

# KANSER HASTALARININ BAŞVURDUĞU GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TEDAVİLER

*Tıbbi Onkolog Gözü ile Bakış ve Onkolojik İlaçlarla Etkileşim*

Editör  
Dr. Abdullah SAKİN



© Copyright 2024

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

<b>ISBN</b> 978-625-399-694-9	<b>Sayfa ve Kapak Tasarımı</b> Akademisyen Dizgi Ünitesi
<b>Kitap Adı</b> Kanser Hastalarının Başvurduğu Geleneksel ve Tamamlayıcı Tedaviler - Tıbbi Onkolog Gözü ile Bakış ve Onkolojik İlaçlarla Etkileşim	<b>Yayıncı Sertifika No</b> 47518
<b>Editör</b> Abdullah SAKİN ORCID iD: 0000-0003-2538-8569	<b>Baskı ve Cilt</b> Vadi Matbaacılık
<b>Yayın Koordinatörü</b> Yasin DİLMEN	<b>Bisac Code</b> MED062000
	<b>DOI</b> 10.37609/akya.2380

#### Kütüphane Kimlik Kartı

Kanser Hastalarının Başvurduğu Geleneksel ve Tamamlayıcı Tedaviler - Tıbbi Onkolog Gözü ile Bakış ve Onkolojik İlaçlarla Etkileşim / ed. Abdullah Sakin.  
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.  
554 s. : tablo, şekil. ; 195x275 mm.  
Kaynakça ve İndeks var.  
ISBN 9786253996949  
1. Tıp--Onkoloji-- Geleneksel ve Tamamlayıcı Tedaviler.

#### UYARI

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozumu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

**GENEL DAĞITIM**  
**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara  
Tel: 0312 431 16 33  
siparis@akademisyen.com

[www.akademisyen.com](http://www.akademisyen.com)

# ÖNSÖZ

Dünyada ve ülkemizde kanser hastalarının büyük bir kısmı geleneksel ve tamamlayıcı tedavilere başvurmaktadır. Yapılan araştırmalarda hastaların kanseri yenmek, yan etkilerle mücadele etmek, im-mün sistemi güçlendirmek, fiziksel ve manevi rahatlık sağlamak, son bir “umut” veya tedavi için “her yolu” denediğinden emin olmak gibi çeşitli amaçlarla, genellikle zararsız yöntemler olarak düşündükleri tamamlayıcı tedavi yöntemlerine başvurdukları bildirilmiştir. Hastalar, mevcut hastalığın getirmiş olduğu çaresizlik nedeniyle çok fazla araştırma yapmadan bu yöntemlere başvurabiliyorlar. Ayrıca geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler sıklıkla hastanın aile üyeleri ve yakınları tarafından önerilebilmektedir. Bu durum bize hem hastaların hem de hekimlerin, alternatif tedavi ve ilaçların yararları ve tehlikeleri hakkında güvenilir, kanıta dayalı bilimsel bilgilere erişmeleri gerektiğinin önemini göstermektedir. Geleneksel ve tamamlayıcı tedavilerin birçok yan etkisi ve ilaç etkileşimi olabilmektedir. Ayrıca hastalar tarafından kütatif tedavi niyeti ile kullanılabilmekte ve bir kısım hastada hastalık semptomlarını azaltabileceğinden dolayı hastalık yükü ve tümör evresi artmaktadır. Bu durum hastaların kütatif tedavi olma şansını ellerinden alabilmektedir. Günümüzde hastalar tarafından kullanılan geleneksel ve tamamlayıcı tedavilerin çoğunluğu, yalnızca tedavi edici etkiyi değil aynı zamanda yan etkileri de kanıtlayacak metodolojik açıdan sağlam klinik araştırmalara tabi tutulmamıştır. Gelecekte güvenilir sonuçlar elde etmek için, alternatif tedavide kullanılan ya da kullanılacak ajanların randomize ve çift kör standart klinik araştırmalara tabi tutulması gerekmektedir. Klinisyenler, hastalarına tavsiyelerde bulunmadan önce ilgili tedavinin hangi klinik çalışmalara tabi tutulduğu, klinik çalışmaların gücü, çok merkezli randomize faz 2-3 çalışmaların olup olmadığı, çalışmaların kurallarına uygun olup olmadığı, ilgili tedavi ile ilgili randomize çalışmalardan elde edilen meta analizlerin olup olmadığına vakıf olmalıdırlar. Bu kitabı yazmaktaki amacımız geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler ile ilgili ulusal ve uluslararası indekslerde yayınlanmış makaleleri tarayıp kategorize ettikten sonra derlemek ve bu tedavilerin modern onkolojik ilaçlar ile olan etkileşimini ortaya koymaktır. Kitabımız bir öneri kitabı değildir. Bu kitabın her aşamasında emeği geçen arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma çok teşekkür ederim.

