

## Zingiber officinale Roscoe ve Kanser

### Zingiber officinale Roscoe and Cancer

Yağmur Ece SONBAHAR<sup>a</sup>, Burçin ÖZÜPEK<sup>a</sup>, Didem DELİORMAN ORHAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, Türkiye

**ÖZET** Kanser her geçen gün artan vaka ve ölüm sayılarından dolayı tüm Dünyada en çok mücadelesi sürdürülen hastalıktır. Mevcut kemoterapi ilaçlarının birçok kanser türünde yetersiz kalması, sağlıklı hücrelere karşı sitotoksikite göstermesi ve yan etkilerinden dolayı bitkisel ürünlere ve doğal maddelere karşı ilgi artmaktadır. Tıbbi bitkiler ve içerdikleri sekonder metabolitler mevcut birçok sentetik ilacın çıkış noktası olması dışında bitkisel ilaç olarak da kanser hastaları tarafından tercih edilmektedir. Bu derlemede, *Zingiber officinale*'nin (zencefil) antikanser etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalar incelenmiştir. Bitki, Geleneksel Çin Tıbbında kusma, mide bulantısı, konstipasyon, dispepsi, soğuk algınlığı, eklem ve diş ağrısı gibi rahatsızlıklarda, Geleneksel Hint Tıbbında ise antiinflamatuvar, antikoagülan ve antihiperlipidemik olarak kullanılmaktadır. Bitkinin içerdiği gingerol (6-, 8- ve 10-gingerol), şogaol, zingiberenin antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri bulunmaktadır. Rizomlarda bulunan ana aktif bileşen gingerol yapısındaki 6-gingerolün antikanser aktiviteden sorumlu olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmaların bulguları ışığında standardize edilmiş *Z. officinale* ekstraktlarının antikanser etkisi üzerinde kapsamlı klinik araştırmaların yapılmasının gerekli olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:**Zencefil; fitoterapi; tıbbi onkoloji

**ABSTRACT** Cancer is the most fought disease in the world due to the increasing number of cases and deaths. Interest in herbal products and natural substances is increasing due to the inadequacy of existing chemotherapy drugs in many types of cancer, their cytotoxicity against healthy cells and their side effects. Medicinal plants and their secondary metabolites are preferred by cancer patients as herbal medicine, apart from being the starting point of many existing synthetic drugs. In this review, studies on the anticancer effect of *Zingiber officinale* (ginger) were examined. The plant is used in Traditional Chinese Medicine for diseases such as vomiting, nausea, constipation, dyspepsia, cold, joint, and toothache, and in Traditional Indian Medicine as an anti-inflammatory, anticoagulant, and antihyperlipidemic. Gingerol (6-, 8- and 10-gingerol), shogaol, and zingiberen contained in the plant have antioxidant and anti-inflammatory activities. It has been determined by studies that 6-gingerol in the structure of gingerol, the main active ingredient in rhizomes, is responsible for anticancer activity. In the light of the findings of in vitro and in vivo studies, it has been seen that it is necessary to carry out comprehensive clinical studies on the anticancer effect of standardized *Z. officinale* extracts.

**Keywords:** Ginger; phytotherapy; medical oncology

Tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olan kanser, bir dizi genetik bozukluk sonucu hücrelerin kontrolsüz çoğalması şeklinde tarif edilen ve ilk çıkış noktası olan organdan kanser hücrelerinin yaşam döngüsünün kısa ve uzun sürede tamamlanmasına bağlı olarak farklı sürelerde diğer organlara yayılabilen bir hastalıktır.<sup>1-3</sup> Kanser, mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir.<sup>3</sup> Hatta dün-

yada ölüme yol açan hastalıklarda Türkiye dahil birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir.<sup>4</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 yılında yayımladığı verilere göre vaka sayısı 18 milyona ulaşmıştır. Bu verilere göre 2030 yılında 27 milyon kanser vakasının görüleceği ve önlem alınmazsa 2040 yılında bu sayının 40 milyona ulaşması beklenmektedir.<sup>3</sup> Genetik faktörlerin

**Correspondence:** Burçin ÖZÜPEK

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, Türkiye

**E-mail:** eczburcinozuppek@gmail.com



Peer review under responsibility of Academic Journal of Homeopathy and Integrative Medicine.

**Received:** 30 Apr 2022

**Received in revised form:** 21 Jun 2022

**Accepted:** 08 Aug 2022

**Available online:** 01 Sep 2022

2980-082X / Copyright © 2023 Society of Homeopathy and Integrative Medicine. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

yanı sıra radyasyon, beslenme şekli (iyottan fakir diyet, kırmızı etten zengin diyetler, yanmış yağları içeren besinler), alkol, aflatoxinler, ilaçlar, kimyasallar (asbest, hardal gazı, benzen, kömür tozu ve zifti, sigara dumanı gibi), çeşitli virüsler (Hepatit B ve C, HIV, insan papilloma virüsü gibi), bakteriler ve serbest radikaller kansere neden olmaktadır.<sup>5,6</sup> Kalıtsal ve hücrel faktörlerden etkilenen hücrelerde DNA'nın mutajenlere maruz kalması, hücre DNA'sındaki hafif progressif değişiklikler ve replikasyonda hatalar oluşması gibi DNA dizisindeki birtakım anormallikler sonucu kanser meydana gelir.<sup>5</sup> Sağlıklı hücrelerde DNA'da meydana gelen hasarları tamir eden mekanizmalar vardır. Ancak kanserde bu mekanizmalar çalışmadığı için DNA'daki hasar onarılamaz ve hatalı DNA replike olur.<sup>5,7</sup>

