agr Res.* 2015;3(6):081-093.
- Paulauskas, A., Žukauskienė, J., Žiaukienė, D., Česonienė, L., Daubaras, R., Kupčinskienė, E., & Viškelis, P. (2015). Differentiation of *Viburnum* accessions according to their molecular, biochemical, genotoxic and microbiological features of importance to selection. *Academia Journal of Agricultural Research*, 3(6), 81-93.

- Rop O, Reznicek V, Valsikova M, Jurikova T, Mlcek J, Kramarova D (2010). Antioxidant properties of European Cranberrybush fruit (*Viburnum opulus* var. *edule*). *Molecules*.15:4467–4477.
- Verschaeve L, Van Staden J (2008). Mutagenic and antimutagenic properties of extracts from South African traditional medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 119:575–587.
- Wan-Ibrahim WI, Sidik K, Kuppusamy UR (2010). A high antioxidant level in edible plants is associated with genotoxic properties. *Food Chem.* 122:1139–1144.
- Winkworth RC. *Viburnum* phylogeny based on combined molecular data: implications for taxonomy and biogeography. *Am J Botany.* 2005;92:653–666.
- Yen GC, Lin HT, Cheng YH, Lin YJ, Chang SC, Yeh SD, Chan YC, Chung YC, Liao JW (2011). Food safety evaluation of papaya fruits resistant to papaya ring spot virus. *J. Food Drug Anal.* 19:269–280.
- Yuet Ping, K., Darah, I., Yusuf, U. K., Yeng, C., & Sasidharan, S. (2012). Genotoxicity of *Euphorbia hirta*: an *Allium cepa* assay. *Molecules*, 17(7), 7782-7791.