*Dr. Abdullah SAKIN*



# İÇİNDEKİLER

## A. KLİNİK ARAŞTIRMA TÜRLERİ

BÖLÜM 1	Klinik Araştırma Türleri.....	3
	<i>Ayşegül SAKİN</i>	

## B. BİTKİSEL TEDAVİLER

BÖLÜM 2	Geleneksel Çin Tıbbı.....	5
	<i>Kubilay KARABOYUN</i>	
BÖLÜM 3	Ginseng.....	11
	<i>Jamshid HAMDARD</i>	
BÖLÜM 4	Zerdeçal Ekstresi (Kurkumin/Turmeric).....	15
	<i>Saadet SİM YILDIRIM</i>	
BÖLÜM 5	KARA KOHOŞ OTU (CİMİCİFUGA RACEMOSA).....	21
	<i>Merve ÖZKAN</i>	
BÖLÜM 6	Ekinezya (Echinacea Purpurea).....	29
	<i>Abdussamet ÇELEBİ</i>	
BÖLÜM 7	Gingko Biloba.....	35
	<i>Mert ERCİYEŞTEPE</i>	
BÖLÜM 8	Flavonoidler.....	39
	<i>Aslı GEÇGEL</i>	
BÖLÜM 9	Yeşil Çay (Camellia Sinensis).....	51
	<i>Berkan KARABUĞA</i>	

BÖLÜM 10	Ada Çayı (Salvia Officinalis) .....	55
	<i>Seval ORMAN</i>	
BÖLÜM 11	Essiac Çayı.....	63
	<i>Shamkhal SAFAROV</i>	
BÖLÜM 12	Çörek Otu (Nigella Sativa).....	69
	<i>Özden DEMİR</i>	
BÖLÜM 13	Deve Dikeni (Silybum Marianum).....	79
	<i>Gamze SERİN ÖZEL</i>	
BÖLÜM 14	Isırgan Otu (Urtica Dioica) .....	85
	<i>Gülhan DİNÇ</i>	
BÖLÜM 15	Andız (Inula Viscoza) .....	93
	<i>Azer GÖKMEN</i>	
BÖLÜM 16	Garcinol (Garcinia Cambogia) .....	99
	<i>Serkan GÜLCÜ</i>	
BÖLÜM 17	Nar kabuğu (Punica Granatum).....	103
	<i>Orçun CAN</i>	
BÖLÜM 18	Kişniş (Coriandrum Sativum) .....	111
	<i>Nurbanu İNCİ</i>	
BÖLÜM 19	Biberiye (Rosmarinus Officinalis) .....	123
	<i>Pınar ÇOBAN EŞDUR</i>	
BÖLÜM 20	Zencefil (Zingber Officinale).....	129
	<i>Nadiye SEVER</i>	
BÖLÜM 21	Nane (Mentha Piperita) .....	135
	<i>Okan AYDIN</i>	
BÖLÜM 22	Papatya (Chammomilla Recutita) .....	145
	<i>Buket ŞAHİN ÇELİK</i>	
BÖLÜM 23	Zeytinyağı (Virgin Olive Oil) .....	151
	<i>Hayriye TANİN DEMİRCİ</i>	

BÖLÜM 24	Kekik (Thymus/ Thyme/ Thymus Vulgaris).....	157
	<i>Ahmet Emin ÖZTÜRK</i>	
BÖLÜM 25	Ökse Otu (Mistletoe) .....	165
	<i>Hacı ARAK</i>	
BÖLÜM 26	Keçiboynuzu (Ceratonia Siliqua) .....	173
	<i>Murad GULİYEV</i>	
BÖLÜM 27	Hurma (Phoenix Dactylifera) .....	179
	<i>Akif DOĞAN</i>	
BÖLÜM 28	İncir (Ficus Carica).....	187
	<i>Erkam KOCAASLAN</i>	
BÖLÜM 29	Sarımsak (Allium Sativum) ve Soğan (Allium Cepa).....	193
	<i>Ahmet AYDIN</i> <i>Sabin GÖKTAŞ AYDIN</i>	
BÖLÜM 30	Kava Kava (Piper Methysticum) .....	199
	<i>Yıldız GARİP BİLEN</i>	
BÖLÜM 31	Meyan kökü (Glycyrrhiza Uralensis).....	209
	<i>Altay ALİYEV</i>	
BÖLÜM 32	Sarı Kantaron (Hypericum Perforatum) .....	217
	<i>Mustafa ERSOY</i>	
BÖLÜM 33	Kedi Otu (Valeriana Officinalis).....	221
	<i>Mürsel SALI</i>	
BÖLÜM 34	Geven Otu (Astragalus) .....	225
	<i>Harun MUĞLU</i>	
BÖLÜM 35	Aloe Vera .....	233
	<i>Emir Gökhan KAHRAMAN</i>	
BÖLÜM 36	Kenevir (Cannabis) .....	237
	<i>Alperen Akansel ÇAĞLAR</i>	

