Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences
(*Anadolu Çevre ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi*)
https://doi.org/10.35229/jaes.1951594

JAES
Year: 11, 2026 (1-8)
AÇEH
Yıl: 11, 2026 (1-8)

ARAŞTIRMA MAKALESİ RESEARCH PAPER

Palbociclib Kaynaklı DNA Hasarına Karşı Lavandulil Asetat'ın Koruyucu Potansiyeli: İnsan Lenfositlerinde Komet Testi İle İnceleme [*]

İrem Funda DURAN[1] | Fatma ÜNAL[2] * | Deniz YÜZBAŞIOĞLU[2]
[1]*Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 06500, Ankara, Türkiye*
[2]*Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye*

Geliş Tarihi: *16.05.2026* ***Kabul Tarihi:*** *25.06.2026*

Atıf yapmak için: Duran, İ.F., Ünal, F.,& Yüzbaşıoğlu, D. (2026). Palbociclib Kaynaklı DNA Hasarına Karşı Lavandulil Asetat'ın Koruyucu Potansiyeli: İnsan Lenfositlerinde Komet Testi İle İnceleme. *Anadolu Çev. Hay. Bil. Derg.*, *11*, 1-8. https://doi.org/10.35229/jaes.1951594
How to cite: Duran, İ.F., Ünal, F., & Yüzbaşıoğlu, D. (2026). Protective Potential of Lavandulyl Acetate Against Palbociclib-Induced DNA Damage: A Comet Assay Analysis in Human Lymphocytes. *J. Anatolian Environ. Anim. Sci., 11,* 1-8. https://doi.org/10.35229/jaes.1951594

Öz: Yeni nesil hedefe yönelik kanser tedavi yöntemlerinde kullanılan ilaçlardan olan palbociclib (Pal), sınıfının en iyi oral siklin bağımlı kinaz inhibitörlerindendir (CDKi). Lavanta etken maddelerinden olan lavandulil asetat (LA) ise, monoterpenler grubundan yüksek aromatik özellik gösteren esansiyel (uçucu) bir yağ bileşiğidir. Lavanta uçucu yağı (LUY), antibakteriyel, antigenotoksik ve antikanser gibi etkileri nedeniyle yara iyileşmesinden nörodejeneratif hastalıkların tedavisine kadar geniş bir alanda kullanılmaktadır. Kanser tedavilerinde kanserli hücrelerin ortadan kaldırılması hedeflenmesine rağmen, antikanser ajanlar sağlıklı hücrelerde de istenmeyen toksik ve genotoksik etkilere sebep olabilmektedir. Bu nedenle mevcut çalışmada, LA'nın ilaç kaynaklı DNA hasarına karşı antigenotoksik/kemoproventif/iyileştirici potansiyelinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, 1) Pal'in tek dozunun (20 µM) ve 2) LA'nın en yüksek konsantrasyonunun (LA-Y: 0,015 µL/mL) tek başına sağlıklı insan lenfositlerinde genotoksik olup olmadığını ve 3) Pal kaynaklı genotoksisiteye karşı LA'nın üç farklı konsantrasyonunun (LA-Y: 0,015 µL/mL; LA-O: 0,007 µL/mL; LA-D: 0,003 µL/mL) eşzamanlı uygulamasının antigenotoksik etkileri alkali komet testi ile incelenmiştir. Pal, lenfositlerde anlamlı düzeyde DNA hasarı oluşturmuştur. Diğer yandan, LA-Y çözücü kontrole (DMSO) kıyasla genotoksik etki göstermemiştir. Tam tersine, LA üç farklı konsantrasyonda Pal ile eşzamanlı uygulandığında, iyileştirici etki göstermiştir. En belirgin antigenotoksik etki LA-O grubunda gözlenmiş olup, bu grupta kuyruk yoğunluğunda, kuyruk uzunluğunda ve kuyruk momentinde sırasıyla %114,67, %125,33, %106,93 iyileşme gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma, lavandulil asetatın tek başına hem genotoksik etkisinin hem de antikanser bir ajan Pal'e karşı antigenotoksik etkisinin değerlendirildiği ilk deneysel araştırma olması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Alkali komet testi, antigenotoksisite, genotoksisite, lavandulil asetat, palbociclib, periferal insan lenfositleri.

***Sorumlu yazar:**
Fatma ÜNAL
Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji, Ankara, Türkiye
✉: funal@gazi.edu.tr

Protective Potential of Lavandulyl Acetate Against Palbociclib-Induced DNA Damage: A Comet Assay Analysis in Human Lymphocytes

Abstract: Palbociclib (Pal), is one of the best-in class oral cyclin-dependent kinase inhibitors (CDKi) used in new generation cancer therapy. Lavandulyl acetate (LA), a monoterpene-derived constituent of lavender essential oil (LEO), is known for its antibacterial, antigenotoxic, and anticancer properties. Although anticancers primarily aims to eliminate cancer cells using anticancer agents, healthy cells are also unintentionally affected during treatment. Therefore, this study aimed to investigate the antigenotoxic and protective potential of LA against Pal-induced DNA damage in healthy human lymphocytes. The alkaline Comet Assay was employed to evaluate: (1) the genotoxic effects of a single dose of Pal (20 µM), (2) the genotoxicity of the highest concentration of LA (LA-H: 0.015 µL/mL), and (3) the antigenotoxic effects of three concentrations of LA administered simultaneously with Pal (LA-H: 0.015 µL/mL, LA-M: 0.007 µL/mL, and LA-L: 0.003 µL/mL). The results demonstrated that Pal induced significant DNA damage, whereas LA-H showed no genotoxic effects. In contrast, LA exhibited a protective effect against Pal-induced genotoxicity. Among the tested concentrations, LA-M displayed the highest antigenotoxic activity, providing protection rates of 114.67%, 125.33%, and 106.93% in tail intensity, tail length, and tail moment, respectively. In conclusion, this study is the first to comprehensively evaluate both the intrinsic genotoxic potential of lavandulyl acetate and its antigenotoxic activity against the anticancer drug Pal, highlighting its possible chemoprotective potential.

Keywords: Alkaline comet assay, antigenotoxicity, genotoxicity, lavandulyl acetate, palbociclib, peripheral human lymphocytes.

