

Volume 2 Issue 3 | September 2026



IYYU JOURNAL OF PHYTOPHARMACY



İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adına Sahibi
Prof.Dr. İ. Yaşar HACISALİHOĞLU

Yönetim Yeri / Place of Management

Maltepe Mahallesi, Yılanlı Ayazma Caddesi,
No:26 P.K. 34010
Cevizlibağ / Zeytinburnu/ İstanbul

Editör/Editor

Doç. Dr. Hüseyin SERVİ

İYYÜ Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Ana Bilim
Dalı/İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty Of
Pharmacy Department of Pharmacognosy

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Editor

Prof. Dr. Engin ÖZHATAY

İYYÜ Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Ana Bilim
Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University
Faculty of Pharmacy

Editör Yardımcıları / Co-Editor

Dr. Öğr. Üyesi Simge KARAERTEKİN

İYYÜ Eczacılık Fakültesi / İstanbul Yeni Yüzyıl
University Faculty of Pharmacy

Yayın Koordinatörleri / Editorial Coordinators

Dr. Öğr. Üyesi Bekir Ufuk HALLI

İYYÜ Eczacılık Fakültesi / İstanbul Yeni Yüzyıl
University Faculty of Pharmacy

Dr. Öğr. Üyesi Fatma GENÇ

İYYÜ Eczacılık Fakültesi / İstanbul Yeni Yüzyıl
University Faculty of Pharmacy

Dil Editörleri / Language Editors

Dr. Öğr. Üyesi Yaman GÖKÇEK

İYYÜ Eczacılık Fakültesi / İstanbul Yeni Yüzyıl
University Faculty of Pharmacy

Dr. Öğr. Üyesi Hande ERENŞOY

İYYÜ Eczacılık Fakültesi / İstanbul Yeni Yüzyıl
University Faculty of Pharmacy

YAYIN KURULU/ EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Gül BAKTİR

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmakoloji ABD

Prof. Dr. Emir TAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji ABD

Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU

Bezmialem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi ABD

Prof. Dr. Nur TAN

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi ABD

Prof. Dr. Leyla BİTİŞ

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi ABD

Prof. Dr. Cemil İŞLEK

Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi, Fen
Fakültesi, Biyoteknoloji ABD

Prof. Dr. Elif Sinem BİRELLER

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya ABD

Doç. Dr. Timur Hakan BARAK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi ABD

Doç. Dr. Ali ŞEN

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi ABD

Dr. Öğr. Üyesi Hilal KUDAY

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD

Dr. Öğr. Üyesi Sinem KOÇER

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD

YAYIN TÜRÜ

3 Aylık Ulusal Süreli Yayın
e-ISSN 3108 3587

GRAFİK TASARIM

Elis GÜLER
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi,
İstanbul TÜRKİYE
elsglr21@outlook.com

İletişim / Contact Us

<http://jpp.yeniyyuzyl.edu.tr>
jpp@yeniyyuzyl.edu.tr



EDİTÖRDEN / EDITORIAL

V

EDİTÖRDEN / EDITORIAL
Hüseyin SERVI

DERLEME / REVIEW

70

Safranın Depresyondaki Terapötik Potansiyeli: Klinik Kanıtların Eleştirel Değerlendirilmesi

Therapeutic Potential of Saffron in Depression: A Critical Appraisal of Clinical Evidence

Habib BOSTAN

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

81

Lippia citriodora L. (Limon Otu) Bitkisinin Antikanser Potansiyelinin *In Silico* Yöntemlerle Değerlendirilmesi

Evaluation of the Anticancer Potential of *Lippia citriodora* L. (Lemon Verbena) Using *In Silico* Methods

Melih GÜNAY, Elif Zeynep BENLİ, Melike IŞIK, Abdulkadir Gökem ÇOŞKUN



IYYU Journal of PhytoPharmacy



İYYU Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Ana Bilim Dalı

İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacognosy

Değerli Okurlarımız,

Bu sayımızda sizlere farklı disiplinlerde hazırlanmış 1 araştırma ve 1 derleme makalesi sunuyoruz. Yayınlarını paylaşan yazarlarımıza dergimize katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Ulusal ve uluslararası indekslerde yer almayı hedefleyen dergimize yayınlarınızı bekliyoruz. Desteğiniz için şimdiden teşekkür ederiz.

Dear Readers,

In this issue, we present 1 research article and 1 review article from different disciplines. We thank the authors who shared their publications for their contributions to our journal. We look forward to receiving your publications for our journal, which aims to be indexed nationally and internationally. Thank you in advance for your support.

Safranin Depresyondaki Terapötik Potansiyeli: Klinik Kanıtların Eleştirel Değerlendirilmesi

Therapeutic Potential of Saffron in Depression: A Critical Appraisal of Clinical Evidence

ÖZ

Safran (*Crocus sativus* L.), depresif belirtiler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle son yıllarda giderek artan sayıda klinik araştırmaya konu olmuştur. Randomize kontrollü çalışmalar, safranin özellikle hafif ve orta şiddetteki depresyonda plaseboya üstün olabileceğini; bazı kısa süreli çalışmalarda ise fluoksetin, sertralin, sitalopram ve imipramin gibi antidepresanlarla benzer sonuçlar verebildiğini düşündürmektedir. Bu derlemenin amacı, safranin yalnızca etkinlik verilerini özetlemek değil, olumlu etkinlik sinyallerinin neden henüz güçlü ve standartlaştırılmış klinik bir öneriye dönüşmediğini eleştirel olarak değerlendirmektir. Güncel meta-analizlerde Beck Depresyon Ölçeği gibi öz-bildirim araçlarında anlamlı iyileşme bildirilmesine karşın, klinisyen tarafından değerlendirilen Hamilton Depresyon Ölçeği sonuçlarının aynı tutarlılığı göstermemesi önemli bir kanıtlar arasındaki uyumsuzluğa işaret etmektedir. Ayrıca antidepresanlarla yapılan karşılaştırmaların çoğu formal eşdeğerlik veya non-inferiority tasarımında değildir. Preparatların aktif bileşenleri, kullanılan bitki bölümü, dozları, uygulama süreleri ve standartlaşma yöntemlerindeki farklılıklar genellenebilirliği sınırlandırmaktadır. Kısa dönem tolerabilite genel olarak olumlu görünmekle birlikte gebelikte terapötik kullanım, yüksek dozlar, olası ilaç etkileşimleri ve uzun dönem güvenlik açısından önemli kanıt boşlukları bulunmaktadır. Mevcut kanıtlar safranin özellikle hafif ve orta şiddette depresif belirtilerde ve tamamlayıcı tedavi yaklaşımında umut verici olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte standart antidepresanların kanıtlanmış bir alternatifi olarak kabul edilmeden önce daha güçlü, uzun süreli ve standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Safran, *Crocus sativus*, depresyon, antidepresan, krosin, fitoterapi

Habib BOSTAN¹

HB: [0000-0001-7391-2180](tel:0000-0001-7391-2180)

¹Özel Muayenehane, İstanbul, Türkiye

Received/Geliş Tarihi:

21/08/2026

Accepted/Kabul Tarihi:

27/09/2026

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Habib BOSTAN

E-posta: d.h.bostan@gmail.com

ABSTRACT

Saffron (*Crocus sativus* L.) has attracted increasing scientific interest because of its potential antidepressant effects. Randomized controlled trials suggest that saffron may be superior to placebo in patients with mild-to-moderate depressive symptoms, while several short-term studies have reported outcomes broadly similar to fluoxetine, sertraline, citalopram, and imipramine. This review does not simply summarize efficacy data; it critically examines why positive efficacy signals have not yet translated into a well-defined clinical recommendation. Recent meta-analyses show an important discrepancy between significant improvements on self-reported measures such as the Beck Depression Inventory and less consistent findings on clinician-rated scores on the Hamilton Depression Rating Scale. Furthermore, most head-to-head comparisons with antidepressants were not designed as formal equivalence or non-inferiority trials. Heterogeneity in saffron preparations, active constituent concentrations, parts of the plant used, doses, treatment durations, and standardization methods further limits generalizability. Short-term tolerability appears generally favorable; however, important evidence gaps remain regarding therapeutic use in pregnancy, higher doses, potential drug interactions, and long-term safety. Current evidence supports saffron as a promising phytotherapeutic option, particularly for mild-to-moderate depressive symptoms and potentially as an adjunct to conventional treatment. However, its precise place in evidence-based depression care remains uncertain. Well-powered, multicenter, long-term randomized trials using chemically standardized preparations and clinically meaningful outcomes are required before saffron can be considered an established alternative to conventional antidepressants.

Keywords: Saffron, *Crocus sativus*, depression, antidepressant, crocin, phytotherapy

1. GİRİŞ

Safran, *Crocus sativus* L. çiçeğinin kurutulmuş stigmalarından elde edilen ve binlerce yıldır hem baharat hem de tıbbi amaçlarla kullanılan bir bitkisel üründür. Geleneksel Pers tıbbında ve İbn Sînâ'nın El-Kânûn fi't-Tıbb adlı eserinde safrana duyugudurumla ilişkili etkiler atfedilmiş; depresif duyugudurum, uykusuzluk ve bazı nöropsikiyatrik yakınmalarda kullanımı tanımlanmıştır. Modern klinik araştırmalara geçiş açısından bu etnofarmakolojik birikim, antidepressan potansiyelinin araştırılması için tarihsel ve farmakognozik bir gerekçe sağlamaktadır [4,18]. Bununla birlikte, geleneksel kullanımın tek başına klinik etkinlik veya güvenilirlik kanıtı olmadığı; bu iddiaların modern kontrollü çalışmalarla sınanması gerektiği özellikle vurgulanmalıdır.

Safranın depresyon üzerindeki etkileri yeni bir araştırma konusu değildir. Yaklaşık yirmi yıldır yayımlanan klinik çalışmalarda safranın plaseboya karşı etkinliği araştırılmış, daha sonra fluoksetin, imipramin, sitalopram ve sertralin gibi antidepressanlarla doğrudan karşılaştırmalar yapılmış ve son yıllarda bu çalışmalar çok sayıda sistematik derleme ve meta-analizde bir araya getirilmiştir [1–8]. Bu nedenle günümüzde temel soru artık yalnızca “Safran depresyonda etkili midir?” olmamalıdır. Daha önemli soru, mevcut çalışmalar safranın depresif belirtileri azaltabileceğini gösteriyorsa, safranın depresyon tedavisindeki klinik yerinin neden hâlâ kesin olarak tanımlanamadığıdır. Bu soru önemlidir; çünkü istatistiksel olarak olumlu bir etkinlik sinyali ile bir tedavinin günlük klinik uygulamada güvenilir biçimde kullanılabilmesi aynı şey değildir.

Safran literatüründeki temel sorun, çalışmaların çoğunun olumlu sonuç vermesine rağmen kanıt zincirinin bazı kritik halkalarının hâlâ eksik olmasıdır. Özellikle değerlendirme ölçekleri arasındaki uyumsuzluk, antidepresanlarla yapılan karşılaştırmaların gerçek eşdeğerlik göstermek üzere tasarlanmamış olması, ürün standartlaştırılmasındaki farklılıklar, kısa takip süreleri ve hasta popülasyonlarının sınırlı olması klinik yorumlamayı güçleştirmektedir.

2026 yılında 34 randomize kontrollü çalışma ve 1.769 katılımcıyı kapsayan güncel meta-analiz bu sorunu belirgin şekilde ortaya koymuştur. Safran, Beck Depresyon Ölçeği'nde anlamlı iyileşmeyle ilişkili bulunurken Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde anlamlı etki gösterilememiştir. Ayrıca BDI analizinde çalışmalar arası heterojenite oldukça yüksek bulunmuştur [9].

Buderlemenin ayırtedici yaklaşımı, safranında depresyon üzerindeki olumlu sonuçlarını tekrar sıralamak yerine etkinlik sinyali ile klinik uygulanabilirlik arasındaki boşluğu incelemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma anlatı derleme niteliğinde hazırlanmıştır. Safranin depresif belirtiler üzerindeki klinik etkileri, olası etki mekanizmaları, güvenlik profili ve klinik uygulanabilirliği ile ilgili yayımlanmış bilimsel çalışmalar değerlendirilmiştir. İncelemede randomize kontrollü klinik çalışmalar, sistematik derlemeler, meta-analizler ve konuya ilişkin mekanistik derlemeler öncelikli olarak ele alınmıştır. Bulguların yorumlanmasında kullanılan preparatın özellikleri, dozu, tedavi süresi, örneklem büyüklüğü, değerlendirme ölçekleri ve çalışma tasarımı dikkate alınmıştır. Çalışma sistematik bir meta-analiz olarak tasarlanmadığından yeni bir nicel veri birleştirmesi veya istatistiksel analiz yapılmamış ve p değeri hesaplanmamıştır. Amaç, mevcut kanıtların güçlü ve sınırlı yönlerini klinik uygulanabilirlik açısından eleştirel olarak sentezlemektir.

3. BULGULAR

3.1. Safran: Tek Bir Ürün mü?

Safran denildiğinde klinik araştırmalarda tek ve homojen bir tedaviden söz ediliyormuş gibi bir izlenim oluşmaktadır. Oysa bu yaklaşım yanıltıcı olabilir.