Günümüzde kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hormon terapisi, biyolojik yöntemler ve cerrahi tek başına ya da kombine şekilde kullanılmaktadır.<sup>8</sup> Kanser hücrelerin doğrudan öldürülmesi veya hücre proliferasyonunun inhibisyonu; sitotoksik olarak tanımlanır. Hücre döngüsü aşamalarına özgü antikanser ilaçlar sitotoksik aktiviteleri ile kanser tedavisinde etki gösterirler.<sup>7</sup> Kemoterapötik ilaçların etki mekanizmaları; pürin ve pirimidin prekürsörlerinin sentezini engellemek, DNA fonksiyonlarını bozmak, hücre yapısındaki nükleofilik gruplara kovalent bağlarla bağlanmak, mikrotübüllerin polimerize ve depolimerize şekilleri arasındaki dengeyi bozmak, hormon stimülasyonu sonucu sitoplazmik reseptörlere bağlanarak gelişme ve büyüme hızını yavaşlatmak sayılabilir.<sup>9</sup> Tedavide kullanılan antikanser ilaçlar; mitoz inhibitörleri, alkilleyici bileşikler, antimetabolitler, sitostatik antibiyotikler, hormon ve hormon antagonistleri, diğer sitostatikler (Asparaginaz, sisplatin ve karboplatin), radyoaktif izotoplar, interferon, tirozin kinaz inhibitörleri şeklinde sınıflandırılmaktadır.<sup>9,10</sup>

Tüm dünyada giderek artan kanser vakaları ve ölümler hastaların farklı tedavi arayışlarına girmesine neden olmaktadır. Kanser doğa seyrinden bilinen standart farmakolojik yöntemlerin koruma ve tedavide tam başarı sağlayamaması, ilaçların pahalı olması, hasta konforunu düşüren ciddi yan etkiler ve tedavi hizmetine ulaşmada yaşanan güçlükler, araştırmacıları doğal ve sentetik yeni ilaç molekülleri bul-

maya teşvik etmektedir.<sup>11,12</sup> Anti-proliferatif özelliklere sahip tıbbi bitkilerden sitotoksik bileşiklerin elde edilmesine ve geliştirilmesine yönelik devam eden birçok çalışma bulunmaktadır. National Cancer Institute tarafından yaklaşık 114.000 bitkinin antikanser aktivitesi taranmıştır. Vinkristin, vinblastin, kamptotesin, topotekan ve elliptisin gibi bitkisel kaynaklı antikanser bileşikler, günümüzde birçok farklı kanser türünün tedavisi için kliniklerde onaylı olarak uygulanmaktadır.<sup>13</sup>

*Zingiber officinale* Roscoe (Zencefil), Zingiberaceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitkidir. Anavatanı Güney Asya olan bu bitki Hindistan, Batı Afrika gibi birçok tropikal ülkede yetiştirilmektedir. Geleneksel Çin tıbbında kusma, mide bulantısı, konstipasyon, dispepsi, soğuk alınlığı, eklem ve diş ağrısı gibi rahatsızlıklarda ve Geleneksel Hint tıbbında ise antiinflamatuvar, antikoagülan ve antihiperlipidemik olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda zencefilin analjezik, antimikrobiyal, antihiperlipidemik, antitrombotik ve antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>14-16</sup> Bu derlemede, *Z. officinale*'nin antikanser etkisi üzerinde yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir.

## Z. OFFICINALE BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL İÇERİĞİ

Zencefilin aktif bileşenleri gingerol (6-, 8- ve 10-gingerol), şogaol, zingiberen, zingeron ve paradoldür. Ayrıca zencefil; zencefil dioller, diarilheptanoitler, zingiberen, arkurkumen,  $\beta$ -bisabolen, neral, geranial, D-kafur,  $\alpha$ -fellandren, geranial, linalol, E- $\alpha$ -farnesen,  $\alpha$ -ödesmol gibi birçok farklı bileşeni de içermektedir. Uçucu yağında bulunan esas bileşenler zingiberen (%35), kurkumen (%18) ve farnesen (%10) gibi seskiterpen hidrokarbonlardır. Özellikle gingerol ve şogaol antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı kemopreventif etki göstermektedirler. Rizomlarda bulunan ana aktif bileşen gingerollerden, 6-gingerol antikanser aktiviteden sorumludur.<sup>16,17</sup> 6-gingerol kanser hücrelerinin çoğalmasını ve yayılmasını önleyerek ve anjiyogenez yoluyla kanser hücrelerine besin iletimini engelleyerek iki farklı yolak ile antikanser aktivite göstermektedir.<sup>17</sup> Ayrıca 6-gingerolün karsinogenez, anjiyogenez ve metastazın çeşitli basamaklarında etkili olan inflamasyon

süreçlerini, hiperproliferasyonu ve transformasyonunu baskıladığı bilinmektedir.<sup>18</sup> 6-gingerol ve 6-şogaol, kanser hücre büyümesini inhibe etmekte, hücre döngüsünü farklı aşamalarında durdurmakta, antiin-vaziv ve antimetastatik aktivite göstermektedir.<sup>16</sup> Ayrıca kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusmanın (CINV) önlenmesinde etkilidir.<sup>14,19,20</sup>