BÖLÜM 37	Graviola Meyvesi ve Yaprağı (Annona Muricata Leaf) .....	245
	<i>Seda SALI</i>	
BÖLÜM 38	Reişi Mantarı (Reishi Shiitake Maitake) .....	251
	<i>Alper COŞKUN</i>	
BÖLÜM 39	Likopen (Solanum Lycopersicum) .....	259
	<i>Oğuzcan ÖZKAN</i>	
BÖLÜM 40	Modifiye Narenciye Pektini (Pectin) .....	269
	<i>Sümeyra DERİN</i>	
BÖLÜM 41	Bayır Turbu (Armoracia Rusticana) .....	275
	<i>Yasin SEZGİN</i>	
BÖLÜM 42	Akgünlük (Boswellia Serrata).....	281
	<i>Esra Şazimet KARS</i>	

## C. BİTKİSEL OLMAYAN TEDAVİLER

BÖLÜM 43	Balık Yağı / Omega Yağları .....	289
	<i>Nargiz MAJİDOVA</i>	
BÖLÜM 44	Melatonin .....	293
	<i>Aykut TURHAN</i>	
BÖLÜM 45	Köpekbalığı Kıkırdağı .....	303
	<i>Ömer GENÇ</i>	
BÖLÜM 46	Hidrazin .....	313
	<i>Doğan BAYRAM</i>	
BÖLÜM 47	Koenzim Q10 .....	317
	<i>Ekin KONCA KARABUĞA</i>	
BÖLÜM 48	Resveratrol .....	323
	<i>İbrahim BİLEN</i>	



BÖLÜM 49	Timus Ekstresi.....	331
	<i>Mehmet Cem FİDAN</i>	
BÖLÜM 50	Bal ve Propolis.....	339
	<i>Eyüp ÇOBAN</i>	
BÖLÜM 51	Mineral Takviyesi .....	349
	<i>Ömer Faruk ELÇİÇEK</i>	
BÖLÜM 52	Kefir Ve Kanser .....	357
	<i>Melek ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 53	Alfa Lipoik Asit .....	363
	<i>Hülya ODABAŞI BÜKÜN</i>	
BÖLÜM 54	Glutatyon.....	369
	<i>Fatma Pınar AÇAR</i>	
BÖLÜM 55	Mavi Akrep Zehiri (Rhopalurus Junceus).....	377
	<i>Muslih ÜRÜN</i>	
BÖLÜM 56	Spirulina .....	381
	<i>Özge YALICI</i>	
BÖLÜM 57	Chlorella .....	391
	<i>Şermin DİNÇ SONUŞEN</i>	

## D. VİTAMİNLER

BÖLÜM 58	C Vitamini (Askorbik Asit).....	399
	<i>Murat GÜNALTI</i>	
BÖLÜM 59	Vitamin D .....	405
	<i>Yunus Emre ALTINTAŞ</i>	
BÖLÜM 60	A Vitamini ve Karotenler.....	409
	<i>Tanju KAPAĞAN</i>	

BÖLÜM 61	Vitamin E.....	415
	<i>Güner AKGÜNER</i>	
BÖLÜM 62	B6 Vitamini (Pridoksin).....	419
	<i>Erdem SÜNGER</i>	
BÖLÜM 63	B12 Vitamini (Kobalamin) .....	425
	<i>Goncagul AKDAG</i>	
BÖLÜM 64	Folik Asit.....	429
	<i>Selen KANTARCI KARATAŞ</i>	
BÖLÜM 65	Multivitamin Kompleksleri .....	439
	<i>Ezgi TÜRKÖĞLU</i>	

## E. DİYETLER

BÖLÜM 66	Ketojenik Diyet .....	445
	<i>Ömer Faruk KUZU</i>	
BÖLÜM 67	Akdeniz Diyeti.....	451
	<i>Osman Bilge KAYA</i>	
BÖLÜM 68	Aralıklı Oruç .....	465
	<i>Ülviye OFLAS</i>	
BÖLÜM 69	Vegan Beslenme.....	469
	<i>Oğuzcan KINIKOĞLU</i>	

## F. DİĞER YÖNTEMLER

BÖLÜM 70	Akupunktur Tedavisi .....	479
	<i>Gülin Alkan ŞEN</i>	
BÖLÜM 71	Yoga/Meditasyon.....	485
	<i>Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU</i>	

BÖLÜM 72	Hypnotherapy.....	491
	<i>Zeynep ALTUNDAĞ DERİN</i>	
BÖLÜM 73	Aromatherapy.....	495
	<i>Pınar PEKER</i>	
BÖLÜM 74	Ayurveda.....	505
	<i>Salih TÜNBEKİCİ</i>	
BÖLÜM 75	Hacamat (Cupping Therapy).....	511
	<i>Mahmut KARA</i>	
BÖLÜM 76	Ozon Tedavisi .....	521
	<i>Murat ALAN</i>	
BÖLÜM 77	Tüm Vücut Hipertermi (Whole Body Hyperthermia) .....	525
	<i>Şaban SEÇMELER</i>	