Crocus sativus L. içerisinde krosin, krosetin, safranal ve pikrokrosin başta olmak üzere birçok biyoaktif bileşen bulunmaktadır. Bu maddelerin konsantrasyonu kullanılan bitki bölümüne, yetiştirme koşullarına, hasat zamanına, kurutma yöntemine, depolamaya ve ekstraksiyon tekniğine bağlı olarak değişebilir [1,10]. Klinik araştırmalarda kullanılan safran preparatları birbirinden farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda stigma ekstresi, bazılarında petal preparatı, bazı araştırmalarda standardize ticari ekstreler, bazı çalışmalarda ise doğrudan krosin kullanılmıştır.

Dolayısıyla “30 mg safran” ifadesi bütün klinik araştırmalarda farmakolojik olarak aynı tedaviyi ifade etmeyebilir. Bu nokta, fitoterapi araştırmalarını klasik ilaç araştırmalarından ayıran temel sorunlardan biridir. Bir farmasötik ilacın belirli dozundaki etkin madde miktarı tanımlıyken, farklı safran preparatlarının aynı ağırlıkta olması aynı miktarda krosin veya safranal içerdiğini garanti etmez.

Bu nedenle safran araştırmalarında yalnızca dozun değil, ürünün kimyasal standartlaştırılmasının da raporlanması gereklidir.

3.2. Olası Antidepresan Etki Mekanizmaları

Safranin antidepresan etkisi sıklıkla serotonin sistemi üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak mevcut deneysel veriler daha karmaşık ve çok yönlü bir biyolojik etkiye işaret etmektedir.

Krosin ve safranalın monoaminerjik nörotransmisyonu etkileyebileceği; serotonin, dopamin ve noradrenalin sistemleri üzerinde düzenleyici etkiler oluşturabileceği öne sürülmektedir [10,11]. Bunun yanında antioksidan ve antienflamatuvar etkiler, glutamaterjik sistem, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen ve BDNF ile ilişkili nöroplastisite mekanizmaları da araştırılmıştır [1,10].

Bu çoklu mekanizma teorik açıdan avantajlı görünse de klinik açıdan önemli bir sorun yaratmaktadır: hangi mekanizmanın insanlardaki antidepresan etkiden gerçekten sorumlu olduğu henüz belirlenmiş değildir. Dolayısıyla safranı “doğal SSRI” olarak tanımlamak biyolojik gerçekliği aşırı basitleştirmektedir.

3.3. Plaseboya Karşı Etkinlik

Safran literatürünün en tutarlı bölümü plasebo karşılaştırmalarıdır. Akhondzadeh ve arkadaşlarının 2005 tarihli çift kör randomize çalışmasında hafif ve orta şiddette majör depresyonu bulunan hastalarda safran, altı haftalık tedavi sonunda plaseboya göre Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skorlarında daha fazla iyileşme sağlamıştır [2]. Safran petalinin değerlendirildiği başka bir randomize kontrollü çalışmada da benzer biçimde plaseboya üstünlük bildirilmiştir [3].

Daha sonraki meta-analizler, bu erken dönem bulgularını genel olarak desteklemiştir. Hausenblas ve arkadaşlarının meta-analizinde plaseboya karşı belirgin bir etki saptanmış; sonraki sistematik değerlendirmelerde de depresif belirtiler üzerinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir [6–8].

Dolayısıyla mevcut literatürün en güçlü çıkarımı, safranın depresif belirtiler üzerinde plasebodan farklı bir klinik etki oluşturabileceğine ilişkin anlamlı bir etkinlik sinyalinin bulunmasıdır. Ancak bir tedavinin plasebodan üstün olması, standart tedaviyle eşdeğer olduğunun kanıtı değildir.

3.4. Antidepresanlarla Karşılaştırmalı Çalışmalar ve Eşdeğerlik Sorunu

Safranın popülerliğini artıran en önemli bulgu, çeşitli çalışmalarda klasik antidepresanlarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasıdır. Noorbala ve arkadaşları safran ile fluoksetini [4], Akhondzadeh ve arkadaşları imipramini [5], Ghajar ve arkadaşları sitalopramı [12], Ahmadpanah ve arkadaşları ise sertralini karşılaştırmıştır [13].

Bu çalışmaların genelinde kısa dönem depresyon skorlarında iki tedavi arasında anlamlı fark gösterilememiştir. 2025 tarihli meta-analizde de sekiz çalışmanın birleştirilmiş depresyon sonucunda safran ile SSRI'lar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (SMD=0,10; %95 GA –0,09–0,29) [14].

Ancak burada kritik bir metodolojik ayrım yapılmalıdır: istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ile iki tedavinin eşdeğer olduğunun gösterilmesi aynı değildir. Gerçek bir eşdeğerlik veya non-inferiority sonucuna ulaşabilmek için çalışma önceden bu amaçla tasarlanmalı, klinik olarak kabul edilebilir fark sınırı belirlenmeli ve buna uygun örneklem büyüklüğü hesaplanmalıdır.

Safran-antidepresan karşılaştırmalarının önemli bir bölümü küçük pilot çalışmalardır. Bu nedenle mevcut veriler “Safran antidepresanlardan daha kötü değildir” sonucunu kesin olarak kanıtlamamaktadır. Daha doğru ifade, mevcut küçük ve kısa süreli çalışmalarda safran ile bazı antidepresanlar arasında anlamlı etkinlik farkı gösterilememiş olmasıdır.

3.5. Çalışmalar Arası Metodolojik Farklılıklar ve Karşılaştırılabilirlik

Başlıkta “klinik kanıtların eleştirel değerlendirilmesi” vurgulandığından, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkların sonuçların yorumuna doğrudan yansıtılması gerekir. Depresyon çalışmalarında kullanılan preparat; stigma, petal, hidroalkolik ekstre, standardize ticari ekstre veya izole krosin şeklinde değişmektedir. Günlük dozlar yaklaşık 28–60 mg arasında değişirken, çalışmaların çoğu 4–8 hafta gibi kısa sürelerle yürütülmüş; örneklem büyüklükleri ise çoğunlukla sınırlı kalmıştır [2–5,12,13,16,17].

Tablo 1. Depresyon çalışmalarında kullanılan başlıca safran preparatları ve metodolojik farklılıklar

Çalışma / örneklem	Preparat	Doz / süre / karşılaştırıcı	Ölçek ve metodolojik özellik
Akhondzadeh ve ark. [2] n=40	Stigma safran preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; plasebo	HDRS; tek merkezli, küçük örneklem
Moshiri ve ark. [3] n=40	Petal preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; plasebo	HDRS; stigma yerine petal kullanımı
Noorbala ve ark. [4] n=40	Hidroalkolik stigma ekstresi	30 mg/gün, 6 hafta; fluoksetin 20 mg/gün	HDRS; pilot çalışma, formal non-inferiority tasarımı yok
Akhondzadeh ve ark. [5] n=30	Stigma safran preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; imipramin 100 mg/gün	HDRS; pilot çalışma, düşük örneklem
Ghajar ve ark. [12] n=66 (60 tamamlayan)	C. sativus preparatı	30 mg/gün, 6 hafta; sitalopram 40 mg/gün	HAM-D ve HAM-A; anksiyeteli sıkıntı eşlik eden MDD
Ahmadpanah ve ark. [13] n=50	Safran preparatı	60 mg/gün, 6 hafta; sertralin 100 mg/gün	HDRS; yaşlı MDD popülasyonu
Talaei ve ark. [16] n=40	İzole krosin	30 mg/gün, 4 hafta; SSRI'ya ek krosin/plasebo	BDI, BAI, GHQ; öz-bildirim ağırlıklı, kısa süre
Lopresti ve ark. [17] n=160 (139 değerlendirilebilir)	Standardize ticari safran ekstresi (affron®)	14 mg x 2/gün, 8 hafta; antidepresana ek	MADRS ve MADRS-S; klinisyen ve öz-bildirim sonuçları uyumsuz

Bu farklılıklar klinik sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Örneğin, erken dönem çalışmalarında aynı “30 mg/gün” dozu kullanılmış olsa bile bir çalışmada stigma, diğerinde petal veya hidroalkolik ekstre kullanılması, hastaların aynı miktarda krosin ve safranala maruz kaldığını göstermez. Buna ek olarak 30–50 kişilik pilot örneklemelerde iki aktif tedavi arasında anlamlı fark bulunmaması, eşdeğerliğin kanıtlandığı şeklinde yorumlanamaz. Bu çalışmaların çoğunda önceden tanımlanmış non-inferiority sınırı ve bu sınıra göre yapılmış güç hesabı bulunmamaktadır [4,5,12,13]. Değerlendirme araçlarının farklılığı da ayrı bir heterojenite kaynağıdır. HDRS/HAM-D ve MADRS gibi klinisyen değerlendirmeleri ile BDI veya MADRS-S gibi öz-bildirim ölçekleri aynı klinik boyutları tam olarak ölçmemektedir. Nitekim bazı meta-analizlerde ve ek tedavi çalışmalarında öz-bildirim ile klinisyen değerlendirmeleri arasında uyumsuzluk gözlenmiştir [9,15,17]. Bu nedenle preparat standartlaştırılması, doz, süre, örneklem büyüklüğü ve kullanılan ölçeklerdeki değişkenlik,

yalnızca istatistiksel heterojenite oluşturan teknik ayrıntılar değil; kanıtın gücünü ve klinik genellenebilirliği doğrudan sınırlayan metodolojik unsurlardır.

3.6. BDI-HDRS Uyumsuzluğu

Safran literatüründeki en ilginç ve yeterince tartışılmayan konulardan biri değerlendirme ölçeklerine göre sonuçların değişmesidir. 2020 tarihli bir meta-analizde safran kullanımının Beck Depresyon Ölçeği (BDI) skorlarında anlamlı azalmayla ilişkili olduğu, ancak Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde anlamlı etkinin gösterilemediği bildirilmiştir [15].

Aynı örüntü 2026 tarihli daha geniş meta-analizde tekrar ortaya çıkmıştır. Toplam 34 RCT ve 1.769 katılımcının değerlendirildiği analizde BDI puanlarında anlamlı iyileşme görülmüş (WMD = -4,39; %95 GA: -6,64 ile -2,15), ancak HDRS sonuçlarında anlamlı etki gösterilememiştir [9].

BDI hastanın kendi algıladığı belirtileri ölçerken HDRS klinisyen tarafından değerlendirilir. İki ölçek depresyonun tamamen aynı boyutlarını ölçmez. Bu nedenle safranın özellikle öznel duygu durumu, motivasyon, yaşam enerjisi veya kişinin kendi algıladığı semptom yükü üzerinde daha belirgin bir etkisi bulunması olasıdır; ancak bu yorum henüz bir hipotezdir ve doğrudan kanıtlanmış değildir.

Daha önemlisi, safran tedavisinin farklı değerlendirme araçlarında farklı sonuçlar vermesi, “safran depresyonda etkilidir” şeklindeki tek boyutlu çıkarımın yetersiz olduğunu göstermektedir. Gelecekteki çalışmaların aynı hasta grubunda hem hasta bildirimli hem klinisyen tarafından değerlendirilen sonuçları birlikte ele alması önemlidir.

3.7. Yüksek Heterojenite

2026 meta-analizinde BDI sonuçları açısından heterojenite $I^2=92,3$ olarak bildirilmiştir [9]. Bu oldukça yüksek bir değerdir ve çalışmaların sonuçlarının birbirine tamamen benzemediğini göstermektedir.

Bu farklılığın olası kaynakları arasında hasta özellikleri, başlangıç depresyon şiddeti, kullanılan ürün, safran dozu, aktif bileşen konsantrasyonu, tedavi süresi, eşlik eden ilaçlar ve değerlendirme ölçekleri bulunabilir.

Yüksek heterojenite şu klinik soruyu gündeme getirmektedir: Safran gerçekten depresyon üzerinde genel bir etkiye mi sahiptir, yoksa yalnızca belirli preparatlar ve belirli hasta alt gruplarında mı etkili olmaktadır? Gelecekteki araştırmaların yalnızca ortalama tedavi etkisine değil, tedavi yanıtını öngören hasta özelliklerine de odaklanması gerekmektedir.

3.8. Antidepresanın Yerine mi, Yanına mı?

Safranın gelecekteki klinik rolü açısından belki de en önemli soru budur. Mevcut literatürün önemli kısmı safranı antidepresanlara alternatif olarak değerlendirmiştir. Ancak klinik açıdan daha gerçekçi kullanım alanı, standart tedavinin tamamen yerine geçmesi değil, bazı hastalarda ek tedavi olarak kullanılması olabilir.

Talaei ve arkadaşlarının 40 hastalık pilot çalışmasında mevcut SSRI tedavisine 30 mg/gün krosin eklenmiş ve dört haftada depresyon ve anksiyete ölçümlerinde plaseboya göre daha fazla iyileşme bildirilmiştir [16]. Lopresti ve arkadaşlarının 160 yetişkini içeren çalışması da standart antidepresan tedaviye safran eklenmesinin bazı klinisyen değerlendirmelerinde ek yarar sağlayabileceğini düşündürmüştür [17].

Bu nedenle safranın klinik araştırmalardaki geleceği açısından “replacement” yerine “augmentation” modeli daha güçlü bir araştırma alanı olabilir. Özellikle antidepresana kısmi yanıt veren ancak ilaç dozunun artırılmasını tolere edemeyen hastalarda bu yaklaşım gelecekte araştırılmaya değer görünmektedir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar henüz rutin ek tedavi önerisi yapmaya yeterli değildir.