***Corresponding author's:**
Fatma ÜNAL
Gazi University, Faculty of Science, Department of Biology, Ankara, Türkiye
✉: funal@gazi.edu.tr

[*] *Bu makale, İrem Funda DURAN'nın Doktora tezinden üretilmiştir.* *This manuscript was produced from İrem Funda DURAN's doctoral thesis..*

GİRİŞ

Kanser, köken aldığı dokuda kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize, invazyon ve metastaz yoluyla uzak dokulara yayılabilen heterojen ve ölümcül bir hastalık grubudur (Schwartz, 2024). Kanser tedavisinde multimodal yaklaşımlar uygulanmaktadır. Son yıllarda öne çıkan yeni nesil tedavi stratejilerinden biri olan hedefe yönelik tedaviler, kanser hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunda rol alan spesifik moleküler hedefleri, seçici olarak inhibe etmeyi amaçlamaktadır. Bu tedavi yönteminin önemli bir alt grubunu oluşturan siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (CDK4/6i), hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (Safaroghli-azar vd., 2026).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA)'nin raporuna göre, CDKi olan Palbociclib (Pal) ile ilişkili en sık bildirilen yan etkiler, nötropeni ve pnömonidir. Ayrıca, sağlıklı sıçan ve köpeklerin sperm sayısında belirgin azalmaya neden olduğu, *in vitro* Çin Hamster Over-CHO hücre hattında ve *in vivo* erkek rat kemik iliğinde (≥100 mg/kg/gün-3 hafta) aneujenik etki gösterdiği de bildirilmiştir. Bunun tersine, Pal'in *in vitro* bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde mutajenik olmadığı, *in vitro* insan lenfositlerinde kromozom anormallik (KA) testinde de klastojenik etki göstermediği rapor edilmiştir (FDA, 2015). Ancak antikanser ajanların sadece hızlı bölünen kanser hücrelerini değil, hızlı proliferasyon gösteren sağlıklı hücrelerde de sitotoksik ve genotoksik etkilere yol açabileceği bilinmektedir (Dabak, 2021; Weterings vd., 2025). Bu durum, özellikle HR+/insan epidermal büyüme reseptörü2 (HER2-) meme kanseri tedavisinde kullanılan Pal'in olası genotoksik potansiyelinin de ayrıca değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bitkisel sekonder metabolitler, özellikle monoterpenler, güçlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır (Haban vd., 2023). Lavanta türlerinden (*Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia* ve *Lavandula intermedia*) elde edilen uçucu yağlar, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antioksidan ve antikanser etkileriyle son yıllarda yoğun ilgi görmektedir. Bu etkiler, büyük ölçüde linalool ve linalil asetat gibi ana bileşenlerin sinerjik etkileşimlerine bağlanmaktadır (Haban vd., 2023; Macar vd., 2026). Lavanta uçucu yağlarının (LUY), nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi inflamasyonla ilişkili yolakları baskılayarak proinflamatuar sitokin ekspresyonunu azalttığı, ayrıca güçlü antioksidan ve antigenotoksik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Fahmy vd., 2022; Pandur vd., 2021). Benzer şekilde, *Lavandula stoechas* (LS) özütünün oksidatif stres parametrelerini azaltarak DNA hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Macar vd., 2026). Lavanta ekstraktlarının mikronükleus (MN) ve komet testlerinde DNA hasarını azalttığı ve genetik stabiliteyi desteklediği de gösterilmiştir (Fahmy vd., 2022; Kozics vd., 2017). LUY'un biyolojik etkileri, içeriğindeki bileşenin oranına ve sinerjisine bağlı olarak değişmektedir. Linalil asetat antiinflamatuar etki gösterirken, linalool oksidatif stres yoluyla kanser hücrelerinde apoptozu indükler ve normal hücrelerde antioksidan savunmayı güçlendirerek koruyucu etki sağlar (Acet, 2025; Bar ve Kara, 2024; Pandur vd., 2021). Genel olarak bu bulgular, lavanta türevlerinin güçlü antioksidan, antigenotoksik ve hücre koruyucu potansiyelini desteklemektedir.

Yukarıda verilen bütün avantajlı özelliklerine rağmen, uçucu yağların biyolojik etkilerinin doza ve bileşen kompozisyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterdiği, belirli konsantrasyonlarda ise sitotoksik ve genotoksik etkiler oluşturabileceği de gösterilmiştir. Örneğin, lavanta ve immortelle (ölümsüzlük otu) UY'nın (0,10; 0,20 ve 0,30 µl/mL) bakteri ve mantar suşlarında antifungal ve antimikrobiyal avantaj sağlarken, *Allium cepa* ve sağlıklı insan lenfositlerinde, kromozomal anormallik, apoptotik ve nekrotik hücre artışı ve DNA hasarı oluşturması nedeniyle sitotoksik/genotoksik olduğu bildirilmiştir (Mesic vd., 2021). Bu durum, doğal bileşiklerin biyolojik etkilerinin "doz-bağımsız güvenli" olarak değerlendirilemeyeceğini göstermektedir.

Lavanta kokusunun ana bileşenleri olan linalil asetat ve lavandulil asetat (LA), LUY'un yüksek değerli bileşenleri arasında yer almaktadır (Zhang vd., 2024). Bununla birlikte LA'nın genotoksik potansiyeline ilişkin doğrudan deneysel çalışma bulunmamaktadır. Api vd., (2021), yapısal olarak benzer bileşiklere ait veriler üzerinden yürüttükleri read-across değerlendirmesinde LA'nın genotoksik etki göstermesinin beklenmediğini bildirmiştir. Söz konusu analogların Ames testi ile *Salmonella typhimurium* suşlarında mutajenik, ayrıca mikronükleus ve kromozomal aberasyon testlerinde klastojenik etki göstermediği rapor edilmiştir. Aynı raporda LA için doğrudan deneysel verinin eksik olduğu özellikle vurgulanmıştır (Api vd., 2021). Bu bulgular, LUY'un biyolojik açıdan yararlı etkilerinin yanı sıra bileşime bağlı olarak değişebilen potansiyel riskler de içerebileceğini göstermektedir. Uçucu yağın antikanser, antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri büyük ölçüde bileşen profili ve oranlarına bağlıdır. Bu nedenle hem total uçucu yağın hem de bireysel bileşenlerin güvenlik ve biyolojik etkilerinin ayrıntılı şekilde değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Genotoksisite testleri, kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanların DNA ve kromozomlar üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla kullanılan temel yöntemlerdir ve bu testler için Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Ajansı (OECD) tarafından standardize edilmiş *in vitro* ve *in vivo* kılavuzlar bulunmaktadır (Erikel & Yılmaz, 2022). Bu yöntemlerden biri olan alkali komet (tek hücre jel elektroforezi) testi, DNA zincir kırıkları, alkali-labil bölgeler, oksidatif baz hasarları, DNA çapraz bağları ve DNA adduktları gibi çeşitli genetik hasarların tespitinde kullanılan hassas, hızlı ve düşük maliyetli bir analiz yöntemidir (Moussa vd., 2025; OECD, 2016; Ünal vd., 2022). Ayrıca komet testi, antigenotoksik bileşiklerin DNA hasarını önleme veya onarma potansiyelinin değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Collins vd., 2023). Bu testte DNA hasarı, kuyruk yoğunluğu (KY), kuyruk uzunluğu (KU) ve kuyruk momenti (KM) parametreleri üzerinden nicel olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışmanın temel amacı, yeni nesil hedefe yönelik antikanser ajanlarından CDK4/6 inhibitörü palbociclibin sağlıklı insan lenfositlerinde oluşturduğu DNA hasarına karşı, LUY'un önemli monoterpen bileşenlerinden biri olan lavandulil asetatın olası antigenotoksik/kemopreventif/iyileştirici potansiyelini *in vitro* alkali komet testi ile değerlendirmektir. Bu doğrultuda çalışma, hem palbociclib kaynaklı DNA hasarının sağlıklı hücrelerdeki etkilerini araştırmayı hem de lavandulil asetatın hücresel düzeydeki iyileştirici potansiyelini ilk kez ortaya koymayı amaçlamaktadır.