## YAZARLAR

**Uzm. Dr. Goncağül AKDAĞ**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Güner AKGÜNER**

Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Murat ALAN**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Altay ALİYEY**

Liv Bona Dea Hastanesi Onkoloj

**Uzm. Dr. Yunus Emre ALTINTAŞ**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji,

**Uzm. Dr. Hacı ARAK**

Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Ahmet AYDIN**

İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Okan AYDIN**

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Sabin GÖKTAŞ AYDIN**

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma hastanesi, Tıbbi Onkoloji

**Uzm. Dr. Fatma Pınar AÇAR**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Doğan BAYRAM**

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. İbrahim BİLEN**

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Yıldız GARİP BİLEN**

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Hülya ODABAŞI BÜKÜN**

Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Orçun CAN**

Acıbadem Maslak Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Alper COŞKUN**

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Alperen Akansel ÇAĞLAR**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Abdussamet ÇELEBİ**

Marmara Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Buket ŞAHİN ÇELİK**

Ege üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Onkoloji BD

**Uzm. Dr. Eyüp ÇOBAN**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Özden DEMİR**

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Arş. Gör. Hayriye TANİN DEMİRCİ**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Sümeyra DERİN**

Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Zeynep ALTUNDAĞ DERİN**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Gülhan DİNÇ**

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Akif DOĞAN**

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Ömer Faruk ELÇİÇEK**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Mert ERCİYEŞTEPE**

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ERSOY**

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Arş. Gör. Pınar ÇOBAN EŞDUR**

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Arş. Gör. Mehmet Cem FİDAN**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Ömer GENÇ**

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

**Uzm. Dr. Aslı GEÇGEL**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Murad GULİYEV**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Dr. Öğr. Üyesi Azer GÖKMEN**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Serkan GÜLCÜ**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü

**Uzm. Dr. Murat GÜNALTILI**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

**Uzm. Dr. Jamshid HAMDARD**

Medipol Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Arş. Gör. Nurbanu İNCİ**

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Emir Gökhan KAHRAMAN**

İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Tanju KAPAĞAN**

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Arş. Gör. Mahmut KARA**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Kubilay KARABOYUN**

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Uzm. Dr. Berkan KARABUĞA**

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Dr. Ekin KONCA KARABUĞA**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Selen KANTARCI KARATAŞ**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Esra Şazimet KARS**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Birimi

**Uzm. Dr. Osman Bilge KAYA**

Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Oğuzcan KINIKOĞLU**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

**Dr. Erkam KOCAASLAN**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Uzm. Dr. Ömer Faruk KUZU**

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Nargiz MAJİDOVA**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Harun MUĞLU**

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Ülviye OFLAS**

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Seval ORMAN**

Yandal Asistanı, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

**Arş. Gör. Melek ÖZDEMİR**

Pamukkale üniversitesi tıp fakültesi, iç hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Gamze SERİN ÖZEL**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Dr. Merve ÖZKAN**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

**Uzm. Dr. Oğuzcan ÖZKAN**

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

**Uzm. Dr. Ahmet Emin ÖZTÜRK**

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Arş. Gör. Pınar PEKER**

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Arş. Gör. Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU**

Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Shamkhal SAFAROV**

İstanbul üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa tıp fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

**Doç. Dr. Ayşegül SAKİN**

**Uzm. Dr. Mürsel SALI**

Bursa Uludağ Üniversitesi, İç Hastalıkları, Tıbbi Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Seda SALI**

Bursa Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji

**Arş. Gör. Nadiye SEVER**

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Yasin SEZGİN**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. Şaban SEÇMELER**

İstanbul Altınbaş Üniversitesi Bahçelievler Medikalpark Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Şermin DİNÇ SONUŞEN**

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Erdem SÜNGER**

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji  
Kliniği

**Uzm. Dr. Gülin Alkan ŞEN**

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji  
Kliniği

**Uzm. Dr. Aykut TURHAN**

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji  
AD.

**Uzm. Dr. Salih TÜNBEKİCİ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji  
BD.

**Uzm. Dr. Ezgi TÜRKOĞLU**

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Muslih ÜRÜN**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi  
Onkoloji BD.

**Uzm. Dr. Özge YALICI**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Uzm. Dr. Saadet SİM YILDIRIM**

Ege Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD.





## SONUÇ

Kurallarına uygun şekilde tasarlanmış klinik çalışmalar hasta bakımı ve yeni tedavilere yol gösterici olmaya devam etmektedir. Günümüzde birçok klinik çalışmanın sonuçları yayınlanmakta ve yeni çalışmalar başlamaktadır. Klinisyenler tedavi kararı verirken kullanacakları tedavi modalitesi ile ilgili yapılan çalışmalara hakim olmalı ve çalışmaların klinik gücünü ve önemini bilmelidirler. Günümüzde en yüksek klinik öneme sahip çalışmalar, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmaların meta analizleridir.