3.9. Kısa Dönem Sonuçlar ve Uzun Dönem Belirsizlik

Safran çalışmalarının büyük bölümü yaklaşık 4–12 hafta sürmektedir. Bu süre akut depresyon belirtilerindeki değişimi değerlendirmek açısından yeterli olabilir; ancak depresyonun uzun dönem yönetimini değerlendirmek için yeterli değildir.

Depresyon tedavisinin başarısı yalnızca birkaç hafta içinde ölçek puanının azalması değildir. Klinik açıdan önemli sorular; tam remisyonun sağlanıp sağlanmadığı, iyilik halinin sürdürülebilirliği, tedavi kesildiğinde belirtilerin geri dönüp dönmediği, altı ay veya bir yıl içerisindeki nüks oranları ve uzun süreli kullanımın güvenli olup olmadığıdır.

Safran konusunda bu soruların önemli bölümü henüz yanıtlanmamıştır. Bu nedenle kısa dönem semptom düzelmesinden uzun dönem hastalık kontrolüne geçiş, safran araştırmalarının en önemli kanıt boşluklarından biridir.

3.10. Güvenlilik

Safranın kısa süreli klinik çalışmalarda tolerabilitesi genel olarak olumlu görünmektedir; ancak güvenlilik kanıtının kalitesi etkinlik kanıtından daha sınırlıdır. 2026 yılında yayımlanan ve 102 klinik çalışma ile bir vaka raporunu inceleyen sistematik derlemede, çalışmaların yaklaşık dörtte birinde advers olaylara ilişkin yeterli bildirim bulunmadığı; güvenlilik verisi raporlayan çalışmalarda tahmini advers olay

oranının yaklaşık %17,5 olduğu bildirilmiştir. En sık bildirilen olaylar bulantı, karın ağrısı, iştah değişikliği, konstipasyon, diyare ve ağız kuruluğu gibi çoğunlukla hafif ve kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, uyku değişiklikleri ve irritabilite gibi nörolojik/psikolojik yakınmalar da bildirilmiştir [19].

Gıda amaçlı olağan miktarda safran tüketimi ile terapötik dozlarda kullanılan konsantre preparatlar birbirinden ayrılmalıdır. Klinik araştırmalarda tıbbi amaçlı dozlar çoğunlukla 15–100 mg/gün aralığında olmakla birlikte, bazı çalışmalarda 200–400 mg/gün dozlar da kullanılmıştır [19]. Sağlıklı gönüllülerde 200 ve 400 mg/gün safranin yedi gün süreyle değerlendirildiği bir çalışmada ciddi klinik toksisite saptanmamış; ancak 400 mg dozunda ayakta sistolik kan basıncı ve ortalama arter basıncında azalma ile bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde küçük değişiklikler gözlenmiştir. Değişiklikler normal sınırlar içinde kalmış olsa da bu bulgular, yüksek dozların “gıda tüketimiyle eşdeğer” kabul edilemeyeceğini göstermektedir [21]. Kesin bir toksisite eşiği tanımlamak için yeterli insan verisi bulunmamaktadır.

Gebelik özel olarak ele alınmalıdır. Safranin geleneksel kaynaklarda emmenagog ve doğumu uyarıcı özelliklerle anılması, gebelikte güvenlik açısından tarihsel bir uyarı oluşturmaktadır [18]. 2026 tarihli gebelik odaklı integratif derlemede, term gebelikte düşük dozların servikal olgunlaşma ve doğum süreci üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, daha yüksek dozlar ve mesleki maruziyet uterin uyarılma ve artmış düşük riskiyle ilişkilendirilmiştir [20]. Bu nedenle özellikle erken gebelikte konsantre safran preparatlarının ve terapötik dozların rutin kullanımı önerilmemelidir; gebelikte herhangi bir tıbbi kullanım obstetrik değerlendirme ve klinik gözetim olmadan yapılmamalıdır. Bu uyarı, yemeklerde kullanılan olağan miktarların terapötik ekstrelerle aynı risk düzeyinde olduğu anlamına gelmez.

Olası ilaç etkileşimleri de güvenlik değerlendirmesinin bir parçasıdır. Güncel güvenlik derlemesinde, nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan ve rivaroksaban kullanan bir hastada safran desteği sonrasında gelişen akut kanama olgusunu bildiren

bir vaka raporu yer almaktadır; safranin kesilmesiyle tablonun düzelmesi olası farmakodinamik etkileşim açısından dikkat çekicidir [19]. Buna ek olarak safran, krosin ve safranalın CYP1A1/2, CYP3A4 ve CYP2E1 gibi bazı sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivite veya ekspresyonunu etkileyebileceğine ilişkin deneysel veriler bulunmaktadır [22]. Bu etkileşimlerin klinik büyüklüğü kesinleşmemiş olmakla birlikte, antikoagülan/antiagregan kullananlarda ve dar terapötik aralıklı ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunması uygundur.

Uzun dönem güvenlik açısından kanıt daha da sınırlıdır. Bazı klinik çalışmalar 12 aya kadar uzansa da preparat, doz, hasta grubu ve advers olay izleme yöntemleri heterojendir; ayrıca birçok çalışmada zararların aktif ve standartlaştırılmış biçimde izlenmediği görülmektedir [19]. Bu nedenle kısa süreli çalışmalarda iyi tolerabiliteyi uzun dönem güvenliliğin kanıtı olarak yorumlamak uygun değildir. İleri yaş, çoklu ilaç kullanımı, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu ve eş zamanlı fitoterapötik ürün kullanımı olan hastalarda veri daha da sınırlıdır.

Sonuç olarak safran, kısa süreli klinik araştırmalarda çoğunlukla iyi tolere edilen bir fitoterapötik ajan görünümündedir; ancak “yan etkisiz doğal antidepresan” şeklinde sunulması bilimsel olarak uygun değildir. Güvenlik değerlendirmesinde preparatın standartlaştırılması, günlük doz, kullanım süresi, gebelik durumu, eş zamanlı ilaçlar ve hasta özellikleri birlikte dikkate alınmalıdır.

4. TARTIŞMA

4.1. Etkinlikten Klinik Uygulanabilirliğe: Eksik Kanıt Basamakları

Mevcut çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde safranin depresyon tedavisinde rutin klinik kullanıma geçebilmesi için birbirini tamamlayan altı temel sorunun yanıtlanması gerektiği görülmektedir: kullanılacak preparatın kimyasal olarak standardize edilmesi, gerçek terapötik doz aralığının belirlenmesi, hangi hasta grubunun en fazla yarar gördüğünün ortaya konması, standart antidepresanlarla formal non-inferiority çalışmalarının yapılması, uzun dönem remisyon ve nüks sonuçlarının değerlendirilmesi ve gebelik/ilaç etkileşimleri dahil uzun dönem güvenlik profilinin daha güvenilir biçimde tanımlanması.



Bu aşamalar tamamlanmadan yalnızca kısa dönem depresyon ölçeklerine dayanarak genel bir tedavi önerisine ulaşılması erken olacaktır. Bu çerçevede safranın araştırılmasını değersizleştirmemektedir. Aksine, bugüne kadar elde edilen olumlu sinyallerin daha yüksek kalitede klinik kanıta dönüştürülmesi için hangi araştırmaların gerekli olduğunu göstermektedir.

4.2. Klinik Konumlandırma İçin Önerilen Model

Mevcut kanıtlar ışığında safranın klinik konumunu kanıt düzeyine göre değerlendirmek, safranı yalnızca “etkili” veya “etkisiz” şeklinde ikili bir sınıflandırmaya sokmaktan daha yararlı olabilir.

Tablo 2. Safranin depresyon tedavisindeki klinik konumu

Klinik durum	Mevcut kanıtın yorumu	Safranin olası konumu
Hafif ve orta şiddette depresif belirtiler	Plaseboya karşı olumlu etkinlik sinyali mevcut	Araştırılabilir fitoterapötik seçenektir.
Majör depresyonda antidepresan monoterapisine alternatif	Küçük karşılaştırmalı çalışmalar mevcut; formal eşdeğerlik kanıtı yetersiz	Standart tedavinin kanıtlanmış alternatifi değildir
Antidepresana kısmi yanıt	Bazı olumlu ek tedavide çalışmalar mevcut	Gelecekte en güçlü araştırma alanlarından biri olmaya adaydır
Ağır/psikotik depresyon veya yüksek intihar riski	Yeterli kanıt yok	Standart tedavi yerine kullanılmamalıdır
Uzun dönem nüks önleme	Yeterli veri yok	Klinik rolü belirsizdir

Bu yaklaşım safranı tek bir sonuç etiketiyle değerlendirmek yerine, farklı klinik senaryolarda mevcut kanıtın gücüne göre konumlandırmayı mümkün kılmaktadır.

Bu noktada mevcut kanıtların “çok sayıda olumlu çalışma” bulunması üzerinden değil, çalışmaların ne ölçüde aynı biyolojik ürünü, aynı doz maruziyetini ve aynı klinik sonucu değerlendirdiği üzerinden okunması gerekir. Stigma-petal ayrımı, ekstre yöntemleri, krosin/safranal içeriğinin çoğu erken

çalışmada nicel olarak tanımlanmaması, 4–8 haftalık kısa takipler ve küçük örneklemeler, etkinlik sinyalinin tekrarlanabilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle meta-analitik olarak elde edilen ortalama etki büyüklükleri klinik açıdan anlamlı olsa bile, hangi preparatın hangi hasta grubunda aynı sonucu vereceği sorusu henüz tam olarak yanıtlanmış değildir.

4.3. Gelecek Çalışmalar Nasıl Tasarlanmalı?

Safranin depresyon tedavisindeki gerçek yerini belirlemek için yapılacak yeni çalışmaların geçmiş

araştırmaları yalnızca daha büyük hasta sayılarıyla tekrar etmesi yeterli değildir.

Gelecek çalışmaların kimyasal içeriği net olarak tanımlanmış ve standardize edilmiş preparatlar kullanması; yeterli istatistiksel güce sahip olması; farklı ülkelerden ve merkezlerden hasta içermesi; en azından orta-uzun dönem takip sağlaması ve hem hasta tarafından bildirilen hem klinisyen tarafından değerlendirilen sonuçları birlikte ölçmesi gerekmektedir.

Özellikle standart antidepresanlarla yapılan karşılaştırmalar formal non-inferiority tasarımında planlanmalıdır. Böylece yalnızca iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı değil, safranin önceden tanımlanmış klinik sınırlar içerisinde standart tedaviden daha kötü olmadığı istatistiksel olarak sınanabilir.

Araştırmaların yalnızca ölçek puanlarına değil; remisyon, tedaviye yanıt, nüks, işlevsellik, yaşam kalitesi, tedaviyi bırakma oranı ve uzun dönem advers olaylara odaklanması da gereklidir.

5. SONUÇ

Safranin depresyon üzerindeki etkisine ilişkin bilimsel literatür artık başlangıç aşamasında değildir. Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analiz, özellikle hafif ve orta düzey depresif belirtilerde anlamlı bir etkinlik sinyalinin bulunduğunu göstermektedir.

Ancak safran araştırmalarında önemli bir paradoks ortaya çıkmaktadır: olumlu çalışma sayısı artmasına rağmen safranin klinik tedavi algoritmasındaki yeri hâlâ netleşmemiştir. Bunun temel nedeni etkinlik sinyalinin bulunmaması değil, bu sinyalin klinik uygulanabilirliğe dönüşmesini sağlayacak kanıtların henüz tamamlanmamış olmasıdır.

Öz-bildirim ve klinisyen değerlendirmeleri arasındaki farklılıklar, yüksek çalışmalar arası heterojenite, preparat standartlaştırılmasındaki eksiklikler, kullanılan bitki bölümünün değişmesi, küçük örneklemeler, kısa takip süreleri ve antidepresan karşılaştırmalarında formal non-inferiority tasarımlarının bulunmaması mevcut kanıtların en önemli sınırlılıklarıdır. Buna gebelik, ilaç etkileşimleri

ve uzun dönem kullanıma ilişkin güvenlik verilerinin sınırlılığı da eklenmelidir.

Bu nedenle safranı bugün için “antidepresanların doğal eşdeğeri” olarak tanımlamak bilimsel kanıtların ötesine geçmektedir. Buna karşılık safranı yalnızca geleneksel veya kanıtsız bir bitkisel ürün olarak değerlendirmek de mevcut klinik literatürü göz ardı etmek anlamına gelir.

Mevcut kanıtlar iki uç yaklaşımın arasında bir konuma işaret etmektedir: Safran, özellikle hafif ve orta depresif belirtilerde ve olası tamamlayıcı tedavi kullanımında anlamlı klinik potansiyel taşıyan; ancak standart antidepresanların kanıtlanmış alternatifi olarak kabul edilmeden önce daha güçlü klinik doğrulamaya ihtiyaç duyan bir fitoterapötik ajandır.

Gelecekteki temel araştırma sorusu artık “Safran depresyonda etkili olabilir mi?” değil, “Hangi standardize safran preparatı, hangi hastada, hangi dozda, ne kadar süreyle ve standart tedaviye göre hangi klinik konumda kullanılmalıdır?” olmalıdır.