MATERYAL VE METOT

Konsantrasyonlar: Literatür verileri ve tarafımızdan gerçekleştirilen ön denemeler dikkate alınarak belirlenmiştir. Pal'in IC_{50} değerleri MCF-7, MDA-MB-231 ve HEK-293 hücre hatlarında sırasıyla 25,6±2,4 µM, 39,5±4,2 µM ve 71,7±2,6 µM olarak bildirilmiştir (Dabak, 2021). Mevcut çalışmada, ön denemelerde elde edilen 48 saatlik KA testi, mitotik indeks (Mİ) verileri doğrultusunda, insan lenfositleri için 20 µM Pal konsantrasyonu uygun bulunmuştur. Lavandulil asetat ile ilgili doğrudan bir çalışma bulunmadığından, total LUY'a ait literatür verileri dikkate alınmıştır. *Lavandula stoechas*'ın farklı hücre hatlarındaki IC_{50} değerleri 0,014-0,259 µL/mL arasında değişmektedir (MDA-MB-23: 0,259 µL/mL; MV3: 0,06 µL/mL; AGS: 0,035; HepG2: 0,077 µL/mL; A549: 0,014 µL/mL) (Boukhatem vd., 2020). Buna göre, ön denemelerde elde edilen 48 saatlik KA testi Mİ verileri doğrultusunda lavandulil asetat için 0,015 µL/mL (yüksek: LA-Y), 0,007 µL/mL (orta: LA-O) ve 0,003 µL/mL (düşük: LA-D) konsantrasyonları uygun bulunmuştur.

Test materyali: Palbociclib (6-asetil-8-siklopentil-5-metil-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[2,3-d]pirimi din-7-on), BDLPHARM'dan (BD167187) (Cas No: 571190-30-), lavandulil asetat (5-Metil-2(1-metiletenil)-4 -heksen-1-ol asetat), Extrasynthesis'ten (5406S) (Cas No: 25905-14-0) ticari olarak temin edilmiştir.

Metot:

Alkali komet testi: Periferal kan, son üç ayda herhangi bir ilaç kullanmamış, sigara, alkol ya da başka bir madde bağımlılığı olmayan, 20-28 yaş aralığında, gönüllü 2 kadın donörden temin edilmiştir. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirilmiştir (21.11.2022/85). Bu test Singh ve arkadaşlarının (1988) yönteminde bazı değişikliklerle gerçekleştirilmiştir (Moussa vd., 2025; Singh vd., 1988; Ünal vd., 2022). Gönüllü donörlerden temin edilen kan örneklerinin (100 µL) biocoll ile süspanse edilmesini takiben izole edilen lenfositler Tablo 1'deki deney planına uygun olarak 37 °C'de 1 saat inkübe edilmiştir.

Tablo 1. Palbociclib ve lavandulil asetatın *in vitro* alkali komet testindeki uygulama dozları.
Table 1. Dosage of palbociclib and lavandulyl acetate in the *in vitro* alkaline comet test.

Test maddesi	Konsantrasyon
P.K.	100 µM
N.K.	0
Ç.K.	%0,1
Pal	20 µM
LA-Y	0,015 µL/mL
Pal+LA-D	20 µM+0,003 µL/mL
Pal+LA-O	20 µM+0,007 µL/mL
Pal+LA-Y	20 µM+0,015 µL/mL

N.K.: Negatif Kontrol (Distile su), P.K.: Pozitif Kontrol (H_2O_2), Ç.K.: Çözücü Kontrol (DMSO-Dimetil sülfoksit), Pal: Palbociclib, LA-Y: Lavandulil asetat-Yüksek, LA-O: Lavandulil asetat-Orta, LA-D: Lavandulil asetat-Düşük.
N.K.: Negative control (distilled water), P.K.: Positive control (H_2O_2), Ç.K.: Solvent control (DMSO-Dimethyl sulfoxide), Pal: Palbociclib, LA-H: Lavandulyl acetate–high, LA-M: Lavandulyl acetate–medium, LA-L: Lavandulyl acetate–low.

Düşük erime ısılı agar (LMA) ile karıştırılan lenfositler, yüksek erime ısılı agar (NMA) ile kaplı lamlara yayılmış ve hazırlanan preparatlar buzdolabında bekletilmiştir. Önce lizing çözeltisinde, daha sonra alkali ortamda 20'şer dakika bekletilen preparatlar, 25 V, 300 mA'de 20 dakika elektroforeze tabi tutulmuştur. Nötralizasyon işlemi ve Etidyum bromür (EtBr) ile boyanmayı takiben preparatlar floresan mikroskobunda (Olympus BX51 marka, 546 nm uyarma, 590 nm bariyer filtresi) incelenmiştir (Moussa vd., 2025).