## KAYNAKLAR

1. Cancer Research UK. clinical-trials 2024 (19/01/2024 tarihinde <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are/types-of-clinical-trials> adresinden ulaşılmıştır)
2. National Institutes of Health. NIH Clinical Research Trials and You 2024 (19/01/2024 tarihinde <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics> adresinden ulaşılmıştır).
3. Wang JJ, Attia J. Study designs in epidemiology and levels of evidence. *Am J Ophthalmol.* 2010 Mar;149(3):367-70. doi: 10.1016/j.ajo.2009.08.001. PMID: 20172064.
4. Gupta S, Bansal RN. Curricular adequacy on basics of clinical trials. *Indian J Pharmacol.* 2019; 51(2): 109-115.
5. Rezigalla AA. Observational Study Designs: Synopsis for Selecting an Appropriate Study Design. *Cureus.* 2020 Jan 17;12(1):e6692. doi: 10.7759/cureus.6692. PMID: 31988824; PMCID: PMC6970097.
6. Sabin CA. Clinical trials: a practical guide to design, analysis and reporting. *Clin Med (Lond).* 2006 Nov 1;6(6):619-20. doi: 10.7861/clinmedicine.6-6-619a. PMCID: PMC4952780.
7. Aartman IH, van Loveren C. Onderzoeksontwerpen en de ladder van evidence [Research designs and levels of evidence]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2007 Apr;114(4):161-5. Dutch. PMID: 17484412.
8. Süt N. Study designs in medicine. *Balkan Med J.* 2014 Dec;31(4):273-7. doi: 10.5152/balkanmedj.2014.1408. PMID: 25667779; PMCID: PMC4318396.
9. FDA. Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials. (19/01/2024 tarihinde <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/clinical-trials-and-human-subject-protection> adresinden ulaşılmıştır).
10. Cardwell JM. An overview of study design. *J Small Anim Pract.* 2008 May;49(5):217-8. doi: 10.1111/j.1748-5827.2008.00594.x. Erratum in: *J Small Anim Pract.* 2008 Sep;49(9):487. PMID: 18445164.
11. Gelband H. A Report on the Sponsors of Cancer Treatment Clinical Trials and Their Approval and Monitoring Mechanisms. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. COMMON ELEMENTS OF CLINICAL TRIAL REVIEW CRITERIA. (19/01/2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224010/> adresinden ulaşılmıştır).
12. Venkataramana Kandi , Sabitha Vadakedath. Clinical Research: An Overview of Study Types, Designs, and Their Implications in the Public Health Perspective. *American Journal of Clinical Medicine Research.* 2021, 9(2), 36-42. DOI: 10.12691/ajcmr-9-2-1.
13. Malik L, Cooper J. A comparison of the quality of informed consent for phase I oncology trials over a 30-year period. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Nov;82(5):907-910. doi: 10.1007/s00280-018-3673-x. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30151620.
14. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement: oversight of clinical research. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 15;21(12):2377-86. doi: 10.1200/JCO.2003.04.026. Epub 2003 Apr 29. PMID: 12721281.
15. Wen G, Liu X, Huang L, Shu J, Xu N, Chen R, Huang Z, Yang G, Wang X, Xiang Y, Lu Y, Yuan H. Readability and Content Assessment of Informed Consent Forms for Phase II-IV Clinical Trials in China. *PLoS One.* 2016 Oct 4;11(10):e0164251. doi: 10.1371/journal.pone.0164251. PMID: 27701471; PMCID: PMC5049790.
16. Loo VC, Kim S, Johnson LM, Kay H, Yi A, Chen J, Asmar-Abdien LO. Preventing Potential Patient Harm Through Clinical Content Interventions During Oncology Clinical Trial Implementation. *J Patient Saf.* 2023 Oct 1;19(7):460-464. doi: 10.1097/PTS.0000000000001154. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37616191; PMCID: PMC10545059.
17. Febraro M, Kazemi G, Juergens R, Pond GR. Trainee Evaluations of Preparedness for Clinical Trials in Medical Oncology-A National Questionnaire. *Curr Oncol.* 2023 Aug 15;30(8):7627-7637. doi: 10.3390/curroncol30080553. PMID: 37623034; PMCID: PMC10453465.
18. Mueller KF, Briel M, Strech D, et al. Dissemination Bias in Systematic Reviews of Animal Research: A Systematic Review. *PLoS One.* 2014; 9(12): e116016.
19. Wu C, Wang N, Wang Q, Wang C, Wei Z, Wu Z, Yu S, Jiang X. Participants' understanding of informed consent in clinical trials: A systematic review and updated meta-analysis. *PLoS One.* 2024 Jan 2;19(1):e0295784. doi: 10.1371/journal.pone.0295784. PMID: 38166097; PMCID: PMC10760836.
20. McGrath TA, Alabousi M, Skidmore B, et al. Recommendations for reporting of systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy: a systematic review. *Syst Rev.* 2017; 6: 194.