ETİK KURUL

Bu çalışma yayımlanmış araştırmaların değerlendirildiği bir derleme niteliğinde olduğundan etik kurul onayı gerektirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Lopresti, A. L., & Drummond, P. D. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: A systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(6), 517-527. <https://doi.org/10.1002/hup.2434>
2. Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Noorbala, A. A., Amini, H., Fallah-Pour, H., et al. (2005). *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 19(2), 148-151. <https://doi.org/10.1002/ptr.1647>
3. Moshiri, E., Akhondzadeh Basti, A., Noorbala, A. A., Jamshidi, A. H., Abbasi, S. H., et al. (2006). *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 13(9-10), 607-611. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.08.006>
4. Noorbala, A. A., Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., & Jamshidi, A. H. (2005). Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(2), 281-284. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.11.004>
5. Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, A. H., & Khalighi-Cigaroudi, F. (2004). Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>
6. Hausenblas, H. A., Saha, D., Dubyak, P. J., & Anton, S. D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine*, 11(6), 377-383. <https://doi.org/10.3736/jintegrmed2013056>
7. Marx, W., Lane, M., Rocks, T., Ruusunen, A., Loughman, A., et al. (2019). Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 77(8), 557-571. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz023>
8. Dai, L., Chen, L., & Wang, W. (2020). Safety and efficacy of saffron (*Crocus sativus* L.) for treating mild to moderate depression: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 208(4), 269-276. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001118>
9. Mahmoudi, R., Mohammadi-Sartang, M., Servatyari, K., & Rafiepour, N. (2026). Effect of saffron on depression, anxiety and mood disorder: A GRADE assessed systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Nutritional Neuroscience*, 29(7), 816-837. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2025.2602153>
10. Siddiqui, S. A., Redha, A. A., Snoeck, E. R., Singh, S., Simal-Gandara, J., et al. (2022). Anti-depressant properties of crocin molecules in saffron. *Molecules*, 27(7), 2076. <https://doi.org/10.3390/molecules27072076>
11. Khazdair, M. R., Boskabady, M. H., Hosseini, M., Rezaee, R., & Tsatsakis, A. M. (2015). The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 376-391.
12. Ghajar, A., Neishabouri, S. M., Velayati, N., Jahangard, L., Matinnia, N., et al. (2017). *Crocus sativus* L. versus citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: A double-blind, controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 50(4), 152-160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116159>
13. Ahmadpanah, M., Ramezanshams, F., Ghaleiha, A., Akhondzadeh, S., Sadeghi Bahmani, D., et al. (2019). *Crocus sativus* L. (saffron) versus sertraline on symptoms of depression among older people with major depressive disorders: A double-blind, randomized intervention study. *Psychiatry Research*, 282, 112613. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112613>
14. Shafiee, A., Jafarabady, K., Seighali, N., Mohammadi, I., Rajai Firouz Abadi, S., et al. (2025). Effect of saffron versus selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in treatment of depression and anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 83(3), e751-e761. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae076>
15. Ghaderi, A., Asbaghi, O., Reiner, Ž., Kolahdooz, F., Amirani, E., et al. (2020). The effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on mental health parameters and C-reactive protein: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 48, 102250. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102250>
16. Talaei, A., Hassanpour Moghadam, M., Sajadi Tabassi, S. A., & Mohajeri, S. A. (2015). Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 174, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.035>
17. Lopresti, A. L., Smith, S. J., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2019). Efficacy of a standardised saffron extract (affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 33(11), 1415-1427. <https://doi.org/10.1177/0269881119867703>
18. Hosseinzadeh, H., & Nassiri-Asl, M. (2013). Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytotherapy Research*, 27(4), 475-483. <https://doi.org/10.1002/ptr.4784>
19. Hasheminasab, F. S., Hajimonfarednejad, M., Najibi, S. M., & Hashempur, M. H. (2026). Adverse Events of Saffron (*Crocus sativus* L.): Systematic Review of Current Evidence. *Health Science Reports*, 9(5), e72212. <https://doi.org/10.1002/hsr2.72212>

20. Alshdefat, A., Ayed, A., Aqtam, I., Ibitoye, O., Vincent, S., & Al Furqani, A. (2026). Saffron and Pregnancy: Cultural Practices, Beliefs, and Safety Evidence: An Integrative Review. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 31, 2515690X261455162. <https://doi.org/10.1177/2515690X261455162>
21. Modaghegh, M. H., Shahabian, M., Esmaili, H. A., Rajbai, O., & Hosseinzadeh, H. (2008). Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine*, 15(12), 1032-1037. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.003>
22. Bathaei, P., Imenshahidi, M., Vahdati-Mashhadian, N., & Hosseinzadeh, H. (2025). Effects of *Crocus sativus* and its active constituents on cytochrome P450: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(9), 11407-11420. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03525-6>

Lippia citriodora L. (Limon Otu) Bitkisinin Antikanser Potansiyelinin *In Silico* Yöntemlerle Değerlendirilmesi

Evaluation of the Anticancer Potential of *Lippia citriodora* L. (Lemon Verbena) Using *In Silico* Methods

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri dünya genelinde en sık teşhis edilen ve mortalitesi en yüksek kanser türlerinden biridir. Mevcut tedavilerin sağlıklı dokular üzerindeki sitotoksik etkileri, bitkisel kökenli alternatif ajanlara ilgiyi artırmıştır. Bu çalışmada *Lippia citriodora* L. (limon otu) bitkisinin başlıca fitokimyasallarının ilaç adayı olma potansiyeli *tsilico* olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Limon otu bitkisinde yaygın olarak bulunduğu rapor edilen altı bileşiğin (spatulenol, sitral, geraniol, limonen, ar-kurkumen, neral) yapıları PubChem'den alınmış; farmakokinetik, ilaç benzerliği ve toksisite parametreleri SwissADME, ADMETlab 3.0 ve ProTox 3.0 ile tahmin edilmiştir. ADMET profillerine göre seçilen limonen ve sitral, 53BP1 (PDB ID: 8SWJ) ile Kaspaz-3 (PDB ID: 6X8I) proteinlerine karşı SwissDock üzerinden AutoDock Vina ile kenetlenmiş; etkileşimler BIOVIA Discovery Studio Visualizer ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Spatulenol, sitral, geraniol ve neral Lipinski'nin beşli kuralına tam uyum göstermiş; ar-kurkumen logP değeriyle (5.693) kuralı ihlal etmiştir. Limonen kurala uymakla birlikte heteroatom içermemesi nedeniyle aşırı lipofilik bir profil sergilemiştir. En yüksek bağlanma afinitesi limonen-53BP1 kompleksinde (-6.108 kcal/mol) elde edilmiş; bunu limonen-Kaspaz-3 (-5.026), sitral-53BP1 (-4.990) ve sitral-Kaspaz-3 (-4.010 kcal/mol) izlemiştir. Limonenin bağlanması Pi-sigma ve Pi-alkil etkileşimleriyle sağlanırken sitral 53BP1 ile ilave bir hidrojen bağı kurmuştur.

Sonuç: Sitral, geraniol ve neral en uygun ADMET profillerini sergilerken limonen her iki hedefe de en güçlü bağlanmayı göstermiştir. Limonenin hem 53BP1 hem de kaspaz-3 ile

Melih GÜNAY¹

MG: [0000-0003-0336-3010](tel:0000-0003-0336-3010)

Elif Zeynep BENLİ¹

EZB: [0009-0002-1995-9548](tel:0009-0002-1995-9548)

Melike IŞIK¹

MI: [0009-0006-2575-3318](tel:0009-0006-2575-3318)

Abdulkadir Görkem ÇOŞKUN¹

AGÇ: [0009-0008-4006-7839](tel:0009-0008-4006-7839)

¹Istanbul Yeni Yüzyıl University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul, Turkey

Received/Geliş Tarihi:

07/08/2026

Accepted/Kabul Tarihi:

23/09/2026

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Melih Günay

E-posta: melih.gunay@yeniuyuzuil.edu.tr

çift hedefli etkileşimi, bu molekülün deneysel antikanser araştırmaları için aday olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular hesaplamalı öngörüler olup *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Lippia citriodora*, akciğer kanseri, moleküler kenetlenme, ADMET, limonen, 53BP1

ABSTRACT

Objective: Lung cancer is among the most frequently diagnosed and most lethal malignancies worldwide. The cytotoxic effects of current therapies on healthy tissues have increased interest in plant-derived alternatives. This study evaluated the potential of the major phytochemicals of *Lippia citriodora* L. (lemon verbena) *in silico*.

Materials and Methods: The structures of six compounds reported to be the highest proportions in the *L. citriodora* (spathulenol, citral, geraniol, limonene, ar-curcumene, neral) were retrieved from PubChem; pharmacokinetic, drug-likeness and toxicity parameters were predicted with SwissADME, ADMETlab 3.0 and ProTox 3.0. Limonene and citral, selected from the ADMET profiles, were docked against 53BP1 (PDB ID: 8SWJ) and Caspase-3 (PDB ID: 6X8I) with AutoDock Vina via SwissDock; interactions were analysed with BIOVIA Discovery Studio Visualizer.

Results: Spathulenol, citral, geraniol and neral fully complied with Lipinski's Rule of Five, whereas ar-curcumene violated it with a logP of 5.693. Limonene complied but displayed an excessively lipophilic profile owing to its lack of heteroatoms. The highest binding affinity was obtained for limonene–53BP1 (–6.108 kcal/mol), followed by limonene–Caspase-3 (–5.026), citral–53BP1 (–4.990) and citral–Caspase-3 (–4.010 kcal/mol). Limonene bound through Pi-sigma and Pi-alkyl interactions, whereas citral formed an additional hydrogen bond with 53BP1.

Conclusion: Citral, geraniol and neral showed the most favourable ADMET profiles, while limonene bound most strongly to both targets. Limonene's dual-target interaction with both 53BP1 and caspase-3 suggests that this molecule could be a candidate for conventional anticancer research. The findings are computational predictions and require validation by *in vitro* and *in vivo* studies.

Keywords: *Lippia citriodora*, lung cancer, molecular docking, ADMET, limonene, 53BP1

1. GİRİŞ

Kanser, bir doku veya organdaki hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan ve metastaz potansiyeli taşıyan bir hastalıktır. İki yüzden fazla kanser türü bulunmakla birlikte, kanserler genellikle geliştikleri dokuya göre adlandırılmaktadır [1]. Dünyada en sık görülen ve en ölümcül kanserlerden biri de akciğer kanseridir. Akciğer kanseri çoğunlukla belirti vermeden ilerlediğinden, vakalara hastalığın ileri evrelerinde tanı konulmaktadır. Bu kanser türünün gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı gibi etkenlerin etkileşimi söz konusudur [2]. Tedavi yaklaşımları; kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi, hormonoterapi ve cerrahi tedavi başta olmak üzere evreye ve histopatolojiye göre farklılık göstermektedir. Bu yaklaşımların sağladığı klinik faydaların yanı sıra kanserli hücrelerle birlikte sağlıklı hücrelerin de zarar görmesine yol açan yan etkilerinin bulunması, araştırmacıları farklı tedavi arayışlarına yöneltmiştir [3]. Söz konusu sitotoksik etkilerin en aza indirilmesi amacıyla son yıllarda fitoterapötik yöntemler yoğun biçimde araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarda zencefil, zerdeçal ve rezene gibi bitki ekstraktlarının kanser tedavisinde kullanılan ilaçların sitotoksik etkilerini azalttığı, kemoterapötik etkinliklerini ise artırdığı gösterilmiştir [4].

Küresel Kanser Gözlemevi'nin (GLOBOCAN) 2024 verilerine göre akciğer kanseri, yaklaşık 2.6 milyon yeni vaka (%12.8) ile en sık teşhis edilen kanser türü olmuş; ikinci sırada %11.8'lik insidans oranıyla meme kanseri yer almıştır [5]. Akciğer kanserinin sık görülmesi ve mortalite oranının yüksek olması, bu hastalığı dünya üzerinde en çok araştırılan kanser türlerinden biri hâline getirmiştir. Akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki grupta incelenmektedir [6]. KHDAK ise adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır [7]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) GLOBOCAN serisine göre akciğer kanseri vakalarının %80-85'i KHDAK olup, bu vakaların yaklaşık %85'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde görüldüğü bilinmektedir [6].