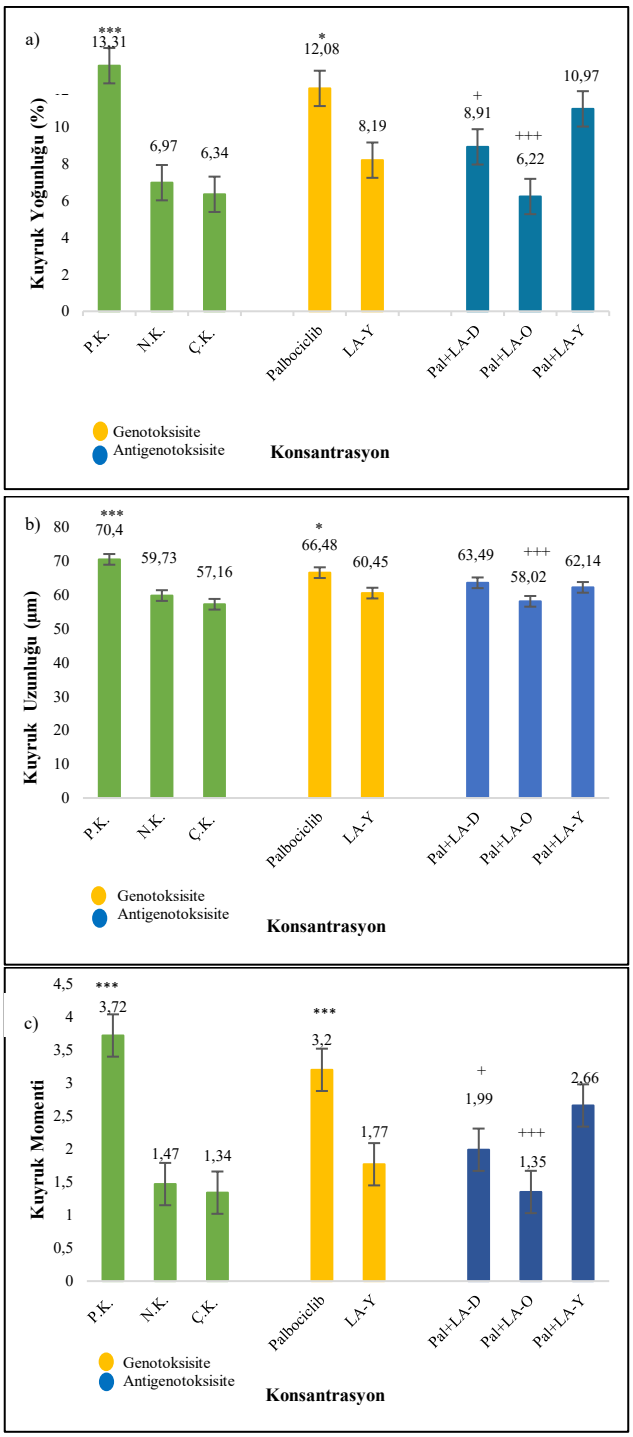
İstatistiksel Analiz: Bu testin değerlendirilmesinde her bir uygulama grubu ve her bir donör için 100 hücre olmak üzere, toplamda 200 hücre "Comet Assay IV", Perceptive Instrument Ltd., UK analiz sistemi ile incelenmiştir. DNA hasarlarının kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri One-Way ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada izole insan lenfositlerinde, CDKi olarak kullanılan palbociclibin 20 µM'lık dozunun ve lavandulil asetatın yüksek dozunun (0,015 µL/mL) tek başına genotoksik etkileri ile, LA'nın üç farklı dozunun (yüksek, orta, düşük) Pal ile birlikte eşzamanlı uygulamalarının olası antigenotoksik etkileri (Pal+LA-Y; Pal+LA-O; Pal+LA-D) komet testi ile incelenmiştir. LA konusunda yayınlanmış raporda, benzer kimyasal formülasyonlara sahip analogların mutajenik ve klastojenik etkili olmaması ve ön denemelerimiz sonucunda LA-Y dozunun Mİ verileri göz önüne alındığında, negatif kontrol ile benzer etki göstermesi nedeniyle, sadece en yüksek konsantrasyonun tek başına genotoksik etkileri incelenmiştir (Api vd., 2021).

Çalışmamızda DNA hasarı komet kuyruk yoğunluğu, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti ile değerlendirilmiş olup, elde edilen veriler Şekil 1'de gösterilmiştir. Pozitif kontrol H_2O_2, insan lenfositlerinde, KY, KU ve KM'de, negatif kontrole kıyasla anlamlı artışlar oluşturmuştur ($p<0,001$). Bu artışların sırasıyla 13,31±1,47, 70,4±1,70 ve 3,72±0,58 olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, Pal, 20 µM'da tek başına, negatif kontrole kıyasla tüm komet parametrelerinde anlamlı artışlara neden olmuştur ($p<0,05$). Bu artışların da sırasıyla 12,08±1,21, 66,48±1,27 ve 3,2±0,46 olduğu gözlenmiştir.

Lavandulil asetatın yüksek konsantrasyonu (0,015 µL/mL) tek başına kullanıldığında, çözücü kontrole kıyasla DNA hasarında anlamlı bir artış oluşturmamıştır. Tam tersine, LA'nın üç farklı konsantrasyonu (0,015 µL/mL, 0,007 µL/mL ve 0,003 µL/mL) Pal ile birlikte 1 saat eşzamanlı uygulandığında, Pal'in tek başına oluşturduğu DNA hasarına karşı, bütün konsantrasyonlarda ve bütün parametrelerde iyileştirme sağlamıştır. KY verilerine göre, özellikle Pal+LA-D ve Pal+LA-O'daki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$). KU'da, sadece Pal+LA-O uygulamasındaki iyileşmenin anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Diğer bir parametre olan KM açısından da, Pal+LA-D ve Pal+LA-O'da DNA hasarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$). LA'nın Pal'e karşı iyileştirme yüzdeleri Tablo 2'de verilmiş olup, en güçlü etkisinin Pal+LA-O uygulamasında gerçekleştiği, bu etkinin KY, KU ve KM açısından sırasıyla %114,67, %125,33 ve %106,93 olduğu belirlenmiştir. Pal+LA-D uygulamasında, KY'da %62,03'lük iyileşme, KU'da %44,29'luk iyileşme ve KM'de %69,94'lük en iyi iyileşme gözlenmiştir. Pal+LA-Y uygulamasında ise iyileşme sırasıyla %21,72, %64,29 ve %31,21 olarak tespit edilmiştir. Bu uygulamalarda komet testi ile belirlenen DNA hasarlarından örnekler Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Palbociclib (µM) ve lavandulil asetatın (µL/mL) tek başına ve eş zamanlı uygulamalarının DNA hasarına etkisi. A) kuyruk yoğunluğu (%) üzerine etkisi, b) kuyruk uzunluğu (µm) üzerine etkisi, c) kuyruk momenti üzerine etkisi.