## Bölüm 2

# GELENEKSEL ÇİN TIBBI

Kubilay KARABOYUN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Geleneksel Çin tıbbı (GÇT) hastalıkların tedavisine yönelik binlerce yıllık birikimin eseri olarak benzersiz bir teorik ve pratik yaklaşıma sahiptir. Geleneksel tedaviler arasında bitkisel ilaçlar, akupunktur, masaj ve yakı gibi yöntemler bulunur. Geleneksel Çin tıp teorisinin ilk belgelenmiş kaynağı olan Huangdi Nei Jing (“Sarı İmparatorun İç Klasığı”) milattan önce (MÖ) 300 ile 100 yılları arasında yazılmıştır. Sağlıklı yaşam tarzları, egzersiz, diyet hakkında tavsiyeler, kronik hastalıkların önlenmesine yönelik önlemleri içeren çok çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisini günümüze yakın güncel paradigmalara uyumlu şekilde içerir(1). Geleneksel tıp yaklaşımlarının çoğu formunda olduğu gibi, Çin tıbbının teorik ve tanısal temeli Batı bilim dünyasının bilimsel temelleri üzerinden açıklanamaz. Kökleri Çin medeniyetinin felsefesi, mantık ve inançlarına dayanır ve her ne kadar batı bilimine ters gibi algılsa da iç mantığı; düşünce ve uygulama tarzları ile tamamen kendi içinde tutarlı bir sistemdir. GÇT uygulamalarının ana yönleri arasında bitkisel ilaçlar, akupunktur ve masaj gibi diğer fizik tedaviler

yer alır. Geleneksel Çin bitkisel formülasyonları genellikle GÇT'nin ataları tarafından geliştirildi ve yin ve yang, beş element ve meridyenler dahil olmak üzere Çin tıbbı teorilerine dayanır. Tek bir formülasyon genellikle çok sayıda bileşene sahiptir. Günümüzde, doğal bitkiler ve GÇT modern ilaçların önemli kaynaklarıdır ve günümüzün en çok kullanılan ilaçlarının yaklaşık %45'i doğal ürünlerden veya bunların türevlerinden kaynaklanmaktadır(2).

Geleneksel Çin tıbbının klinik uygulamada kanserler üzerinde ya doğrudan tümör oluşumunu ve gelişimini inhibe ederek ya da kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu yan etkileri azaltarak ve diğer tedavilerin dozajını azaltarak dikkate değer etkileri vardır. Asyada yapılan, 500 000 fazla bir örneklem grubunu içeren kanser hasta popülasyonunda yapılan bir gerçek yaşam çalışmasında GÇT kullananların yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, medikal visit gibi değişenleri GÇT kullanmayan benzer gruplara karşılaştırıldığında ölüm riskleri daha az riskli bulunmuştur(3). Randomize çift kör bir akciğer kanseri çalışmasında ise, Bir GÇT formülünden türetilen Yang-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, kubilaykaraboyun@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1783-8075