Kanser hücrelerinin sağkalımı, kromozom bütünlüğünü koruyan DNA hasarı onarım (DDR)

mekanizmalarına olan bağımlılıklarıyla mümkün olmaktadır; bu nedenle DNA hasarı onarım yolları son yıllarda kanser tedavisinde umut verici hedefler hâline gelmiştir [8]. 53BP1 (TP53-binding protein 1), adını p53 ile etkileşen bir protein olarak tanımlanmasından alan, çift sarmalı kırık (DSB) onarımında görev alan kritik bir düzenleyicidir. 53BP1'in tandem Tudor domain'leri, hasar bölgesi kromatinindeki dimetil lizin kalıntılarını (özellikle H4K20me2) tanıyarak proteinin kırık bölgesine çekimini sağlar; bu çekim, hasarlı DNA uçlarının aşınmasını (resection) engelleyerek hatalı eşlenmemiş son uç birleşimi (NHEJ) onarımını destekler [8,9]. *BRCAl* fonksiyonunu yitirmiş tümörlerde 53BP1'in baskılanması, homolog rekombinasyon kapasitesini geri kazandırarak PARP inhibitörleriyle sentetik ölümlülük yaratmakta; 53BP1 kaybının PARP inhibitörü direncini tersine çevirdiği de gösterilmiştir [10,11]. Ayrıca Tudor domain'inin küçük molekül ligandlarıyla hedeflenebilmesi, bu proteinin ilaçlanabilirliğine ilişkin kanıt sunmaktadır [11]. Bu nedenle 53BP1 hem DNA onarım sürecini hem de radyoterapi/kemoterapi ve PARP inhibitörü duyarlılığını modüle eden meşru bir antikanser hedef olarak öne çıkmaktadır. Hedefin ikinci ayağını oluşturan Kaspaz-3 ise hem içsel (mitokondriyal) hem dışsal (ölüm reseptörü) apoptoz yollarında ortak olarak aktive olan yürütücü kaspazlardan en önemlisidir; aktive Kaspaz-3, PARP dahil çok sayıda substratı parçalayarak apoptozun geri döndürülemez son evresini yürütür [12, 13]. Kaspaz-3'ün katalitik bölgesini oluşturan Cys163-His121 katalitik çifti ile substrat bağlanma bölgesindeki Arg341 gibi kritik kalıntılar, bu sürecin işleyişi açısından belirleyicidir [13,14]. Bir doğal bileşiğin hem 53BP1 aracılı DNA onarımını hem de Kaspaz-3 aracılı apoptozu modüle edebilmesi, onarım hasar birikimi ile hücre ölümü yürütülmesini aynı anda hedefleyen çift yönlü bir antikanser strateji açısından çekicidir.

Sekonder metabolitler, bitkilerde bulunan biyolojik açıdan aktif doğal bileşiklerdir ve başta eczacılık olmak üzere tıbbi ve biyolojik bilimlerin pek çok alanında kullanılmaktadır [15]. Bu metabolitlerin antioksidan, antibakteriyel, antienflamatuvar, antifungal ve antiviral özelliklerine yönelik literatürde çok sayıda araştırma yürütülmektedir [16, 17]. Yürütülen çalışmalarda bazı bitki ekstraktlarının antikanser özellik taşıdığı; özellikle pro-apoptotik etki, antiproliferatif özellik ve

hücre döngüsünün uzamasını indüklemeye gibi etkilere sahip olduğu görülmüştür [18,19]. Daha önce yapılan bir çalışmada, Güney Amerika ve Afrika kökenli tıbbi bitki bileşiklerinin antikanser ilaç geliştirmede alternatif kaynak olabileceği potansiyeli ortaya konmuştur [20].

Verbenaceae familyasına ait *Lippia citriodora* L. (limon otu), Güney Amerika kökenli olup 17. yüzyılda İspanyol ve Portekizli denizciler tarafından Avrupa'ya getirilmiş, çiçekli çalı formunda bir bitkidir. Türkiye'de doğal olarak bulunmamakla birlikte son yirmi beş yıldır Akdeniz ve Ege'deki bazı kıyı bölgelerinde kültür bitkisi olarak yetiştirilmektedir. Ülkemizde üretimi zamanla artmasına karşın iç talebin bir bölümü hâlen Mısır ve İran gibi ülkelerden ithalat yoluyla karşılanmaktadır [21]. Boyu 1.5–3 m arasında değişen bitki, yapraklarında bulunan uçucu yağ nedeniyle yoğun bir limon kokusuna sahiptir ve genellikle bu kokulu yaprakları için yetiştirilmektedir [18]. Geleneksel tıpta anksiyete, uykusuzluk, diyabet, mide ağrısı, bağırsak iltihabı, astım, spazm, ateş ve soğuk algınlığı gibi durumların giderilmesinde kullanılmaktadır [22-24]. *L. citriodora*'nın antiproliferatif, antimikrobiyal ve antiviral özelliklere sahip olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kanser tedavisinde onaylanmış doğrudan bir kullanımı bulunmamakla birlikte, fenolik bileşikler ve terpenoidler açısından oldukça zengin olan bu bitki, içerdiği fitokimyasallar bakımından önemli bir potansiyel taşımakta ve kanser tedavileri için aday olarak değerlendirilmektedir [25].

Uçucu yağın kimyasal profili GC-MS analizleriyle ayrıntılı olarak belgelenmiş olan bu bitkide başlıca bileşenler monoterpen ve seskiterpen kökenli bileşiklerdir [19,23,24,26]. Literatürde en yüksek oranlarda bildirilen incelenen bileşikler kimyasal sınıf bakımından; limonen: siklik monoterpen hidrokarbonu; sitral: asiklik monoterpenoid aldehit (geranial/trans ve neral/cis izomerlerinin karışımı); neral: cis-citral (asiklik monoterpenoid aldehit); geraniol: asiklik monoterpenoid alkol; spatulenol: oksijenli seskiterpen ve ar-kurkumen: seskiterpen hidrokarbonu olarak sınıflandırılmaktadır. Söz konusu bileşiklerin antimikrobiyal [19], antioksidan [26] ve antiproliferatif [18,26] aktivitelerinin olduğu önceki çalışmalarda rapor edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, *L. citriodora* uçucu yağında en yüksek oranda bulunan altı fitokimyasal bileşiğin farmakokinetik, ilaç benzerliği ve toksisite profillerini üç bağımsız *in silico* platformda çapraz doğrulamalı olarak belirlemek ve bu profillere göre öne çıkan bileşiklerin DNA hasarı onarımında kritik rol oynayan 53BP1 ve apoprKaspaz-3 proteinleriyle moleküler düzeydeki etkileşimlerini moleküler kenetlenme yöntemiyle ortaya koymaktır. Böylece deneysel çalışmalara temel oluşturabilecek erken aşama bir hesaplamalı öncelik sıralaması elde edilmesi hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Bileşiklerin Seçimi ve Yapısal Verilerin Elde Edilmesi

Çalışmaya, literatürde *L. citriodora* uçucu yağının başlıca bileşenleri olarak bildirilen altı fitokimyasal (spatulenol CID: 92231, sitral CID: 638011, geraniol CID: 637566 limonen CID: 22311, ar-kurkumen CID: 92139 ve neral CID: 643779) dâhil edilmiştir. Bu bileşikler; bitkinin uçucu yağ bileşimini GC-MS ile bildiren önceki çalışmalarda başlıca bileşenler arasında rapor edilenlerden, birden fazla bağımsız yayında tekrarlanan varlıkları dikkate alınarak seçilmiştir. Nitekim Yunanistan [26], Portekiz [23], Fransa [24] ve Meksika [19] kökenli örneklerde neral, geranial, geraniol, limonen ve spatulenol uçucu yağın baskın bileşenleri olarak belirlenmiş; ar-kurkumen de önemli oranlarda saptanmıştır. Seçim kriteri olarak, bir bileşiğin en az iki bağımsız GC-MS yayınında uçucu yağın başlıca bileşenleri arasında bildirilmiş olması esas alınmıştır. Bileşiklere ait iki ve üç boyutlu konformerler ile kanonik SMILES gösterimleri PubChem veri tabanından temin edilmiştir [27].

2.2. In Silico ADMET Analizi

Seçilen bileşiklerin biyoyararlanım ve ilaç benzerliği özellikleri ADME-Tox (absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon ve toksisite) çerçevesinde değerlendirilmiştir. Tek platforma dayalı tahminlerde doğal bileşik iskeletleri için bildirilen sapmaların sınırlandırılması amacıyla üç bağımsız çevrimiçi sunucudan yararlanılmış ve elde edilen çıktılar üç nokta bazında karşılaştırılmıştır.

2.2.1. SwissADME

Fizikokimyasal tanımlayıcıların hesaplanması, ilaç benzerliği filtrelerinin uygulanması ve medisinale kimya parametrelerinin tahmini SwissADME sunucusu üzerinden yürütülmüştür [28]. Bu platformdan Lipinski'nin beşli kuralına uygunluk [29], logP ve logS değerleri, gastrointestinal (GI) emilim sınıfı, kan-beyin bariyeri (KBB) geçirgenliği ve sentetik erişilebilirlik skoru kaydedilmiştir.

2.2.2. ADMETlab 3.0

Nicel uç nokta çıktılarının elde edilmesi amacıyla ADMETlab 3.0 platformundan yararlanılmıştır [30]. Bu platform üzerinden absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon ve toksisite parametreleri ile sitokrom P450 (CYP450) izoformlarına yönelik inhibisyon olasılıkları tahmin edilmiştir.

2.2.3. ProTox 3.0

Toksiste profillemesi ProTox 3.0 platformunda gerçekleştirilmiştir [31]. Bu aşamada bileşiklere ait LD50 değerleri, akut toksisite sınıfları ile hepatotoksiste, nörotoksiste ve karsinojenite uç noktalarına ilişkin sınıflandırmalar elde edilmiştir.

2.3. Moleküler Kenetlenme (Docking) Analizi**2.3.1. Hedef proteinlerin seçimi ve yapısal hazırlığı**

Reseptör olarak, DNA hasarı onarımında görev aldığı bilinen 53BP1 proteininin tandem Tudor domain'ini içeren 8SWJ yapısıPi- ile apoptoz yollarında görev alan Kaspaz-3 (PDB ID: 6X8I) proteinleri tercih edilmiştir. 8SWJ yapısı, 53BP1 Tudor domain'inin H4K20me2 tanıma bölgesini oluşturan aromatik kafes (Trp1495, Tyr1502, Phe1519, Tyr1523) ve bu bölgeyle kompleks hâlinde kristallendirilmiş küçük molekül ligand (UNC8531) ile çözümlenmiş durumdadır [9,32,33]; hedef seçiminde bu metil-lizin bağlanma bölgesinin doğrudan ilaçlanabilir olması belirleyici olmuştur. Söz konusu protein yapıları RCSB Protein Data Bank (PDB) veri tabanından indirilmiştir [32]. Yapıların simülasyona hazırlanmasında UCSF Chimera yazılımı kullanılmıştır [34]. Hazırlık aşamasında, hesaplamayı etkileyebilecek su molekülleri, iyonlar ve ko-kristal ligandlar yapıdan uzaklaştırılmış; ardından moleküller arası etkileşimlerin hesaplanabilmesi için polar hidrojen atomları eklenerek uygun elektrostatik yük dağılımı sağlanmıştır.

2.3.2. Ligand seçimi ve geometrik optimizasyon

Ligand olarak, ADMET çıktıları bakımından spektrumun iki ucunu temsil eden limonen (PubChem CID: 22311) ve sitral (PubChem CID: 638011) belirlenmiştir. Moleküllerin üç boyutlu yapıları PubChem veri tabanından indirilmiş, dosya formatı dönüşümü Open Babel ile gerçekleştirilmiş [35] ve yapılar Avogadro yazılımında geometrik olarak optimize edilerek stabilize edilmiştir [36]. Bu işlemle, ligandların protein cebine bağlanma sırasında sergileyeceği yönelimin daha isabetli biçimde öngörülmesi amaçlanmıştır.

2.3.3. Kenetlenme simülasyonu

Bağlanma afinitelerinin hesaplanmasında, SwissDock sunucusu [38] üzerinden çalıştırılan AutoDock Vina algoritması kullanılmıştır [39]. Simülasyonlar, UniProt veri tabanı taraması sonucunda belirlenen aktif bölgeleri kapsayacak biçimde tanımlanan grid box koordinatları ile yürütülmüştür [40]; merkez koordinatları 53BP1 için metil-lizin bağlanma bölgesini kapsayacak biçimde 25.0/1.5/32.0, Kaspaz-3 için katalitik Cys163-His121 çiftini ve substrat bağlanma bölgesindeki Arg341 kalıntısını içerecek biçimde -1.0/14.0/-28.0 olarak ayarlanmıştır [9,13,14].

2.3.4. Etkileşim analizi ve görselleştirme

Simülasyonlardan elde edilen veriler ve atomik düzeydeki bağ profilleri BIOVIA Discovery Studio Visualizer programında incelenmiştir [41]. Kompleksler arasında kurulan etkileşim tipleri iki boyutlu diyagramlar üzerinden sınıflandırılmış; ligandların spesifik amino asit kalıntıları (rezidü) ile kurduğu temas noktaları ve bu temaslara ait mesafeler kaydedilmiştir.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma tümüyle hesaplamalı (*in silico*) bir tasarıma dayandığından deneysel grup oluşturulmamış ve gruplar arası karşılaştırmaya dayalı bir p değeri hesaplanmamıştır; bu nedenle tanımlayıcı istatistik ölçülerinin ötesine geçen çıkarımsal bir istatistiksel yöntem uygulanmamıştır. Raporlanan değerler, ilgili platformların deterministik hesaplamalarından veya makine öğrenmesi tabanlı olasılık çıktılarından elde edilmiştir. Öngörülerin güvenilirliği, her bileşiğin üç bağımsız platformda değerlendirilmesi ve platformlar arasındaki uyum ile uyumsuzlukların ayrı ayrı

raporlanması yoluyla ele alınmıştır. Toksisite olasılık skorlarında sınıflandırma ölçütü olarak çalışılan programların önerdiği 0.5 eşik değeri esas alınmıştır.