N.K.: Negatif Kontrol (Distile su), P.K.: Pozitif Kontrol (H_2O_2), Ç.K.: Çözücü Kontrol (DMSO), Pal: Palbociclib, LA-Y: Lavandulil asetat-Yüksek, LA-O: Lavandulil asetat-Orta, LA-D: Lavandulil asetat-Düşük. Negatif kontrole kıyasla *p<0,05 düzeyinde anlamlı, ***p<0,001 düzeyinde anlamlı (One-Way ANOVA) Palbociclibe kıyasla +p<0,05 düzeyinde anlamlı, +++p<0,001 düzeyinde anlamlı (One-Way ANOVA).

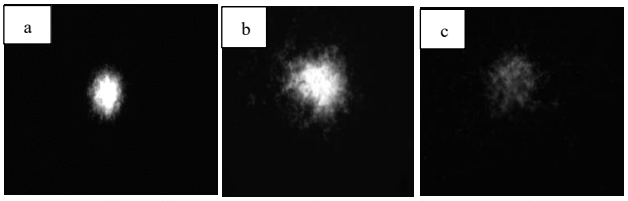
Figure 1. Effects of Palbociclib and lavandulyl acetate, administered alone and in combination, on DNA damage. a) Effects on tail intensity (%), b) Effects on DNA tail length (µm), c) Effects on tail moment.

N.K.: Negative control (distilled water), P.K.: Positive control (H_2O_2), Ç.K.: Solvent control (DMSO), Pal: Palbociclib, LA-H: Lavandulyl acetate–high dose, LA-M: Lavandulyl acetate–medium dose, LA-L: Lavandulyl acetate–low dose. Compared with the negative control: *p<0.05, *p<0.001 (one-way ANOVA). Compared with Palbociclib: +p<0.05, +++p<0.001 (one-way ANOVA).

Tablo 2. Eş zamanlı Pal+LA-Y, Pal+LA-O ve Pal+LA-D uygulamasının kuyruk yoğunluğu, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti üzerine iyileştirme yüzdeleri.
Table 2. The frequency of protection in tail intensity, tail length, and tail moment following co-treatment with Pal+LA-H, Pal+LA-M, and Pal+LA-L.

Test Maddesi	Uygulama		Kuyruk Yoğunluğu	Kuyruk Uzunluğu	Kuyruk Momenti
	Süre (saat)	Konsantrasyon	İyileştirme %	İyileştirme (µM)	İyileştirme
Pal+LA-D	1	Pal+0,003	62,03	44,29	69,94
Pal+LA-O		Pal+0,007	114,67	125,33	106,93
Pal+LA-Y		Pal+0,015	21,72	64,29	31,21

LA-Y: Lavandulil asetat-Yüksek, LA-O: Lavandulil asetat-Orta, LA-D: Lavandulil asetat-Düşük.
LA-H: Lavandulyl acetate–high dose, LA-M: Lavandulyl acetate–medium dose, LA-L: Lavandulyl acetate–low dose.



Şekil 2. Palbociclib, LA-Y, ve Pal+LA-Y, Pal+LA-O, Pal+LA-D'nin sonucunda gözlenen DNA hasarları: a) hasarsız DNA, b) orta hasarlı DNA, c) çok hasarlı DNA. LA-Y: Lavandulil asetat-Yüksek, LA-O: Lavandulil asetat-Orta, LA-D: Lavandulil asetat-Düşük.
Figure 2. DNA damage observed following treatment with Palbociclib, LA-H, and Pal+LA-H, Pal+LA-M, Pal+LA-L: a) undamaged DNA, b) medium damaged DNA, c) highly damaged DNA. LA-H: Lavandulyl acetate–high dose, LA-M: Lavandulyl acetate–medium dose, LA-L: Lavandulyl acetate–low dose.

TARTIŞMAVE SONUÇ

FDA tarafından onaylanmış yeni nesil CDK4/6 inhibitörü Palbociclib'in toksik etkilerine ilişkin literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bu bulguların bir kısmı çalışmamızdaki komet testi verileriyle uyumluyken, bazıları farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. FDA raporunda, klinik öncesi çalışmalarda Pal'in Çin hamster over hücrelerinde ve sıçan kemik iliğinde aneujenik etki gösterdiği; buna karşın Ames testinde mutajenik, insan lenfositlerinde kromozomal aberasyon testinde ise klastojenik etki oluşturmadığı belirtilmiştir (FDA, 2015). Bununla birlikte Wang vd., (2021), Pal'in insan dil skuamöz hücreli karsinom (SAS) ve insan diş eti skuamöz hücreli karsinom (OECM1) hücre hatlarında hücre proliferasyonunu ve metastatik kapasiteyi anlamlı düzeyde baskıladığını bildirmiştir. Komet testi sonuçlarına göre Pal'in 5 ve 10 µM dozları DNA hasarını artırarak hücresel yaşlanma ve apoptozu hızlandırmıştır. Ayrıca *in vivo* Balb/c çıplak fare ksenograft modelinde tümör büyümesini inhibe ettiği, buna karşın sağlıklı insan fibroblast hücrelerinde belirgin toksik etki göstermediği rapor edilmiştir. Araştırmacılar, bu etkinin CDK4/6 inhibisyonuna bağlı olarak c-Myc ve CDC25A ekspresyonunun baskılanması, p21 düzeyinin artması ve DNA onarım mekanizmalarının zayıflamasıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Wang vd., 2021). Çalışmamızda Pal'in insan lenfositlerinde genotoksik etki göstermesi, kullanılan hücre tipi ve uygulanan konsantrasyon farklılıklarıyla ilişkili olabilir. Bununla birlikte, kanser hücrelerinde terapötik avantaj sağlayan bu mekanizmaların hızlı bölünen sağlıklı hücrelerde potansiyel toksik etkilere yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bitki polifenolleri ve terpenleri, uygun dozlarla, güçlü antioksidan özelliklere sahip olup, antigenotoksik etkiler sergileyebilmektedir. Özellikle DNA'yı çeşitli fiziksel ve kimyasal ajanların zararlı etkilerine karşı koruyarak ve hücreleri oksidatif strese karşı savunarak, kanser ve kronik hastalıkların riskini azaltmaya yardımcı olmaktadır (Fahmy vd., 2022; Macar vd., 2026). Bu nedenle bitkisel ürünlerin hem güvenilirliğinin hem de iyileştirici özelliklerinin belirlenmesi insan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Genelde lavanta olarak bilinen Lavandula cinsi, Lamiaceae (Labiatae) familyasının önemli üyelerinden biridir. Ekonomik öneme sahip olan lavanta yağı özellikle parfümeri, kozmetik, ilaç ve gıda tatlandırıcısı olarak birçok sektörde kullanılmakla birlikte antikanser, antioksidan, antibakteriyal, antimikrobiyal etkili olduğu da bildirilmiştir (Haban vd., 2023; Macar vd., 2026; Prashar vd., 2004).