## Z. OFFICINALE'NİN ANTİKANSER ETKİSİ ÜZERİNDE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

Prostat kanseri hücre hattında yapılan çalışmalarda zencefilin içerdiği 6-gingerolün, p53 ve Bax ekspresyonunu arttırarak ve Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak apoptozu uyardığı gözlenmiştir.<sup>18</sup> Zencefil ekstresinin prostat kanserindeki etkilerinin hem *in vitro* hem *in vivo* olarak incelendiği bir çalışmada bu ekstrenin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, hücre döngüsünü durdurduğu ve kaspaz bağımlı apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Yapılan deneyde farelerde herhangi bir toksisiteye rastlanmamıştır. Dolayısıyla zencefil ekstresinin toksisiteye neden olmadan insan PC-3 ksenograftlarında tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe edebileceği ileri sürülmüştür. Zencefil ekstresinin antikanser etki gösteren terapötik dozları göz önünde bulundurularak yapılan hesaplamalarda fare ve insan verileri değerlendirildiğinde insan eşdeğer dozu 70 kg için yaklaşık 567 mg olarak belirlenmiştir.<sup>21</sup> 6-gingerolün apoptoz ile ilişkili proteinleri modüle ederek prostat kanserinde etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>20</sup>

*Z. officinale* yapraklarından elde edilen ekstrenin insan kolorektal hücrelerinde (HCT116, SW480 ve LoVo hücreleri) hücre canlılığını azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yapılan başka çalışmalarda da bu ekstrenin doz bağımlı bir şekilde apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Apoptoz indükleme etkilerinin kanıtı hem mRNA'da hem de HCT116 ve SW480 gibi insan kolorektal kanser hücre hatlarında hücre büyümesinin durdurulması ve apoptozun ana düzenleyicisi olan protein seviyelerinde ATF3 ekspresyonunu uyarma kabiliyetlerine sahip olmaları ile doğrulanmıştır.<sup>17</sup>

Yapılan başka bir çalışmada zencefilden izole edilen gingeroller ve şogaollerin antikanserojenik ve antiinflamatuvar etkileri karşılaştırılmıştır. H-1299

insan akciğer kanser hücre ve HCT-116 kolon kanser hücre hatlarında şogaollerin, gingerollere kıyasla daha kuvvetli bir şekilde hücre büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir. 6-gingerolün doz bağımlı olarak insan kolon kanseri hücre hattında (LoVo) canlılığı azalttığı bulunmuştur. Zencefil etanol ekstresinin *in vivo* olarak anti-CCA (Kolanjiokarsinoma) aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, CCA için yüksek riskli enfeksiyon bulunan ve nitrozamin nedenli karzinoma oluşturulmuş 80 adet farede 30 gün süresince günlük 1000, 3000 ve 5000 mg/kg dozda zencefil ekstresi oral olarak uygulanmıştır. 5-Florourasil (pozitif kontrol) ya da distile su (kontrol) grupları ile zencefil etanol ekstresinin etkinliğinin incelendiği bu çalışmada toksik bir etkiye neden olmadan zencefilin CCA'ya karşı antikanser aktivite gösterdiği gözlenmiştir.<sup>18</sup>

Öte yandan kolorektal kanser gelişiminin erken evrelerinde inflamasyonun indüklenmesi sonucunda siklooksijenaz (COX) enzimi tarafından üretilen inflamatuvar eikozanoitlerin, özellikle prostaglandin E2'nin (PGE2) arttığı görülmektedir. Bu nedenle COX ve Lipoksiksijenaz (LOX) enzim inhibitörlerinin inflamatuvar PGE2 düzeylerini düşürerek kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Zencefilin COX'u inhibe ederek sıçanlarda adenom insidansını azalttığı belirlenmiştir.<sup>18,22</sup>

Karaciğer kanseri oluşturulmuş sıçanlarda nükleer faktör kappa B (NF-kB)'nin ekspresyonunun fazla olduğu görülmüştür. Zencefil rizom etanol ekstresinin (100 mg/kg) NF-kB ekspresyonunu azaltarak hepatoma modellemesi oluşturulan sıçanlarda antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada zencefil ekstresinin (100 mg/kg) Tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'nin ekspresyonunu azaltması sonucu inflamasyonun baskılandığı gözlenmiştir.<sup>23</sup> Enflamasyonu inhibe ederek ve apoptozu indükleyerek zencefil karaciğer kanserine karşı kemopreventif etki göstermektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları COX-2'yi inhibe edebilen bileşiklerin kolon kanserinde koruyucu etkiye sahip olabileceklerini göstermektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada topikal uygulanan 6-gingerolün COX-2 ekspresyonunu inhibe ettiği ve NF-kB aktivasyonunu azalttığı bulunmuştur. Karaciğer kanseri hücre hattında 6-gingerol

ve 6-şogaolün matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve ürokinaz tipi plazminojeni inhibe ederek ve metalloproteinaz inhibitörü-1'i (TIMP-1) artırarak anti-metastatik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. 6-gingerol hepatoma hücrelerinde hücre proliferasyonunu ve invazyonunu inhibe etmekte, hücre dönüşü durdurmakta ve apoptozu indüklemektedir. Ayrıca zencefilin serbest radikal oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu azaltarak karaciğer karsinogenezini baskıladığı görülmüştür.<sup>18,20,23,24</sup>