ve etkinliğini artırma kapasitesine sahip olduğunu doğrulamıştır. GÇT'nin kanser tedavisindeki potansiyelini tam olarak kullanabilmek ve uygulama alanını genişletmek için, daha birçok GÇT türevi bileşiğin altında yatan mekanizmalardan daha fazla yararlanılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kaptchuk TJ. The web that has no weaver. New York: Congdon and Weed,1983 1. Kaptchuk TJ. The web that has no weaver. New York: Congdon and Weed,1983
2. Patridge E., Gareiss P, Kinch MS, Hoyer D. (2016). An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. *Drug discovery today*, 21(2), 204-207.
3. Kuo YT, Chang TT, Muo CH et al., "Use of complementary traditional Chinese medicines by adult cancer patients in taiwan: a nationwide population-based study," *Integrative Cancer Therapies*, vol. 17, no. 2, pp. 531-541, 2018
4. Zhang SY, Gu CH and Gao XD: A randomly double-blinded and multicentre study of chemotherapy assisted Yangzhengxiaoji capsule on treating primary hepatic carcinoma. *J Diffic Compl Case*. 8:461-464. 2009
5. Konkimalla VB and Efferth T: Evidence-based Chinese medicine for cancer therapy. *J Ethnopharmacol*. 116:207-210. 2008
6. Wang GS: Medical uses of Mylabis in ancient China and recent studies. *J Ethnopharmacol*. 26:147-162. 1989
7. Lu CX, Nan KJ and Lei Y: Agents from amphibians with anticancer properties. *Anticancer Drugs*. 19:931-939. 2008.
8. Yoshida Y, Wang MQ, Liu JN et al: Immunomodulating activity of Chinese medicinal herbs and *Oldenlandia diffusa* in particular. *Int J Immunopharmacol*. 19:359-370. 1997
9. Liu D and Chen Z: The effects of cantharidin and cantharidin derivates on tumour cells. *Anticancer Agents Med Chem*. 9:392-396. 2009
10. Liu J, Shi Z, Xu Z, et al: Clinical observation on treatment of non-parvicellular carcinoma of the lung with jin fu kang oral liquid. *J Tradit Chin Med*. 20:96-100. 2000
11. Hu SY. A contribution to our knowledge of ginseng. *Am J Chin Med*. 1977;5:1-23
12. Yun TK and Choi SY: Preventive effect of ginseng intake against various human cancers: a case-control study on 1987 pairs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 4:401-408. 1995
13. Hofseth LJ and Wargovich MJ: Inflammation, cancer, and targets of ginseng. *J Nutr*. 137 (Suppl 1):183S-185S. 2007
14. Lee TK, Johnke RM, Allison RR, et al. Radioprotective potential of ginseng. *Mutagenesis*. 20:237-243. 2005
15. Liu D and Chen Z: The effects of cantharidin and cantharidin derivates on tumour cells. *Anticancer Agents Med Chem*. 9:392-396. 2009
16. Q. Meng LF, Yau JG, Lu et al. Chemical profiling and cytotoxicity assay of bufadienolides in toad venom and toad skin. *J Ethnopharmacol.*, 187 (2016), pp. 74-82
17. Deng LJ, Hu LP, Peng QL, et al. Hellebrigenin induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells through inhibition of Akt. *Chemico-Biological Interactions*, 219, 184-194
18. Meng Z, Yang P, Shen Y, et al: Pilot study of Huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, non-small cell lung cancer, or pancreatic cancer. *Cancer*. 115:5309-5318. 2009
19. Pan L: Practical road of "the numeral turn Chinese herbal medicine" for Shenqi fuzheng injection. *Journal of China Prescription Drug*. 2009, 1 (82): 37-39
20. Zhong ZH: Dictate history: A national new medicine that come from experiential prescription. *Journal of China Prescription Drug*. 2009, 1 (82): 33-36
21. Dong J, Su SY, Wang MY et al: Shenqi fuzheng, an injection concocted from Chinese medicinal herbs, combined with platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Exp Clin Cancer Res*. 29:1372010
22. Dai Z, Wan X, Kang H, et al: Clinical effects of shenqi fuzheng injection in the neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer and the effects on T-lymphocyte subsets. *J Tradit Chin Med*. 28:34-38. 2008
23. Ye L Ji K, Frewer N, et al. Impact of Yangzheng Xiaoji on the adhesion and migration of human cancer cells: the role of the AKT signalling pathway. *Anticancer Res*. 32:2537-2543. 2012
24. Xue K, Shan F and Ji J: Meta-analysis of the safety of Yangzhengxiaoji capsule for the treatment of cancer and precancerosis. *Chin J Clin Oncol*. 40:1318-1323. 2013
25. Li T, Tamada K, Abe K, et al: The restoration of the anti-tumor T cell response from stress-induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hochu-eki. *Immunopharmacology*. 43:11-21. 19



ölçümlerinde ginseng kolunda plaseboya kıyasla ruh halinde ve “uyuma becerilerinde” istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptamışlar ( $p < .0001$ )(11).

## Yan Etkiler ve İdeal Doz

Yanetki açısından yapılan çalışmalara bakıldığında çok az yanetki bildirilmiştir. Chang ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %11'inin 2. derece ishal yaşadığını bildirilmiştir; ancak bu, ginseng'e değil, metilfenidate'a bağlanmış (9). Yennurajalingam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ginseng ile tedavi edilen bir hastada kol enfeksiyonu bildirilmiştir, ancak ginseng ile ilişkisi bilinmemektedir (10). Pourmohamadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada herhangi bir yanetki bildirmemişler (11). Barton ve arkadaşlarının 2010 ve 2013 yıllarında yaptıkları çalışmalarda tedavi ve plasebo kolu arasında toksisiteelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmemişler (7,8).

Yapılan çalışmalarda hem Amerikan hem de Asya ginsengi farklı dozlarda kullanılmış. Yennurajalingam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, günde iki kez 400 mg Asya ginsenginin dozu değerlendirilmiş ve yorgunlukta herhangi bir iyileşme saptanamamış (10). Benzer şekilde, Pourmohamadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, günde 100 mg Asya ginsengi değerlendirilmiş ve yorgunlukta önemli bir iyileşme bildirilmemiş (11). Hem Barton ve arkadaşları hem de Chang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, birkaç yan etki bildirilen günlük 2.000 mg Amerikan ginsengi alan hastalarda yorgunlukta önemli bir azalma saptamışlar (8,9).