Lavanta yağının genotoksik ve antigenotoksik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar antigenotoksik özelliğini destekler niteliktedir. Bu konuda yapılan bir incelemede, lavanta yağının (*Lavandula angustifolia*) (LO) iki oksidatif ajana (H_2O_2 ve tBHP) karşı DNA koruyucu rolleri araştırılmıştır. Komet testi sonuçlarına göre lavanta yağı ile ön muamele sonucunda HepG2 hücrelerinde oksidan kaynaklı DNA hasarına karşı koruyucu etki belirlenmiştir. *In vivo* çalışmada ise içme suyuna lavanta yağı eklenmiş hayvanlardan izole edilen primer hepatositlerde lavanta yağının DNA koruyucu etkisinin *in vitro* çalışmada HepG2 hücrelerindekine kıyasla daha belirgin olduğu açıklanmıştır. Ayrıca, LO sadece birincil sıçan hepatositlerinde antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini önemli ölçüde artırırken, glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi her iki deneysel sistemde de doza bağlı ve önemli ölçüde artmıştır. Lavanta yağının serbest radikal temizleme aktivitesinin, bu aktivitenin serbest radikallerin temizlenmesini ve DNA onarım sistemini veya DNA sentezini geliştirme yeteneğine sahip polifenolik bileşikler sayesinde gerçekleştirilebileceği vurgulanmıştır. Araştırmacılar uçucu yağın karaciğer hücrelerinde ve dokularında oksidatif hasarın önlenmesinde doğal bir bileşen olarak faydalı olabileceğini ve bu bitkinin antioksidan ve hepatoprotektif potansiyeli olabileceğini, karaciğer hastalıklarının tedavisinde sınırlı terapötik seçeneklere yeni alternatifler sunabileceğini açıklamışlardır (Kozics vd., 2017).

Yapılan bir diğer çalışmada GC/MS analizi kullanılarak *Lavandula officinalis* uçucu yağında (LAEO) bulunan altmış bileşik tanımlanmış olup, yüzdelerine göre en önemli bileşenlerin sırasıyla linalool (%38,59), linalil asetat (%37,04), triasetin (%6,93), d-limonen (%5,22),

ökaliptol (%3,29) ve kâfur (%2,91) olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, Swiss erkek farelerde (*Mus musculus*) LAEO'nun tek başına genotoksik etkisi ve kemoterapi ilacı olan siklofosfamide (25 mg/kg) karşı antigenotoksik potansiyeli değerlendirilmiştir. Bulgular, LAEO'nun en yüksek dozunda (0,8 mL/kg) genotoksik etki göstermediğini, buna karşın tüm dozların (0,4; 0,6 ve 0,8 mL/kg) siklofosfamid (CP) kaynaklı mikronükleus oluşumunu, kromozomal aberasyonları ve DNA hasarını anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca LAEO'nun HepG2 ve A549 hücre hatlarında güçlü antikanser aktivite sergilediği, yüksek antioksidan ve serbest radikal süpürücü kapasitesi sayesinde DNA onarımını desteklediği ve oksidatif stresi baskılayarak CP'nin genotoksik etkilerini hafiflettiği bildirilmiştir (Fahmy vd., 2022).

Allium cepa üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, Prometryn (6000 mg/L) kaynaklı genotoksisiteye karşı *Lavandula stoechas* uçucu yağının (LSE) (200 ve 400 mg/L) koruyucu etkisi araştırılmıştır. Prometryn uygulaması köklenme, ağırlık artışı ve mitotik indekste anlamlı bir azalmaya neden olurken, mikronükleus oluşumu, kromozomal aberasyonlar ve DNA hasarında anlamlı artışlara yol açmıştır. Ayrıca oksidatif stres belirteçleri olan malondialdehit (MDA), katalaz (CAT) ve SOD seviyelerinde yükselme gözlenmiştir. Buna karşın, LSE tek başına genotoksik etki göstermemiştir. Tam tersine, prometryn ile LSE'nin eşzamanlı uygulamaları (Pro+200 ve Pro+400 mg/L) doza bağlı olarak antigenotoksik ve koruyucu etki sergilemiştir. Bu etkinin, reaktif oksijen türlerini temizleme kapasitesi, hücre zarı bütünlüğünü koruması ve DNA onarım mekanizmalarını desteklemesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. LC-MS/MS analizinde LSE'nin fenolik bileşenler (rosmarinik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, protokateşik asit, sesamol, 4-hidroksibenzoik asit, salisilik asit, vanilin, gentisik asit, taksifolin, kuersetin, rutin, naringenin ve siringaldehit) bakımından zengin olduğu belirlenmiş ve güçlü antioksidan kapasitesinin bu bileşiklerden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (Macar vd., 2026). Bu çalışmada, LSE'nin genotoksik etki göstermemesi ve prometryn kaynaklı DNA hasarına karşı antigenotoksik etki göstermesi çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Fas'ın doğusunda yetişen *Ziziphora hispanica*, *Teucrium polium*, *Lavandula dentata* ve *Lavandula stoechas* türlerinden elde edilen uçucu yağların incelendiği bir çalışmada, GC/MS analizine göre ana bileşenlerin ökaliptol (%40,08), tujopsen (%11,25), β-mirsen (%15,82) ve fenkon (%30,69) olduğu belirlenmiştir. Antioksidan aktiviteleri DPPH, FRAP ve β-karoten ağartma testleri ile değerlendirildiğinde, özellikle *L. stoechas* ve *L. dentata* uçucu yağları (0,284-1,71 mg/mL) tüm testlerde güçlü antioksidan kapasite göstermiştir. Bununla birlikte, sıçan lökositlerinde alkali komet testi ile değerlendirildiğinde, tüm uçucu yağlar (2,5; 5 ve 10 µg/mL) türlere ve konsantrasyona bağlı DNA hasarı oluşturmuş ve en düşük genotoksik etki 2,5 µg/mL'de gözlenmiştir. Araştırmacılar, *L. stoechas* UY'nin güçlü antioksidan potansiyeline rağmen düşük düzeyde genotoksik etki gösterebildiğini, bu nedenle "Gözlenen Olumsuz Etki Oluşturmayan Düzey (No Observed Adverse Effect Level-NOAEL)" sınırlarını belirlemek için daha fazla *in vivo* çalışma yapılana kadar, ön uygulamalarda UY seviyelerinin 2,5 µg/mL eşdeğerinin altında tutulması önerilmiştir (Makaoui, 2026). Bizim çalışmamızda gözlediğimiz ve LA'nın lenfositlerde tek başına genotoksik etki göstermemesindeki farklılık, diğer çalışmadaki UY'nin toplam bileşimindeki baskın bileşen (fenkon), bileşenler arası sinerjik etkileşimler veya uygulanan doz farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