Zencefilde bulunan zerumbone, NF-kB aktivasyonunun modülasyonu yoluyla antiproliferatif ve anti-inflamatuar etki göstermektedir. Yani zerumboneun NF-kB'nin aktivasyonunu inhibe ederek kanserden korunmada ve tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>25</sup> Pankreas kanseri hücre hattında zerumboneun p53 sinyal yolağı, apoptotik cisimlerin oluşumu ve kaspaz-3 aktivitesinin artması gibi çeşitli yollarla apoptozu uyardığı saptanmıştır. Bu etkilerinden dolayı zerumboneun, pankreas kanserinde yeni bir terapötik aday olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür.<sup>20</sup>

Bir çalışmada farelerde rahim ağzı kanseri (HeLa) ve L929 fibroblast hücrelerine karşı zencefilin etanolü ve kloroformlu ekstralarının sitotoksik etkisi ve IC<sub>50</sub> değeri araştırılmıştır. Bu ekstraların doz bağımlı bir şekilde kanser hücrelerine karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Kloroform ekstresinin IC<sub>50</sub> değeri L929 ve HeLa hücreleri için sırasıyla 87.28 µg/ml ve 74.32 µg/ml, etanol ekstresinin ise 101.00 µg/ml ve 33.78 µg/ml olarak belirlenmiştir. Kloroform ekstresinin doz bağımlı olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Benzer sitotoksik etki etanol ekstresinde de gözlenmiştir.<sup>26</sup>

Yumurtalık kanseri hücrelerinde zencefilin oto-fagositoz ve apoptoz aracılığıyla kanser hücrelerini öldürebildiği belirlenmiştir.<sup>27</sup> Zencefilin yumurtalık kanseri hücre hattında hücrelerde damarlanmayı azalttığı, hücreleri öldürdüğü, tümör çoğalması ve ilaç direnci ile ilgili faktörleri baskıladığı gözlenmiştir.<sup>19</sup> Zencefil ve bileşenlerinin NF-kB aktivasyonunu inhibe ederek, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve İnterlökin-8 (IL-8) salınımını azaltarak yumurtalık kanserinin kontrolünde etkili olabildikleri gösterilmiştir.<sup>20</sup> A2780 ovaryum kanser hücre hatla-

rında yapılan bir çalışmada zencefilin anjiyojenik faktörlerin sekresyonunu düzenleyerek hücre büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Diyetle zencefil alımının ovaryum kanserinden korunmada ve tedavisinde potansiyel bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.<sup>18</sup>

Liu ve ark.nın yaptığı çalışmada, buhar distilasyonu ile elde edilmiş zencefil uçucu yağının endometriyal kanser hücre hattına uygulanarak apoptozu yol açtığı tespit edilmiştir. Bu uçucu yağın başlıca biyoaktif bileşenin sitral (iki terpenoid izomerin bir karışımı, neral ve geranial) olduğu belirlenmiştir. Zencefil uçucu yağının endometriyal kanser hücrelerinde hücre içi kalsiyum miktarında artışa, mitokondriyal membran potansiyelinde azalmaya, kaspaz 3 ekspresyonunda artışa ve Bcl-2 ekspresyonunda önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Endometriyal kanser için kemopreventif ve kemoterapötik ajanlar geliştirilmesinde zencefil uçucu yağının potansiyel bir kaynak olabileceği öngörülmüştür.<sup>28</sup>

Zencefilin meme adenokarsinomunda hücre proliferasyonunu, NF-kB ve Hem oksijenaz (HO-1) ekspresyonunun inhibe ederek, apoptozu indükleyerek etkili olduğu düşünülmektedir. 6-gingerol'un Reaktif oksijen türleri ile indüklenen apoptoz aracılığıyla sitotoksisite göstererek insan epidermoid karsinom hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>20</sup>

Lösemi hücre hatları kullanılarak 6-şogaolün apoptotik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, primer lösemi hücrelerinde 6-şogaol tarafından apoptozun indüklendiği gözlenmiştir. Bununla birlikte sağlıklı hücrelerde böyle bir etki bildirilmemiştir. 6-şogaolün apoptozu indüklemesinin yanı sıra tümör büyümesini de inhibe ettiği görülmüştür.<sup>18</sup>