3. BULGULAR

3.1. ADMET Bulguları

3.1.1. Fizikokimyasal özellikler ve ilaç benzerliği

İncelenen altı bileşiğe ait fizikokimyasal tanımlayıcılar ve ilaç benzerliği değerlendirmesi Tablo 1'de sunulmuştur. Moleküler ağırlıklar 136.13 g/mol (limonen) ile 220.35 g/mol (spatulenol) arasında hesaplanmış; tüm bileşiklerde Lipinski'nin beşli kuralında tanımlanan 500 Da sınırının altında kaldığı görülmüştür. Topolojik polar yüzey alanı (TPSA) değerleri 0 Å² (limonen ve ar-kurkumen)

ile 20.23 Å² (spatulenol ve geraniol) aralığında bulunmuştur. TPSA, hidrojen bağı donör ve akseptör sayıları ile döndürülebilir bağ sayıları bakımından iki platform arasında farklılık saptanmamıştır.

logP değerleri bakımından bileşikler arasında belirgin bir dağılım gözlenmiştir. Neral için 2.76–3.247, sitral için 3.03–3.284, geraniol için 3.428–3.56 ve spatulenol için 3.39–3.696 aralıkları kaydedilmiştir. Limonen için 3.53–4.541, ar-kurkumen için ise 5.20–5.693 değerleri elde edilmiş; ar-kurkumende logP < 5 ölçütünün aşıldığı ve tek kural ihlalinin bu parametreden kaynaklandığı belirlenmiştir. Sentetik erişilebilirlik skorları 2.31 ile 4.00 arasında değişmiştir. Yapısında heteroatom bulunmayan limonen ve ar-kurkumen, SwissADME tarafından düşük GI emilim sınıfına yerleştirilmiştir.

Tablo 1. Bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri ve ilaç benzerliği

Bileşik	MA (g/mol)	logP	TPSA (Å ²)	HBD	HBA	DB	SE	Lipinski
Spatulenol	220.18 / 220.35	3.696 / 3.39	20.23	1	1	0	4.00 / 3.78	Uygun
Sitral	152.12 / 152.23	3.284 / 3.03	17.07	0	1	4	2.00 / 2.49	Uygun
Geraniol	154.14 / 154.25	3.428 / 3.56	20.23	1	1	4	2.00 / 2.58	Uygun
Limonen	136.13 / 136.23	4.541 / 3.53	0	0	0	1	Kolay / 3.46	Uygun
Ar-kurkumen	202.17 / 202.34	5.693 / 5.20	0	0	0	4	Kolay / 2.31	1 ihlal
Neral	152.12 / 152.23	3.247 / 2.76	17.07	0	1	4	Kolay / 2.49	Uygun

Değerler ADMETlab 3.0 / SwissADME sırasıyla verilmiştir. MA: moleküler ağırlık; logP: oktanol/su dağılım katsayısı; TPSA: topolojik polar yüzey alanı; HBD: hidrojen bağı donör sayısı; HBA: hidrojen bağı akseptör sayısı; DB: döndürülebilir bağ sayısı; SE: sentetik erişilebilirlik skoru. Lipinski'nin beşli kuralı: MA < 500 Da, logP < 5, HBD < 5, HBA < 10. Ar-kurkumendeki tek ihlal logP değerinden kaynaklanmaktadır. TPSA, HBD, HBA ve DB değerleri her iki platformda özdeş bulunduğu için tek değer olarak verilmiştir.

3.1.2. Farmakokinetik, dağılım ve toksisite parametreleri

Bileşiklere ait emilim, dağılım ve toksisite öngörülleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Spatulenol, sitral, geraniol ve neral için SwissADME tarafından yüksek GI emilimi öngörülmüş; limonen ve ar-kurkumen ise düşük emilim sınıfında değerlendirilmiştir. Ar-kurkumen dışındaki tüm bileşikler için KBB geçirgenliği pozitif olarak bildirilmiştir.

Hepatotoksisite olasılıkları 0.401 (limonen) ile 0.681 (geraniol), nörotoksisite olasılıkları ise 0.432 (spatulenol) ile 0.689 (ar-kurkumen) aralığında hesaplanmıştır. ProTox 3.0 platformunda söz konusu uç noktalar, limonenin nörotoksisitesi dışında inaktif olarak sınıflandırılmıştır. CYP2C9 inhibisyonu bakımından platformlar arasında niteliksel bir uyumsuzluk saptanmıştır: spatulenol, sitral ve geraniol ProTox 3.0 tarafından aktif olarak bildirilirken, aynı



uç nokta için ADMETlab 3.0 tarafından hesaplanan olasılıklar 0.010–0.141 aralığında, yani 0.5 eşik değerinin belirgin biçimde altında kalmıştır.

Tablo 2. Bileşiklerin farmakokinetik ve toksisite parametreleri

Bileşik	Gİ emilim	KBB geçirg.	CYP2C9 inh.	CYP2C9 inh.	Hepatotok.	Nörotok.
Spatulenol	Yüksek	Geçirgen	0.012	Aktif	0.651	0.432
Sitral	Yüksek	Geçirgen	0.141	Aktif	0.478	0.666
Geraniol	Yüksek	Geçirgen	0.010	Aktif	0.681	0.597
Limonen	Düşük	Geçirgen (+++)	—	Aktif	0.401	0.636
Ar-kurkumen	Düşük	Geçirgen değil	—	—	0.642	0.689
Neral	Yüksek	Geçirgen (+)	—	—	0.419	0.600

Gİ emilim ve KBB geçirgenliği SwissADME; dördüncü sütundaki CYP2C9 inhibisyonu, hepatotoksiste ve nörotoksiste olasılık skorları ADMETlab 3.0; beşinci sütundaki CYP2C9 inhibisyon sınıflandırması ProTox 3.0 kaynaklıdır. Olasılık skorlarında 0.5 üzeri değerler artmış risk olarak yorumlanmıştır. Gİ: gastrointestinal; KBB: kan-beyin bariyeri; inh.: inhibisyon; Hepatotok.: hepatotoksiste; Nörotok.: nörotoksiste. ADMETlab 3.0 çıktılarında geçirgenlik derecesi + ile +++ arasında derecelendirilmektedir. ProTox|3.0, nörotoksiste yalnızca limonen için aktif; diğer tüm bileşikler ve uç noktalar için inaktif olarak sınıflandırmıştır. (—) ilgili platformun bu parametre için değer bildirmediğini göstermektedir.

3.2. Moleküler Kenetlenme Bulguları

ADMET çıktıları doğrultusunda seçilen limonen ve sitral moleküllerinin 53BP1 ve Kaspaz-3 proteinleriyle kenetlenmesinden elde edilen bağlanma serbest enerjileri Tablo 3'te, etkileşim tipleri ile

temas kurulan rezidüler Tablo 4'te verilmiştir. Her iki hedef proteinde de limonen için sitrale kıyasla daha negatif ΔG değerleri kaydedilmiştir. İncelenen dört kompleks içinde en düşük bağlanma serbest enerjisi limonen–53BP1 kompleksinde (–6.108 kcal/mol) elde edilmiştir.

Tablo 3. Kenetlenme analizinden elde edilen bağlanma afiniteleri (kcal/mol)

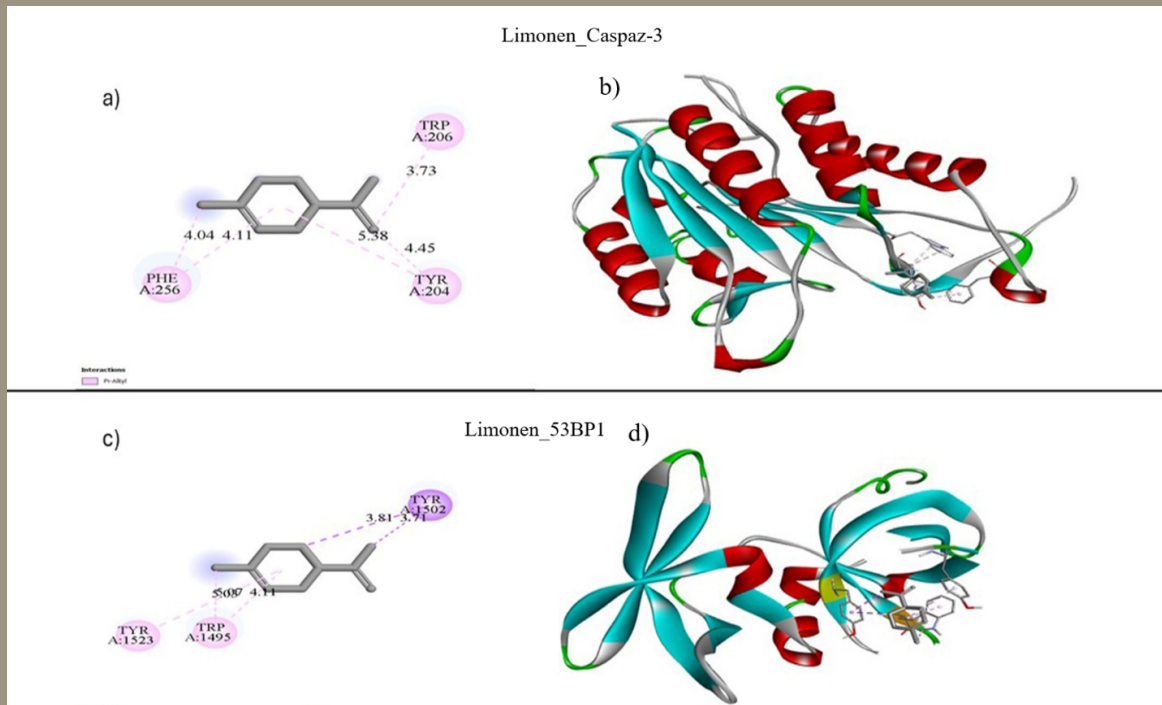
Ligand	53BP1 (PDB ID: 8SWJ)	Kaspaz-3 (PDB ID: 6X8I)
Limonen	–6.108	–5.026
Sitral	–4.990	–4.010

Değerler bağlanma serbest enerjisini (ΔG) göstermektedir; daha negatif değerler daha güçlü bağlanmaya işaret eder. Analizler SwissDock sunucusu üzerinden AutoDock Vina algoritması ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Limonen molekülünün etkileşim profili

Limonenin 53BP1 ve Kaspaz-3 ile oluşturduğu komplekslerde bağlanma serbest enerjileri sırasıyla -6.108 kcal/mol ve -5.026 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. İki boyutlu etkileşim diyagramlarında, 53BP1 kompleksinde tirozin (TYR) ve triptofan (TRP) rezidüleri üzerinden Pi-sigma ve Pi-alkil bağları saptanmıştır. TYR A:1502 ile 3.81 ve 3.71 Å mesafelerde Pi-sigma, TYR A:1523 ile 5.03 Å mesafede Pi-alkil, TRP A:1495 ile 4.11 ve 5.07 Å mesafelerde Pi-alkil bağları kaydedilmiştir. Dikkat çekici biçimde bu üç kalıntı, 53BP1 Tudor domain'inin H4K20me2'yi tanıyan aromatik kafesinin

(Trp1495-Tyr1502-Phe1519-Tyr1523) parçasıdır [9-35]; limonenin bağlanma bölgesinin kafesle büyük ölçüde çakışması, bileşiğin doğal metil-lizin tanınmasına rakip olabileceğine ilişkin bir olasılık sunmaktadır. Kaspaz-3 kompleksinde ise fenilalanin (PHE), triptofan ve tirozin rezidüleri üzerinden Pi-alkil bağları belirlenmiş; PHE A:256 ile 4.04 ve 4.11 Å, TYR A:204 ile 4.45 ve 5.38 Å, TRP A:206 ile 3.73 Å mesafelerde temas tespit edilmiştir (Şekil 1). Kaspaz-3 ile etkileşime giren bu kalıntıların katalitik Cys163-His121 çiftini ve Arg341 kalıntısını içeren substrat bağlanma bölgesinde yer alması, ligand bağlanmasının enzimin aktif bölgesiyle çakıştığını göstermektedir [13,14].