LUY'nın sitotoksik ve genotoksik etkilerinin, başlıca bileşenleri ile bu bileşenler arasındaki sinerjik etkileşimlerden kaynaklandığı bildirilmektedir. Bu kapsamda, LUY'nın ana bileşenlerinden linaloolün; hücre canlılığını azaltması, hücre döngüsünü baskılaması ve kaspaz-3, -8 ve -9 aktivasyonunu artırmasının yanı sıra Bax/Bcl-2, NF-κB ve MAPK gibi apoptozisle ilişkili yolakları düzenleyerek güçlü antiproliferatif ve apoptotik etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Bununla birlikte ise TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin yanı sıra süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerini baskıladığı; ayrıca süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini modüle ederek oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Linalil asetat da birçok bitki uçucu yağının temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmekte olup, çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, linalil asetat ve linaloolün mutajenik ajanlara karşı hem koruyucu hem de DNA hasarının onarımını destekleyici potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Acet, 2025; Bar & Kara, 2024; Fahmy vd., 2022; Machado vd., 2022; Pandur vd., 2021).

Bu çalışmada kullanılan lavandulil asetatın, LUY'un yüksek kaliteli bileşenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2024). Bununla birlikte, literatürde lavandulil asetatın genotoksik ve antigenotoksik etkilerini doğrudan inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Buna karşın Api vd., (2021) tarafından yapılan bir değerlendirmede, LA'nın yapısal benzerlik gösterdiği iki analog (4-heksen-1-ol, 5-metil-2-(1-metiletenil) ve asetik asit) üzerinden çapraz okuma (read-across) yaklaşımı uygulanmıştır. Bu analogların Ames testi açısından mutajenik, MN ve KA testleri açısından ise klastojenik etki göstermediği rapor edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak lavandulil asetatın da benzer bir genotoksisite

profiline sahip olabileceği öne sürülmüş; ancak bileşik özelinde doğrudan deneysel verinin bulunmadığı özellikle vurgulanmıştır (Api vd., 2021).

Antigenotoksisite çalışmalarında test bileşikleri genellikle ön muamele, eşzamanlı muamele ve geç muamele protokolleriyle uygulanmaktadır. Ön muamelede amaç, mutajenik ajan uygulanmadan önce antigenotoksik bileşiğin test sistemine verilerek DNA hasarının oluşumunu önlemektir. Bu etki çoğunlukla reaktif oksijen türlerinin (ROT) süpürülmesi, DNA oksidasyonunun azaltılması ve ksenobiyotik metabolizmasında rol alan enzimlerin modülasyonu ile ilişkilidir. Geç muamelede ise antigenotoksik ajan mutajenden sonra uygulanarak, oluşmuş genetik hasarın onarımı veya mutasyonların kalıcı hale gelmesinin engellenmesi hedeflenir. Eşzamanlı muamele protokolü ise hem hasarın oluşumunun engellenmesine hem de onarım süreçlerinin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Erikel & Yılmaz, 2022). Bu kapsamda çalışmamızda, olası antigenotoksik potansiyeli her iki mekanizmayı da kapsayacak şekilde değerlendirmek amacıyla LA'nın üç farklı dozu (yüksek, orta, düşük) palbociclib ile eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Böylece *in vitro* insan lenfositlerinde lavandulil asetatın palbociclib kaynaklı DNA hasarını önleme ve/veya onarma kapasitesi birlikte analiz edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Palbociclib'in tek başına belirgin genotoksik etki gösterdiği, lavandulil asetatın en yüksek dozunun ise genotoksisite oluşturmadığı belirlenmiştir. Ayrıca LA'nın üç farklı konsantrasyonda Pal ile eşzamanlı uygulanması, doza bağlı olarak Pal kaynaklı DNA hasarına karşı anlamlı antigenotoksik/kemopreventif/iyileştirici etki ortaya koymuş; en yüksek koruyucu etki LA-O grubunda gözlenmiştir. Bu etkinin reaktif oksijen türlerinin süpürülmesi ve lipid peroksidasyonunun baskılanması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Macar vd., 2026). Çalışmanın özgün değeri: (i) lavandulil asetatın insan lenfositlerinde ilk kez tekil bileşen düzeyinde genotoksik ve antigenotoksik potansiyelinin değerlendirilmesi, (ii) klinikte kullanılan bir CDK4/6 inhibitörü ile doğal kökenli bir monoterpenin DNA hasarı modeli üzerinden etkileşiminin incelenmesi ve (iii) doz–yanıt ilişkisine dayalı biyolojik koruyucu etkinin ortaya konulmasıdır. Elde edilen bulgular, palbociclib kaynaklı DNA hasarının sağlıklı hücrelerdeki risklerini gösterirken, LA'nın potansiyel farmakolojik değerine ilişkin önemli bir gösterge sunmaktadır. Ancak, çalışmanın tek bir genotoksisite testi ile, lanılarak, *in vitro* gerçekleştirilmiş olması, antioksidan enzim aktiviteleri ve oksidatif DNA hasarını belirlemeye yönelik formamidopirimidin DNA glikozilaz (FPG) gibi modifiye uygulamaların olmayışı bir sınırlılık oluşturmaktadır.

TEŞEKKÜR

Proje bilgileri: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (FDK-2024-9044).

Etik onay: Bu araştırma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.11.2022 tarih ve 854 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

Acet, A. (2025). Linalool'ün rifampisinin neden olduğu oksidatif hasar üzerindeki koruyucu etkisinin dalak dokusunda araştırılması. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Adıyaman, Türkiye, 113s.

Api, A.M., Belsito, D., Biserta, S., Botelho, D., Brıze, M., Burton, G.A., …, & Tokura, Y. (2021). RIFM fragrance ingredient safety assessment, lavandulyl acetate, CAS Registry Number 25905-14-0. *Food and Chemical Toxicology*, *153*,1-8. https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112176

Bar, S., & Kara, M. (2024). Linalool exerts antioxidant activity in a rat model of diabetes by increasing catalase activity without antihyperglycemic effect. *Experimental and Therapeutic Medicine, 28*, 1-8. https://doi.org/10.3892/etm.2024.12648

Boukhatem, M.N., Sudha, T., Darwish, N.H E., Chader, H., Belkadi, A., Rajabi, M., ….., & Mousa, S.A. (2019). A new eucalyptol-rich lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oil: Emerging potential for therapy against inflammation and cancer. *Molecules*, *25*, 1-17. https://doi.org/10.3390/molecules25163671

Collins, A., Møller, P., Gajski, G., Vodenková, S., Abdulwahed, A., Anderson, D., …., & Azqueta, A. (2023). Measuring DNA modifications with the comet assay: a compendium of protocols. *HHS Public Access*, *18*(3), 929-989.