A549 akciğer kanseri hücre hatlarında sulu zencefil ekstresinin hücre morfolojisi ve mikrotübül yapısındaki değişiklikler, hücre canlılığı, apoptoz ve DNA sentezinin inhibisyonu üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Sulu zencefil ekstresinin, A549 ve HeLa hücrelerinde doğrudan hücrenin yapısı ve hücre mikrotübüllerle etkileşime girdiği ve kanser hücrelerinde apoptozu indüklendiği belirlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda hücre canlılığında önemli bir azalma meydana gelmezken, hücre döngüsünün subG0/G1 fazında popülasyon ar-



tışı, apoptoz ve DNA sentezinin inhibisyonu gerçekleşmiştir. Düşük dozlarda mikrotübül yapısında önemli bozulma ve hücrede morfolojisinde değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, mikrotübül yapısında gözlemlenen hasarın kanser hücrelerinde zencefilin erken evrede sitotoksisteye neden olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada tümör baskılayıcı gen p53'ün aktivitesinin artması, normal Bax/Bcl-2 oranının değişmesi ve ardından hücresel pro-kaspaz3'ün regülasyonu sonucu apoptozun meydana geldiği belirlenmiştir. Ancak çalışmayı diğerlerinden ayıran en önemli sonuç sulu zencefil ekstresi uygulanması ile hücrelerde morfolojik değişimlerin meydana gelmesi, tubulin ve mikrotübülünün fonksiyonel özelliklerinin kaybolmasının tespiti olmuştur.<sup>29</sup>

Yapılan bir başka çalışma ile zencefil ve bileşenlerinin gastrointestinal kanser hastalarında, COX ve Sitokrom P450 (CYP450) enzimlerini inhibe ettikleri, PGE2 konsantrasyonlarında ve proliferasyonda azalmaya ve kolonositlerde farklılaşmaya neden oldukları tespit edilmiştir.<sup>30</sup> Gingerolün bağırsakta kemopreventif aktivitesini deney hayvanları üzerinde inceleyen bir çalışmada %0.02 konsantrasyonda gingerol, 3 hafta boyunca uygulandığında azoksimetan nedenli bağırsak karsinogenezini azalttığı görülmüştür. Ancak, karsinogenezin hangi aşamasının baskılandığı belirsizdir.<sup>25</sup>

Kolorektal kanser gelişme riski yüksek olan kişilerle yapılan pilot randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 28 gün boyunca günde 2 g zencefil ekstresinin bu kişilerin normal kolon mukozasında hücre farklılaşması (p21 waf1/cip1), apoptoz belirteçleri (sırasıyla, teşvik eden ve inhibe eden Bax ve Bcl-2 apoptoz) ve hücre proliferasyonu belirteçleri (MIB-1 Ki-67 epitopu ve hTERT) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın başında oluşturulan hipotezde zencefil takviyesi ile farklılaşmanın artacağı (yani, p21'in artacağı), çoğalmanın azalacağı (yani, hTERT ve MIB-1'in azalacağı) ve apoptozun artacağı (yani, Bax'ın artacağı ve Bcl-2'nin azalacağı) varsayılmıştır. Ancak çalışmanın sonunda Bax, Bcl-2 ve p21'de istatistiksel anlamda bir değişiklik gözlenmemiştir. Hatta sonuçlara göre zencefilin Bax ve p21 ifadesini azaltabileceği bile düşünülmüştür. Öte yandan hipotezde belirtildiği gibi hTERT ve MIB-1 azal-

mıştır, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özetle günde 2 g zencefil takviyesi normal görünen kolorektal epitelin kriptlerinde proliferasyonu azaltmıştır. Zencefilin bu faydalı etkisinin Bax ile insan telomerazı arasındaki ters regülasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>31</sup>

6-gingerol üzerinden standardize edilmiş zencefil ekstresi ile yapılan pilot, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada zencefil ekstresinin kemoterapi hastalarında farmakolojik etkileri değerlendirilmiştir. Katılan 43 kadının (6-gingerol grubu=19, plasebo=24) %91'ine meme kanseri teşhisi konmuştur (n=39). Hastalar, ilk kemoterapi kürlerini almadan 3 gün önce tedaviye başlanmıştır. Günde iki kez 6-gingerol üzerinden standardize edilmiş 5 mg dozdaki zencefil ekstresi iki kapsül veya iki adet plasebo kapsül uygulanmıştır. Tedavi modeli 64 gün devam ettirilmiştir. Sonuç olarak her gün zencefil ekstresi alımı ile antioksidan aktivitenin arttığı ve oksidatif stresin azaldığı görülmüştür. Kemoterapi ve plasebo alan hastalarda bu etkiler gözlenmemiştir. Bu çalışmada, yan etkiler ve toksisite de incelenmiştir. Hastaların hiçbir zencefil ekstresi kaynaklı bir toksisite nedeniyle çalışmadan çıkmamıştır. Hiçbir hastada önemli bir advers etki görülmemiştir.<sup>32</sup>