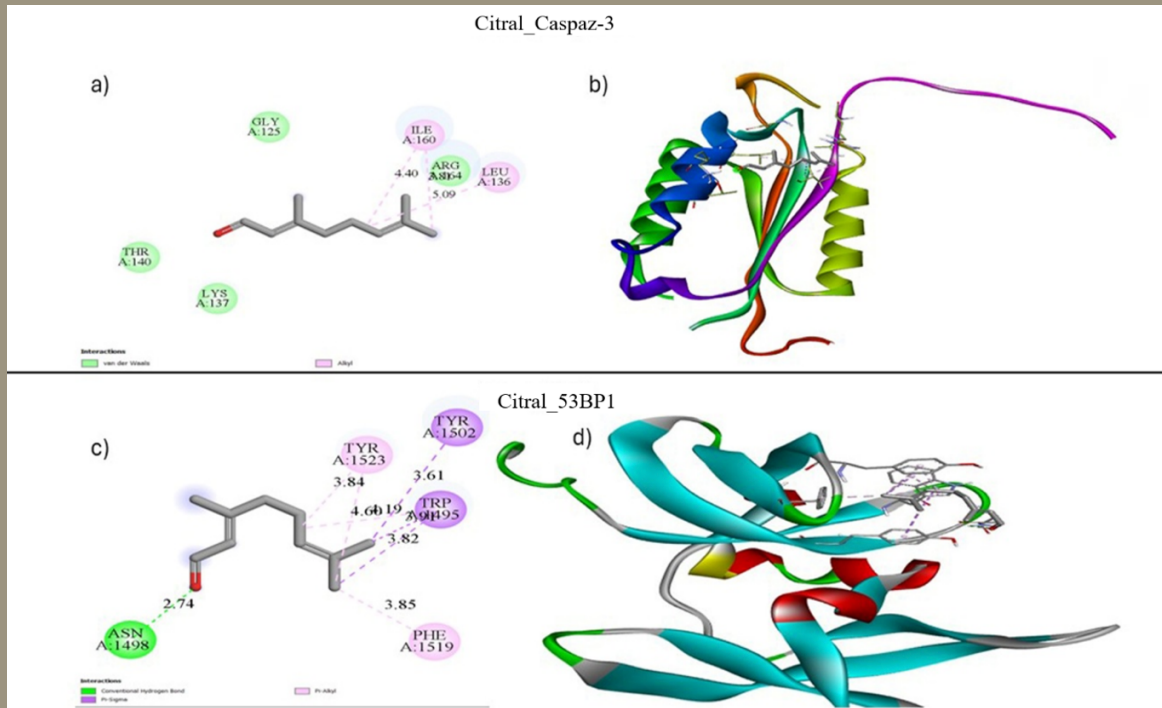
Şekil 1. Limonen molekülünün Kaspaz-3 (a, b) ve 53BP1 (c, d) proteinleriyle kurduğu etkileşimlerin iki boyutlu (a, c) ve üç boyutlu (b, d) gösterimi. İki boyutlu diyagramlarda etkileşime giren amino asit kalıntıları ve temas mesafeleri (Å) belirtilmiştir.

3.2.2. Sitral molekülünün etkileşim profili

Sitralin 53BP1 ve Kaspaz-3 ile oluşturduğu komplekslerde bağlanma serbest enerjileri sırasıyla -4.990 kcal/mol ve -4.010 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. 53BP1 kompleksinde asparajin (ASN), fenilalanin (PHE), triptofan (TRP) ve tirozin (TYR) rezidüleri üzerinden hidrojen bağı, Pi-alkil ve Pi-sigma etkileşimleri belirlenmiştir. ASN A:1498 ile

2.74 Å mesafede konvansiyonel hidrojen bağı, PHE A:1519 ile 3.85 Å mesafede Pi-alkil, TYR A:1523 ile 3.84 ve 4.60 Å mesafelerde Pi-alkil, TYR A:1502 ile 3.81 Å mesafede Pi-sigma ve TRP A:1495 ile 4.19 , 3.82 ve 3.91 Å mesafelerde Pi-sigma bağları kaydedilmiştir. Sitralin temas kurduğu rezidülerin de 53BP1'in metil-lizin aromatik kafesi bölgesiyle büyük ölçüde çakıştığı görülmüştür [35]. Kaspaz-3

kompleksinde izolösın (ILE) ve lösın (LEU) rezidüleri üzerinden alkil ve van der Waals etkileşimleri saptanmış; ILE A:160 ile 4.40 ve 3.81 Å, LEU A:136 ile 5.09 Å mesafelerde alkil bağları belirlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Sitral molekülünün Kaspaz-3 (a, b) ve (c, d) proteinleriyle kurduğu etkileşimlerin iki boyutlu (a, c) ve üç boyutlu (b, d) gösterimi. İki boyutlu diyagramlarda etkileşime giren amino asit kalıntıları ve temas mesafeleri (Å) belirtilmiştir.

Tablo 4. Ligandların hedef proteinlerle kurduğu etkileşimler

Ligand	Protein	Rezidü	Etkileşim tipi	Mesafe (Å)
Limonen	53BP1	TYR A:1502	Pi-sigma	3.81; 3.71
		TYR A:1523	Pi-alkil	5.03
		TRP A:1495	Pi-alkil	4.11; 5.07
		PHE A:256	Pi-alkil	4.04; 4.11
	Kaspaz-3	TYR A:204	Pi-alkil	4.45; 5.38
		TRP A:206	Pi-alkil	3.73
Sitral	53BP1	ASN A:1498	Konvansiyonel hidrojen bağı	2.74
		PHE A:1519	Pi-alkil	3.85
		TYR A:1523	Pi-alkil	3.84; 4.60
		TYR A:1502	Pi-sigma	3.81
	Kaspaz-3	TRP A:1495	Pi-sigma	4.19; 3.82; 3.91
		ILE A:160	Alkil	4.40; 3.81
		LEU A:136	Alkil	5.09

TYR: tirozin; TRP: triptofan; PHE: fenilalanin; ASN: asparajin; ILE: izolösın; LEU: lösın. Birden fazla mesafe verilen satırlarda aynı rezidü ile kurulan farklı temas noktaları noktalı virgülle ayrılmıştır.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada *L. citriodora* bitkisinin başlıca fitokimyasal bileşenlerinin ilaç olabilirlik potansiyeli ADME-Tox kinetiği çerçevesinde bütünsel bir yaklaşımla ele alınmış; öne çıkan iki bileşiğin akciğer kanserinde kritik rol oynayan 53BP1 ve Kaspaz-3 proteinleriyle moleküler etkileşimleri incelenmiştir. *In silico* ADMET değerlendirmesi, yeni terapötik aday moleküllerin klinik öncesi geliştirme basamaklarında elenmesini veya öne çıkarılmasını sağlayan en kritik aşamalardan biridir.

Oral yoldan alınabilecek bir ilacın optimum farmakokinetik davranış sergileyebilmesi için Lipinski'nin beşli kuralına uyum sağlaması beklenir. İncelenen grupta spatulenol, sitral, geraniol ve neral tüm fizikokimyasal parametreleriyle bu kurallara uyum göstermiş; bu durum söz konusu moleküllerin ideal oral ilaç adayı potansiyelini desteklemektedir. Tüm bileşiklerde 21 Å²'nin altında kalan TPSA değerleri, membranlardan pasif difüzyonla emilimin fizikokimyasal düzeyde desteklendiğine işaret etmektedir. Buna karşın limonen, düşük moleküler ağırlığı sayesinde kuralı sağlamakta birlikte yapısında hiç heteroatom bulundurmaması nedeniyle aşırı lipofilik bir sınıra taşınmaktadır; SwissADME tarafından bu iki bileşik için bildirilen düşük Gİ emilim sınıfı, sulu fizyolojik sıvılardaki zayıf çözünürlüğün oral absorpsiyonu kısıtlayabileceğini düşündürmektedir. Ar-kurkumen ise logP değeriyle kuralın 5 sınırını doğrudan aşmakta; bu durum membrandaki lipid fazına aşırı afinite nedeniyle hücre içinde hapsolma ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma eğilimini beraberinde getirerek ilaç olma potansiyelini önemli ölçüde düşürmektedir. Ar-kurkumen dışındaki tüm bileşikler için öngörülen KBB geçirgenliği ise merkezi sinir sistemine (MSS) sızma potansiyeline ve olası nörolojik etkilere işaret etmektedir. Bütünsel değerlendirmede sitral, geraniol ve neral; düşük toksisite riski, iyi oral emilim kapasiteleri ve Lipinski kurallarına uyumları nedeniyle en yüksek ilaç potansiyeline sahip bileşikler olarak öne çıkmıştır. Spatulenol, uygun bir farmakokinetik profil sunmakla birlikte yüksek karaciğer hassasiyeti nedeniyle ikinci derece aday olarak değerlendirilebilir. Limonen, yüksek lipofilikliği ve düşük Gİ emilimi nedeniyle lokal uygulamalarda veya dikkatle sınırlandırılmış dozlarda ele alınmalıdır. Ar-kurkumen ise ilaç olabilirlik potansiyeli en düşük bileşik olarak konumlanmaktadır.

Moleküler kenetlenme sonuçlarına göre limonen, 53BP1'desitrале(-4.990kcal/mol)kıyasladahayüksek bir bağlanma afinitesi (-6.108 kcal/mol) göstermiştir. Dikkat çekici olan, her iki bileşiğin de 53BP1 ile temas kurduğu rezidülerin (Trp1495, Tyr1502, Asn1498, Phe1519, Tyr1523) proteinin metil-lizin aromatik bölgesiyle büyük ölçüde çakışmasıdır [9]. Bu gözlem, ligandların H4K20me2 tanıma cebiyle rekabet edebileceği yönündeki hesaplamalı öngörüyle desteklemektedir. Yazarların bilgisi dahilinde bu çalışma, limonen ve sitralın 53BP1 Tudor domain'ine yönelik ilk *in silico* değerlendirmesidir; bu yönüyle literatüre özgün bir katkı sunmaktadır. Alanın iyi karakterize edilmiş küçük molekül ligandlarından UNC2170'nin [12] fragman benzeri yapısına kıyasla, incelenen terpenoidlerin bağlanma bölgesinde daha geniş bir hidrofobik temas ağı kurması, bu doğal bileşiklerin 53BP1 bağlanma bölgesi açısından taşıdığı ilaçlanabilirlik potansiyeline işaret etmektedir. Öte yandan limonenin literatürde p53 (PDB ID: 1YCR) ile de -4.0 kcal/mol bağlanma enerjisiyle etkileşime girdiğinin bildirilmesi [42], molekülün DNA hasarı yanıtı düzeyinde çoklu hedef potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

İncelenen bileşiklerin antikanser literatürdeki durumu değerlendirildiğinde; limonenin akciğer kanseri başta olmak üzere çok sayıda kanser türünde deneysel olarak en geniş biçimde çalışılan bileşik olduğu görülmektedir. Yu ve arkadaşları [44], d-limonenin A549 ve H1299 akciğer kanseri hücrelerinde proliferasyonu doza ve süreye bağımlı olarak inhibe ettiğini, Bax ekspresyonunu artırıp Bcl-2'yi baskılayarak ve PARP'yi parçalayarak apoptoz indüklediğini, ayrıca otofagiye harekete geçirerek ksenograft modelde tümör büyümesini baskıladığını göstermiştir. Kamran ve arkadaşlarının [45] derlemesinde de D-limonenin çeşitli kanser hücrelerinde Bcl-2'yi aşağı düzenlediği, p53 ile ilişkili apoptotik düzeneği değiştirdiği ve pro-apoptotik Bax ekspresyonunu artırdığı bildirilmektedir. Bu deneysel bulgular, mevcut çalışmadaki limonen-53BP1 ve limonen-Kaspaz-3 kenetlenme sonuçlarıyla bütünlük içindedir: limonenin bu hedeflere moleküler düzeyde bağlanabilmesi, gözlenen antiproliferatif etkilerin olası yapısal temellerinden biri olarak değerlendirilebilir. Sitral ve geraniol de geniş bir kanser hücre panelinde antiproliferatif ve apoptoz indükleyici etkileriyle rapor edilmiştir; sitralın mitokondriyel depolarizasyon,

kaspaz kaskad aktivasyonu ve MAPK yolağı aracılı apoptoz indüklediği, geraniolün ise p53 ve STAT3 modülasyonu da dahil olmak üzere çoklu moleküler hedefleri düzenleyerek çeşitli kanserlerde anti-tümör aktivite sergilediği gösterilmiştir [46]. Buna karşılık neral'in antikanser literatürü görece sınırlı olup çoğunlukla sitral karışımı bağlamında incelenmiştir; spatulenol ve ar-kurkumenin doğrudan antikanser etkileri ise yalnızca az sayıda çalışmada ele alınmıştır. Bu durum, söz konusu bileşiklerin antikanser potansiyeline ilişkin çalışmaların literatürde bir boşluk oluşturduğunu ve mevcut çalışmanın bu eksikliğe özgün bir katkı sunduğunu göstermektedir. Kaspaz-3 ile yapılan analizlerde de limonen (–5.026 kcal/mol), sitralden (–4.010 kcal/mol) daha yüksek afinite göstermiştir. Limonenin Kaspaz-3 ile etkileşime girdiği PHE A:256, TYR A:204 ve TRP A:206 kalıntılarının katalitik bölgeyi çevreleyen substrat bağlanma bölgesinde yer alması [13,14], apoptoz yürütücüsü üzerindeki olası modülatör etkiye biyolojik bir bağlam kazandırmaktadır. Bera ve arkadaşları [43] tarafından yürütülen çalışmada antikanser bileşiklerin Kaspaz-3 üzerinde –6.2 kcal/mol gibi daha güçlü bağlanma enerjileri sergilediği ortaya konmuştur; incelenen terpenoidlerin skorlarının bu değerlerin altında ancak aynı büyüklük mertebesinde olması, bulguların literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Sitral molekülü 53BP1 ile ASN A:1498 üzerinden yönlü bir hidrojen bağı kurmuş; bu tür yönlü etkileşimler, hidrofobik temas ağı daha dar olsa bile bağlanma özgüllüğü açısından avantaj sağlayabilmektedir.