Dabak, M.B. (2021). Kurkuminin CDK4/6 inhibitörlerinden palbociclib ve ribociclib ile kombinasyonunun meme kanseri hücrelerindeki etkilerinin karşılaştırılmalı analizi. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Manisa, Türkiye, 57s.

Erikel, E., & Yılmaz, S. (2022). Antigenotoksisite, Ünal, F., & Yüzbaşıoğlu, D. (Ed.), Genetik toksikoloji,452-453s, Nobel, Ankara, Türkiye.

Fahmy, M.A., Farghaly, A.A., Hassan, E.E., Hassan, E.M., Hassan, Z.M., Mahmoud, K., & Omara E.A. (2022). Evaluation of the anti-cancer/anti-mutagenic efficiency of *Lavandula officinalis* essential oil. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *23*, 1215-1222. https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.4.1215

FDA.(2015). Palbociclib tablets prescribing information. Food and Drug Administration https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207103s008lbl.pdf.

Haban, M., Korczyk-Szabó, J., Čerteková, S., & Ražná, K. (2023). Lavandula species, their bioactive phytochemicals, and their biosynthetic regulation. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(1), 1-15. https://doi.org/10.3390/ijms25011234

Kozics, K., Srancikova, A., Sedlackova, E., Horvathova, E., Melusova, M., Melus, V., ..., & Sramkova, M. (2017). Antioxidant potential of essential oil from Lavandula angustifolia in *in vitro* and *ex vivo* cultured liver cells. *Neoplasma*, *64*(4), 485-493. https://doi.org/10.4149/neo_2017_401

Macar, O., Kalefetoğlu Macar, T., Çavuşoğlu, K., Yalçın, E., & Acar, A. (2026). The role of Lavandula stoechas L. extract in enhancing tolerance to prometryn toxicity. *Scientific Reports*, *16*, 1-16. https://doi.org/10.1038/s41598-025-33722-z

Machado, T.Q., da Fonseca, A.C.C., Duarte, A.B.S., Robbs, B.K., & de Sousa, D.P. (2022). A narrative review of the antitumor activity of monoterpenes from essential oils: An update. BioMed Research International, Article ID 6317201. https://doi.org/10.1155/2022/6317201

Makaoui, A., Talhaoui, A., Aboukhalid, K., Baddaoui, S., Essadek, A., Sabbahi, R., ..., & Neffa, M. (2026). Chemical composition, antioxidant potential, and genotoxic safety of Lamiaceae essential oils from Eastern Morocco: A multimethod evaluation. *Molecules, 31*, 1-21. https://doi.org/10.3390/molecules31030100

Mesic, A., Mahmutović-Dizdarević, I., Tahirović, E., Durmišević, I., Eminovic, I., Jerković-Mujkić, A., & Bešta-Gajević, R. (2021). Evaluation of toxicological and antimicrobial activity of lavender and immortelle essential oils. *Drug Chemical Toxicology*, *44*, 190-197. https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1538234

Moussa, F.H., Akbas, E., Yuzbasioglu, D., & Unal, F. (2025). Boric acid prevents MMC- and H_2O_2-related DNA damage: evidence from cytogenetic and comet assays. *Biological Trace Element Research*, *204*, 677-696. https://doi.org/10.1007/s12011-025-04704-z

OECD. (2016). Test No. 489: *In vivo* mammalian alkaline comet assay (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4). OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/9789264264885-en

Okada, Y., Chikura, S., Kimoto, T., & Iijima, T. (2024). CDK4/6 inhibitor-induced bone marrow micronuclei might be caused by cell cycle arrest during erythropoiesis. *Genes and Environment, 46*, 1-12. https://doi.org/10.1186/s41021-024-00298-5

Pandur, E., Balatinácz, A., Micalizzi, G., Mondello, L., Horváth, A., Sipos, K., & Horváth, G. (2021). Anti-inflammatory effect of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) essential oil prepared during different plant phenophases on THP-1 macrophages. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, *21*, 1-17. https://doi.org/10.1186/s12906-021-03461-5

Prashar, A., Locke, I.C., & Evans, C.S. (2004). Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells. *Cell Proliferation*, *37*, 221-229. https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2004.00307.x

Safaroghli-azar, A., Mekonnen, L.B., Lenjisa, J., Milne, R., & Wang, S. (2026). Cell-cycle targeted cancer therapy: Clinical advances, biological gaps, and the emergence of selective CDK4 inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology*, 19, 1-42. https://doi.org/10.1186/s13045-026-01794-7

Schwartz, S.M., (2024). Epidemiology of cancer, *Clinical Chemistry*, *70*,140-149. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad202

Singh, N.P., McCoy, M.T., Tice, R.R., & Schneider, E.L. (1988). A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Research*, *175*, 184-191. https://doi.org/10.1016/0014-4827(88)90265-0

Ünal, F., Saygılı, Y., & Akbaş, E. (2022). Kuyruklu yıldız (Komet) testi. In F. Ünal & D. Yüzbaşıoğlu (Ed.), *Genetik toksikoloji* (ss. 317-327). Ankara, Türkiye: Nobel Akademik Yayıncılık.

Wang, T.H., Chen, C.C., Leu, Y.L., Lee, Y.S., Lian, J.H., & Hsieh, H.L. (2021). Palbociclib induces DNA damage and inhibits DNA repair to induce cellular senescence and apoptosis in oral squamous cell carcinoma. *Journal of the Formosan Medical Association, 120,* 1695-1705. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.12.009

Weterings, M.A., Glanville, E., van Eekelen, R., & Farquhar, C. (2025). Interventions for fertility preservation in women with cancer undergoing chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 6*(6), CD012891. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012891.pub2

Zhang, W., Li, J., Dong, Y., Huang, Y., Qi, Y., Bai, H.,…., & Shi, L. (2024). Genome-wide identification and expression of BAHD acyltransferase gene family shed novel insights into the regulation of linalyl acetate and lavandulyl acetate in lavender. *Journal of Plant Physiology, 292*, 1-14. https://doi.org/10.1016/j.jplph.2023.154143