## Z. OFFICINALE'NİN KEMOTERAPİ NEDENLİ ŞİKÂyetLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Hayvan çalışmalarında sisplatinin neden olduğu mide boşalmasını geciktirici etkinin zencefil tarafından azaldığı ve kusmayı önlediği belirlenmiştir.<sup>24</sup> Zencefile yapılan klinik çalışmaların çoğunluğu kanser tedavisinde kemoterapiye bağlı bulantı kusmada antiemetik etkisi ile ilgilidir.<sup>33</sup> Bilindiği üzere *Z. officinale* kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın engellenmesinde etkili görülen tıbbi bir bitkidir. Randomize kontrollü bir klinik çalışmada kemoterapi alan hastalara 2 x 400 mg/gün dozda zencefil içeren kapsül verildiğinde kemoterapiye bağlı gelişen bulantı ve kusmanın önlediği rapor edilmiştir.<sup>34</sup> Yapılan çalışmalar kemoterapi alan hastalarda zencefilin, metoklopramit gibi bulantı önleyici ilaçlara kıyasla daha fazla etkili olduğunu göstermiştir. 43 kemoterapi gören kanser hastası ile yapılan bir çalışmada geç faz bulantı ve kusmayı azaltmada zencefilin etkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>27</sup>

İleri evre meme kanseri hastası olan 100 kadının katıldığı bir çalışmada, hastalara standart antiemetik tedavi protokolüne (granisetron ve deksametazon) ek olarak zencefil (her 8 saatte bir 3 bölünmüş dozda, 1.5 g/gün) veya tek başına standart antiemetik tedavi protokolü uygulanmıştır. Kemoterapinin tamamlanmasından yaklaşık 30 dakika sonra ilk doz zencefil uygulanmıştır. 4 gün süren bu uygulamanın sonunda zencefilin hem akut hem de subakut olarak CINV üzerindeki geciktirici etkileri değerlendirilmiştir. Kemoterapi sonrasındaki 6-24 saat boyunca zencefil grubunda daha düşük bulantı prevalansı saptanmıştır. Bu etkiye rağmen, akut veya subakut uygulama ile kemoterapiye bağlı bulantı, kusma ve öğürme prevalansında ya da ciddiyetinde zencefil ek bir fayda sağlamamıştır. İyi tasarlanmış çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir faz II/III klinik çalışmasında zencefil etkinliğinin değerlendirilmesi ve en etkili dozun belirlenmesi amacıyla 644 hastaya akut CINV için 0.5, 1.0 veya 1.5 g/gün dozda zencefil verilmiştir. Kullanılan tüm dozların mide bulantısını önemli ölçüde azalttığı, 0.5 g ve 1.0 g dozların ise en etkili doz olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup>

Kemoterapötiklerin enflamatuvar biyobelirteçleri inhibe ettiği ve kanser hücrelerinin bu ilaçlara karşı direnç gösterebildiği bilinmektedir. Zencefilin ise bu tür olumsuz etkileri azaltabileceği gösterilmiştir. Yapılan randomize kontrollü klinik çalışma, sitoredüktif cerrahi yapılması planlanan yumurtalık kanseri hastalarında platin bazlı adjuvan kemoterapinin neden olduğu komplikasyonlarda zencefilin etkisi incelenmiştir. Zencefil kullanan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla olumsuz prognozun önemli derecede iyileştiği belirlenmiştir.<sup>27</sup> 41 lösemi hastası ile yapılan bir klinik çalışmada zencefilin, kemoterapötik ilaca karşı hasta uyuncunu arttırdığı belirlenmiştir.<sup>24</sup> Zencefil kanser hastalarında kemoterapi kaynaklı metabolik bozukluklar, üreme sistemi sorunları, mide bulantısı, kusma ve iştahı arttırmada kullanılmaktadır.<sup>27</sup>

## Z. OFFICINALE'NİN YAN ETKİLERİ

Zencefilin yan etkilerinin incelendiği on yedi çalışmada, zencefil kullanımının önemli bir yan etkiye sebep olmadığı görülmüştür. Advers etkiler arasında

gastrointestinal sistem ilgili semptomlara sıklıkla rastlanmıştır. İlginç olarak zencefilin gastrointestinal koruyucu etkisinin ortadan kalktığı da bildirilmiştir. 16 çalışmada gastroözofageal reflü hastalığının genel bir belirtisi olan mide ekşimesine, 5 çalışmada mide bulantısına neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca ağır âdet kanaması olan ve elektif sezaryen sonrası hasta gruplarında yapılan iki çalışmada ishal vakasına da rastlanmıştır. Diğer gastrointestinal semptomlar karın ağrısı, şişkinlik, gaz ve epigastrik sıkıntıdır. Laparoskopik cerrahi geçiren ve zencefil ile tedavi edilen bir hasta grubunda kardiyovasküler semptomlar ve solunum semptomlarının da gözlemlendiği rapor edilmiştir.<sup>36</sup>

## Z. OFFICINALE VE EKSTRELERİNİN KULLANIM DOZLARI

Rizom veya kurutulmuş ekstresi günde bir kere 2-4 g,

Toz rizom; günde 3 kere 0.25-1.0 g,

İnfüzyon ve dekoksion; günde 3 kere 0.25 -1.0 g 150 ml kaynamış suda,

Standardize zencefil ekstresi (Zintona®) 250 mg'lık kapsülden iki tane, beklenen semptomun (bulantı ve kusma) başlangıcından 30 dakika önce alınmalı, sonra her 4 saat de bir 2 kapsül alınmalıdır.<sup>37</sup>

## İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE UYARILAR

Zencefil, sülfaganidin yapısındaki ilaçların absorpsiyonunu arttırabilmektedir. Ayrıca etkili bir tromboksan sentetaz inhibitörü olması ve prostasiklin agonisti gibi davranmasından kaynaklı kanamayı arttırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle cerrahi operasyonlar öncesi *Z. officinale* preparatlarının kullanımı ve kullanım süresi ile ilgili olarak hekim bilgilendirilmelidir. Varfarinle bir etkileşimi bulunmamıştır.<sup>38</sup> Minör gastrointestinal şikayetler (mide rahatsızlığı, dispepsi ve bulantı gibi şikayetler) görülebilir. Safra taşı olan kişilerde ve kullanım amacına bağlı olarak 6-18 yaş arası çocuklarda mutlaka doktor kontrolünde kullanılmalıdır. Ayrıca 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Yüksek dozlarda uygulanması kardiyak aritmi ve merkezi sinir sistemi depresyonuna yol açabilir. Yeterli veri olmaması nedeniyle risk grubu olarak bilinen hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır.<sup>39</sup>

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser istatistiksel verilere göre kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci ölüm nedenidir. Öte yandan her geçen gün kanser tanısı alan kişi sayısı artmaktadır. Kanseri önleme ve tedavi etme de etkin yöntemler son yıllarda araştırmaların başlıca konusudur. Mevcut kemoterapi ilaçlarının kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinliği tedavide başarı sağlasa da sağlıklı hücrelere karşı da sitotoksiste göstermesi bir dezavantajdır. Ayrıca kemoterapötiklerin bazı kanser türlerini tedavide yeterli etkinlik göstermemektedir. Bütün bunlara ek olarak kanser tedavisi sırasında hastanın tedaviyi bırakmasına sebep olacak kadar yaşam kalitesini etkileyen yan etkiler görülmesi hastaların doğal kaynaklara yönelmelerine neden olmaktadır. Geleneksel olarak Çin ve Hint tıbbında pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan *Z. officinale* rizomları ve rizomlardan izole edilen 6-gingerol bileşiğinin farklı kanser hücre hatları ve deneysel kanser modellerinde etkili olduğu bilimsel çalışmalarla desteklenmektedir. Fakat bu sonuçlar bitkinin kanser tedavisinde kullanımı için henüz yeterli değildir. *İn*

*vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçları temel alınarak standardize bitki ekstresi ve 6-gingerol'ün kullanılarak tasarlandığı daha kapsamlı *in vivo* ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

\* Bu derleme, Ecz. Yağmur Ece Sonbahar tarafından hazırlanan "Onkolojide Fitoterapi Uygulamaları" isimli Fitoterapi Yüksek Lisans (Tezsiz programı) tezinin bir kısmıdır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Erdem SS, Yılmaz M, Yıldırım H, Mayda AS, Bolu F, Durak AA et al. Düzce'de Yaşayanların Kanser ve Kanser Risk Faktörleri Hakkında Bilgi Düzeyi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2017;7(1):1-10.
2. Genç AC, Hacibekiroğlu İ. Mikrobiyotika ve Kanser. J. Biotechnol. 2017;1:123-131.
3. Kocamaz D, Tuncer A, Yamak D, Sever Ö, Yıldırım M. Kanser ve Onkolojik Rehabilitasyon. Zeugma Health Research. 2019;1(1): 25-30.
4. Tekpınar H, Özen M, Aşık Z Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Hastaların Kanser Taramalarına İlişkin Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi. Türk Aile Hek Derg. 2018; 22(1):28-36. [Crossref]
5. Yokuş B, Çakır DÜ Kanser biyokimyası. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2012;(1):7-18.
6. Chu E, Sartorelli AC Kanser Kemoterapisi. (Z. Yazıcı, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2004; 949-975.
7. Zengin FH, Şanlıer N Connection of Ganoderma Lucidum with Health. J. Tradit. Complement. 2020; 3(1): 84-98. [Crossref]
8. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016; 5(3): 154-165.
9. Ölgün S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis ve Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2002; 31(3):193-214. [Crossref]
10. Ölgün S, Şentürk AM Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları. Fabad J. Pharm. Sci. 2021; 46(2):159-178.
11. Kurhan İ, Ekici H Tamamlayıcı-Geleneksel Tıp Kapsamında Fitoterapi ve Kanser Yaklaşımı. Vet Farm Toks Dern Bult. 2021;12 (1): 15-20. [Crossref]
12. Şarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle Tedaviye Dikkat (!). Sted, 2005;14(8):182-187.
13. Sultana S, Munir N, Mahmood Z, Riaz M, Akram M, Rebezov M et al. Molecular Targets for the Management of Cancer Using Curcuma longa Linn. Phytoconstituents: A Review. Biomed. Pharmacother. 2021;135:1-14. [Crossref] [PubMed]
14. Arslan M, Özdemir L. Kemoterapiye Bağlı Gelişen Bulantı-Kusmanın Yönetiminde Kullanılan Tamamlayıcı Tedavi Yöntemleri. Turk Onkol. Derg. 2015;30(2): 82-89.
15. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Üçüncü Baskı). Baytop Günergün, F. (Editör). Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitapevleri. 2021;135-341.
16. Bayraktar DZ. Zencefil'in (Zingiber officinale Roscoe) İnsan Sağlığı Üzerine Çeşitli Terapötik Etkileri. Karya Journal of Health Science. 2021; 2(2): 55-60. [Crossref]