ADMET ve kenetlenme bulguları birlikte değerlendirildiğinde, en yüksek bağlanma afinitesi gösteren limonen, aynı zamanda Gİ emilimi en düşük ve lipofilikliği en yüksek bileşiklerden biri olduğu görülmüştür. Buna karşılık en uygun ADMET profillerine sahip sitral, geraniol ve neral daha zayıf bağlanma afiniteleri sergilemektedir. Bu durum, ilaç geliştirmede yalnızca bağlanma afinitesine ya da yalnızca farmakokinetik uygunluğa dayanan bir seçimin yanıltıcı olabileceğini göstermektedir. Öte yandan limonenin 53BP1 (DNA onarımı) ve Kaspaz-3 (apoptoz yürütülmesi) düzeyindeki çift hedefli bağlanma profili, onarım hasarının birikmesi ile hücre ölümünün tetiklenmesini aynı anda hedefleyen çekici bir strateji sunmaktadır. Limonenin yüksek KBB geçiş kabiliyeti de göz önüne alındığında,

olası nörofizyolojik etkileşimlerinin ve doza bağlı nörotoksik sınırlarının ileri *in vivo* toksisite testleriyle doğrulanması gerekmektedir. Bileşiğin sistemik biyoyararlanım potansiyelini artırabilmek amacıyla lokal uygulama veya formülasyon stratejilerinin değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Elde edilen tüm veriler *in silico* yöntemlere dayandığından teorik bir hesaplamalı öngörü niteliği taşımaktadır. Moleküler kenetlenme analizleri proteinleri esas olarak rijit yapılar kabul etmekte ve hücre içindeki doğal protein esnekliğini veya fizyolojik ortam koşullarını tam olarak yansıtmayabilmektedir. Bu nedenle bağlanan moleküllerin protein cebindeki yapısal kararlılığının zaman içinde gözlemlenebilmesi amacıyla ilerleyen çalışmalarda moleküler dinamik (MD) simülasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. 53BP1 sonuçlarının yalnızca tandem Tudor domain'ine dayandığı, proteinin tam boy hâlindeki diğer düzenleyici bölgelerinin (ör. UDR motifleri, RNF168 bağımlı fosforilasyon siteleri) bu analiz kapsamında değerlendirilmediği unutulmamalıdır. Benzer biçimde ADMET öngörüler, eğitim veri kümeleri ağırlıklı olarak sentetik küçük moleküllerden oluşan modellere dayandığından, terpenoid iskeletli doğal bileşikler için sistematik sapmalar içerebilir; nitekim CYP2C9 inhibisyonu ve nörotoksisite uç noktalarında platformlararasında gözlenen niteliksel uyumsuzluklar bu sınırlılığın somut bir göstergesidir. Limonen ve sitralın 53BP1 aracılı etkilerinin doğrulanabilmesi amacıyla H4K20me2 rekabetinin *in vitro* ölçülmesi (ör. yüzey plazmon rezonans veya ELISA tabanlı rekabet deneyleri), Kaspaz-3 aktivasyon ölçümleri ile *BRCAl*-dışı kanser hücrelerinde PARP inhibitörü kombinasyon çalışmaları önerilmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada *L. citriodora* L. bitkisinin altı başlıca fitokimyasal bileşeni çapraz platformlu ADMET tahmini ve moleküler kenetlenme yaklaşımlarıyla değerlendirilmiştir. Sitral, geraniol ve neral; Lipinski kurallarına tam uyum, yüksek Gİ emilimi ve kabul edilebilir toksisite profilleriyle en uygun ilaç benzeri özellikleri sergilemiştir. Moleküler kenetlenme analizinde ise limonen, hem 53BP1 (–6.108 kcal/mol) hem de Kaspaz-3 (–5.026 kcal/mol) proteinlerine sitralden daha güçlü bağlanmış ve apoptoz mekanizması üzerinde çift hedefli etki potansiyeli, bu doğal bileşiğin deneysel

antikanser programları için öncü aday olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, neral, spatulenol ve ar-kurkumen için literatürde bulunan antikanser çalışma boşluğunu doldurmaya yönelik olarak gelecekte yürütülecek in vitro ve in vivo çalışmalara temel oluşturmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma tümüyle *in silico* yöntemlerle, kamuya açık veri tabanlarından elde edilen moleküler ve yapısal veriler kullanılarak yürütülmüştür. İnsan veya hayvan denekleri üzerinde herhangi bir deneysel uygulama içermediğinden etik kurul onayı gerektirmemektedir.

TEŞEKKÜR VE DESTEK

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Baudino, T. A. (2015). Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. *Current Drug Discovery Technologies*, 12(1), 3-20.
2. Wang, Z., Xing, Y., Li, B., Li, X., Liu, B., & Wang, Y. (2022). Molecular pathways, resistance mechanisms and targeted interventions in non-small-cell lung cancer. *Molecular Biomedicine*, 3(1), 42.
3. Kelleci, K., Gölebatmaz, E., Ihlamur, M., & Abamor, E. Ş. (2024). *Foeniculum vulgare* ekstraktının Altuzan ilacı kombinasyonu ile A549 akciğer kanseri hücrelerine karşı antikanser etkileri. *Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 39(1), 189-195.
4. Goyal, S., Gupta, N., Chatterjee, S., & Nimesh, S. (2017). Natural plant extracts as potential therapeutic agents for the treatment of cancer. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(2), 96-106.
5. Sung, H., Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Siegel, R. L., ve ark. (2026). Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 76(4), e70090.
6. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ve ark. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
7. Yuan, M., Huang, L. L., Chen, J. H., Wu, J., & Xu, Q. (2019). The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 4, 61.
8. Panier, S., & Boulton, S. J. (2014). Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(1), 7-18.
9. Botuyan, M. V., Lee, J., Ward, I. M., Kim, J. E., Thompson, J. R., Chen, J., & Mer, G. (2006). Structural basis for the methylation state-specific recognition of histone H4-K20 by 53BP1 and Crb2 in DNA repair. *Cell*, 127(7), 1361-1373.
10. Bunting, S. F., Callén, E., Wong, N., Chen, H. T., Polato, F., Gunn, A., Bothmer, A., Feldhahn, N., Fernandez-Capetillo, O., Cao, L., ve ark. (2010). 53BP1 inhibits homologous recombination in Brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell*, 141(2), 243-254.
11. Jaspers, J. E., Kersbergen, A., Boon, U., Sol, W., van Deemter, L., Zander, S. A., Drost, R., Wientjens, E., Ji, J., Aly, A., ve ark. (2013). Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in Brca1-mutated mouse mammary tumors. *Cancer Discovery*, 3(1), 68-81.

12. Perfetti, M. T., Baughman, B. M., Dickson, B. M., Mu, Y., Cui, G., Mader, P., Dong, A., Norris, J. L., Rothbart, S. B., Strahl, B. D., ve ark. (2015). Identification of a fragment-like small molecule ligand for the methyl-lysine binding protein, 53BP1. *ACS Chemical Biology*, 10(4), 1072-1081.
13. Porter, A. G., & Jänicke, R. U. (1999). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 6(2), 99-104.
14. Nicholson, D. W., Ali, A., Thornberry, N. A., Vaillancourt, J. P., Ding, C. K., Gallant, M., Gareau, Y., Griffin, P. R., Labelle, M., Lazebnik, Y. A., ve ark. (1995). Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis. *Nature*, 376(6535), 37-43.
15. Rotonda, J., Nicholson, D. W., Fazil, K. M., Gallant, M., Gareau, Y., Labelle, M., Peterson, E. P., Rasper, D. M., Ruel, R., Vaillancourt, J. P., ve ark. (1996). The three-dimensional structure of apopain/CPP32, a key mediator of apoptosis. *Nature Structural Biology*, 3(7), 619-625.
16. Senthil-Nathan, S. (2020). A review of resistance mechanisms of synthetic insecticides and botanicals, phytochemicals, and essential oils as alternative larvicidal agents against mosquitoes. *Frontiers in Physiology*, 10, 1591.
17. Khan, M. R., & Omoloso, A. D. (2002). Antibacterial, antifungal activities of *Barringtonia asiatica*. *Fitoterapia*, 73(3), 255-260.
18. Owolabi, O. O., James, D. B., Sani, I., Andongma, B. T., Fasanya, O. O., & Kure, B. (2018). Phytochemical analysis, antioxidant and anti-inflammatory potential of *Feretia apodanthera* root bark extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 12.
19. Spyridopoulou, K., Aravidou, T., Lampri, E., Effraimidou, E., Pappa, A., & Chlichlia, K. (2021). Antitumor potential of *Lippia citriodora* essential oil in breast tumor-bearing mice. *Antioxidants*, 10(6), 875.
20. Fitsiou, E., Mitropoulou, G., Spyridopoulou, K., Tiptiri-Kourpeti, A., Vamvakias, M., ve ark. (2016). Phytochemical profile and evaluation of the biological activities of essential oils derived from the Greek aromatic plant species *Ocimum basilicum*, *Mentha spicata*, *Pimpinella anisum* and *Fortunella margarita*. *Molecules*, 21(8), 1069.
21. Betancur-Galvis, L., Saez, J., Granados, H., Salazar, A., & Ossa, J. (1999). Antitumor and antiviral activity of Colombian medicinal plant extracts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94(4), 531-535.
22. Karık, Ü., & Azkan, N. (2010). Farklı dikim aralıklarının limon otu (*Lippia citriodora* L.) bitkisinde herba ve uçucu yağ verimi ile uçucu yağın kalite özelliklerine etkisi. *Bahçe*, 39(1-2), 113-120.
23. Lee, Y. S., Yang, W. K., Kim, H. J., Min, B., Caturla, N., ve ark. (2018). Metaboloid combination of lemon verbena and hibiscus flower extract prevents high-fat diet-induced obesity through AMP-activated protein kinase activation. *Nutrients*, 10(9), 1204.
24. Santos-Gomes, P. C., Fernandes-Ferreira, M., & Vicente, A. M. S. (2005). Composition of the essential oils from flowers and leaves of vervain [*Aloysia triphylla* (L'Herit.) Britton] grown in Portugal. *Journal of Essential Oil Research*, 17(1), 73-78.
25. Carnat, A., Carnat, A. P., Fraisse, D., & Lamaison, J. L. (1999). The aromatic and polyphenolic composition of lemon verbena tea. *Fitoterapia*, 70(1), 44-49.
26. Villegas-Aguilar, M. C., Cádiz-Gurrea, M. L., Fernández-Moreno, P., Fernández-Ochoa, Á., Arráez-Román, D., ve ark. (2025). Select bioavailable metabolites from *Lippia citriodora* and *Olea europaea* extracts exhibit anticancer effects on pancreatic cancer cell lines. *Food & Function*, 16(19), 7749-7760.
27. Fitsiou, E., Mitropoulou, G., Spyridopoulou, K., Tiptiri-Kourpeti, A., Vamvakias, M., Pappa, A., & Chlichlia, K. (2018). Chemical composition and evaluation of the biological activities of the essential oil of *Lippia citriodora*. *Antioxidants*, 7(7), 91.
28. Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., ve ark. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1373-D1380.
29. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717.
30. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3-26.
31. Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., He, Y., ve ark. (2024). ADMETlab 3.0: An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W422-W431.
32. Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W513-W520.
33. Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., ve ark. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235-242.
34. Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., ve ark. (2004). UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.

35. O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(1), 33.
36. Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, 4(1), 17.
37. Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., ve ark. (2024). SwissDock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W324-W332.
38. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461.
39. UniProt Consortium. (2025). UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D609-D617.
40. Dassault Systèmes BIOVIA. (2024). Discovery Studio Visualizer (v24.1.0.23298) [Bilgisayar yazılımı]. Dassault Systèmes.
41. Muthukaliannan, G. K., & Sankar, S. (2023). Combinatorial effect of diclofenac with piperine and D-limonene on inducing apoptosis and cell cycle arrest of breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 13(2), 80-92.
42. Bera, T., Ghosh, M., & Ghosh, S. K. (2025). Elucidating the mycochemistry and anticancer efficacy of F5 fraction of ethanolic extract of *Dalmanella eschscholtzii*. *Scientific Reports*, 15(1), 34953.
43. Yu, X., Lin, H., Wang, Y., Lv, W., Zhang, S., Qian, Y., Deng, X., Feng, N., Yu, H., & Qian, B. (2018). d-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer. *OncoTargets and Therapy*, 11, 1833-1847.
44. Kamran, S., Riaz, S., Javed, M. R., Suleria, H. A. R., Ikram, A., Siddeeq, A., Aslam, Z., & Zin, P. M. (2022). Therapeutic potential of certain terpenoids as anticancer agents: A scoping review. *Cancers*, 14(5), 1100.
45. Srivastava, G., Khan, M. F., Srivastava, A. K., Gupta, S., Dwivedy, A. K., Dar, A. A., ve ark. (2024). Geraniol and citral: Recent developments in their anticancer credentials opening new vistas in complementary cancer therapy. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 79(5-6), 213-226.
46. Wojtunik-Kulesza, K., Oniszczyk, T., & Waksmundzka-Hajnos, M. (2023). Potential effects of geraniol on cancer and inflammation-related diseases: A review of the recent research findings. *Molecules*, 28(9), 3669.

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Safranın Depresyondaki Terapötik Potansiyeli: Klinik Kanıtların Eleştirel Değerlendirilmesi

Therapeutic Potential of Saffron in Depression: A Critical Appraisal of Clinical Evidence

Habib BOSTAN

***Lippia citriodora* L. (Limon Otu) Bitkisinin Antikanser Potansiyelinin *In Silico* Yöntemlerle Değerlendirilmesi**

Evaluation of the Anticancer Potential of *Lippia citriodora* L. (Lemon Verbena) Using *In Silico* Methods

Melih GÜNAY, Elif Zeynep BENLİ, Melike IŞIK, Abdulkadir Görkem ÇOŞKUN