17. Sarkar B, Ullah MA, Islam MS, Hossain S, Nafi-Ur-Rahman M. Anti-cancer Potential of Medicinal Plants from Bangladesh and Their Effective Compounds Against Cancer. *J. Pharmacogn. Phytochem* 2019;8(3): 827-33.
18. Osmanoğlu Dağ ŞR, Kuruüzüm Uz A. Zencefilin Eczacılıktaki Yeri ve Antitümör Etkisi. *Hacet. Univ. J. Fac. Pharm.* 2018;38(2):76-84.
19. Sezgin C. Hangi Kansere Hangi Bitki? (Beşinci baskı) İstanbul: Hayyikitap, 2014: 1-253.
20. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effects of Ginger in Health and Physical Activity: Review of Current Evidence. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(Suppl 1): 36-42.
21. Karna P, Chagani S, Gundala SR, Rida PC, Asif G, Sharma V et al. Benefits of Whole Ginger Extract in Prostate Cancer. *Br. J. Nutr.* 2012;107(4): 473-484. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Zick SM, Turgeon DK, Vareed SK, Ruffin MT, Litzinger AJ, Wright BD et al. Phase II Study of the Effects of Ginger Root Extract on Eicosanoids in Colon Mucosa in People at Normal Risk for Colorectal Cancer. *Cancer Prev. Res.* 2011;4(11):1929-1937. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Habib SHM, Makpol S, Hamid NAA, Das S, Ngah WZW, Anum Y et al. Ginger Extract (*Zingiber officinale*) Has Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Effects on Ethionine-Induced Hepatoma Rats. *Clinics*.2008; 63, 807-813. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Yeşilada E. İyileştiren Bitkiler (Altıncı Baskı). İstanbul: Hayyikitap. 2017; 37-203.
25. Shukla Y, Singh M. Cancer Preventive Properties of Ginger: A Brief Review. *Food Chem. Toxicol.* 2007;45:683-690. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Nalbantsoy A, Ayyıldız Tamiş D, Akgün IH, Öztürk YT, Deliloğlu GI, Karaboz, I. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of *Zingiber officinalis* Extracts. *Fabad J. Pharm. Sci.* 2010;33:76-85.
27. Shokri F, Gharebaghi PM, Esfahani A, Sayyah-Melli M, Shobeiri MJ, Ouladsahebmadarek E et al. Comparison of the Complications of Platinum-Based Adjuvant Chemotherapy with and without Ginger in A Pilot Study on Ovarian Cancer Patients. *Int. J. Women's Health Reprod. Sci.* 2017;5(4):324-31. [[Crossref](#)]
28. Liu Y, Whelan RJ, Pattnaik BR, Ludwig K, Subudhi E, Rowland H et al. Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53. *PLoS One.* 2012;7(12):e53178. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Choudhury D, Das A, Bhattacharya A, Chakrabarti G. Aqueous Extract of Ginger Shows Antiproliferative Activity Through Disruption of Microtubule Network of Cancer Cells. *Food Chem. Toxicol.* 2010;48(10):2872-2880. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Nikkha BM, Maleki I, Hekmatdoost, A. Ginger in Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Food Sci. Nutr.* 2019;7(1):96-108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Citronberg J, Bostick R, Ahearn T, Turgeon DK, Ruffin MT, Djuric Z et al. Effects of Ginger Supplementation on Cell-Cycle Biomarkers in the Normal-Appearing Colonic Mucosa of Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer: Results from A Pilot, Randomized, and Controlled Trial. *Cancer Prev. Res* 2013;6(4):271-281. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Danwilai K, Konmun J, Sripanidkulchai BO, Subongkot S. Antioxidant Activity of Ginger Extract as A Daily Supplement in Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A pilot Study. *Cancer Manag. Res.* 2017;9:11-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. İpek G, Ergül M. Fitoterapi ve Kanser. *Health Sciences Student Journal.* 2021;1(1): 15-23.
34. Özdelikara A, Arslan B. Kemoterapiye Bağlı Bulantı-Kusma Yönetiminde Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemlerinin Kullanımı. *Gümüşhane Univ. Sağlık Bilim. Derg.* 2017;6(4): 218-223.
35. Panahi Y, Saadat A, Sahebkar A, Hashemian F, Taghikhani M, Abolhasani E. Effect of Ginger on Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Pilot, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Integr. Cancer Ther.* 2012;11(3):204-211. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Anh NH, Kim SJ, Long NP, Min JE, Yoon YC, Lee EG et al. Ginger on Human Health: A Comprehensive Systematic Review of 109 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 2020;12(1):157. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Konuklugil B. Zencefil'in (*Zingiber Officinale*) Tarih Boyunca Önemi ve Günümüzdeki Kullanımı. 2004.
38. Kılıç N, Eser P. [FFD Monografıları Bitkiler ve Etkileri: *Zingiber officinale*] Ankara: MN medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2011. p. 743-748.
39. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Tıbbi Bitki Monografıları: *Zingiber officinale*. p. 1.