## SONUÇ

Mevcut veriler kansere bağlı gelişen yorgunluğu azaltma konusunda Amerikan ginsengi kullanımını desteklemektedir; fakat ideal doz ve sürenin iyi belirlenmesi gerekiyor. Asya ginsengi ile ilgili

yapılan çalışmalarda Amerikan ginsengi ile karşılaştırıldığında, Asya ginsengi CRF'yi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileştirmemiş. Bu bilgilerin tekrarlanması ve ideal doz, yan etki profili ve sürenin belirlenebilmesi için geniş kapsamlı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç var. Bu nedenle, mevcut literatür bilgileri ışığında standart bir doz önermek için elimizde yeterli veri yoktur. Fakat yapılacak klinik çalışmalar için günlük 2.000 mg Amerikan ginsengi başlangıç noktası olarak düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Kiefer D, Pantuso T. Panax ginseng. Am Fam Physician. 2003 Oct 15;68(8):1539-42. PMID: 14596440.
2. Bach HV, Kim J, Myung SK, Cho YA. Efficacy of Ginseng Supplements on Fatigue and Physical Performance: a Meta-analysis. J Korean Med Sci. 2016 Dec;31(12):1879-1886. doi: 10.3346/jkms.2016.31.12.1879. PMID: 27822924; PMCID: PMC5102849.
3. Szczuka D, Nowak A, Zakłós-Szyda M, Kochan E, Szymańska G, Motyl I, Blasiak J. American Ginseng (*Panax quinquefolium* L.) as a Source of Bioactive Phytochemicals with Pro-Health Properties. Nutrients. 2019 May 9;11(5):1041. doi: 10.3390/nu11051041. PMID: 31075951; PMCID: PMC6567205.
4. Davis MP, Behm B. Ginseng: A Qualitative Review of Benefits for Palliative Clinicians. Am J Hosp Palliat Care. 2019 Jul;36(7):630-659. doi: 10.1177/1049909118822704. Epub 2019 Jan 27. PMID: 30686023.
5. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. Phytomedicine. 2000 Jul;7(4):273-82. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80044-6. PMID: 10969720.
6. Mancuso C, Santangelo R. Panax ginseng and Panax quinquefolius: From pharmacology to toxicology. Food Chem Toxicol. 2017 Sep;107(Pt A):362-372. doi: 10.1016/j.fct.2017.07.019. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28698154; PMCID: PMC7116968.
7. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, Sloan JA, Johnson PA, Figueras C, Duane S, Mattar B, Liu H, Atherton PJ, Christensen B, Loprinzi CL. Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. Support Care Cancer. 2010 Feb;18(2):179-87. doi: 10.1007/s00520-009-0642-2. Epub 2009 May 6. PMID: 19415341; PMCID: PMC3911883.
8. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linquist B, Sloan JA, Nichols CR, McGinn TW, Stella PJ, Seeger GR, Sood A, Loprinzi CL. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefoli-*

- us) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. J Natl Cancer Inst. 2013 Aug 21;105(16):1230-8. doi: 10.1093/jnci/djt181. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23853057; PMCID: PMC3888141.
9. Chang YD, Smith J, Portman D, Kim R, Oberoi-Jassal R, Rajasekhara S, Davis M. Single Institute Experience With Methylphenidate and American Ginseng in Cancer-Related Fatigue. Am J Hosp Palliat Care. 2018 Jan;35(1):144-150. doi: 10.1177/1049909117695733. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28299946.
  10. Yennurajalingam S, Tannir NM, Williams JL, Lu Z, Hess KR, Frisbee-Hume S, House HL, Lim ZD, Lim KH, Lopez G, Reddy A, Azhar A, Wong A, Patel SM, Kuban DA, Kaseb AO, Cohen L, Bruera E. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of *Panax Ginseng* for Cancer-Related Fatigue in Patients With Advanced Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Sep;15(9):1111-1120. doi: 10.6004/jnccn.2017.0149. PMID: 28874596.
  11. Pourmohamadi K, Ahmadzadeh A, Latifi M. Investigating the Effects of Oral Ginseng on the Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Patients with Non-Metastatic Cancer. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2018 Oct 1;12(4):313-317. PMID: 30774832; PMCID: PMC6375369.



## Bölüm 4

# ZERDEÇAL EKSTRESİ (KURKUMİN/TURMERIC)

Saadet SİM YILDIRIM<sup>1</sup>

### MEME KANSERİ

Meme kanseri hücrelerinin çoğalmasında pro-inflamatuar transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B önemli bir rol oynar (11). NF- $\kappa$ B, birçok genin düzenlenmesini ve hücrel sinyal yollarında yer alan proteinlerin ekspresyonunu yöneterek kanser gelişimine neden olabilir (12).

Kurkuminin meme kanseri hücreleri üzerine etkisi birçok *in vitro* çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, kurkuminin NF- $\kappa$ B'nin nükleer translokasyonunu baskıladığı ve sırasıyla MCF-7 ve MDA-MB-453 meme kanseri hücrelerinde p100 ve p52 seviyelerini azalttığı bulunmuştur (11). Meme kanserinde bir ilaç hedefi olarak bilinen Her-2 kurkumin tarafınca inhibe edilebilmektedir(13). Ayrıca kurkuminin Akt/mTOR fosforilasyonunu inhibe ettiği böylece T47D ve MCF7 dahil olmak üzere çeşitli meme kanseri hücre dizilerinin döngüsünün durmasına neden olduğu bulundu (14). Kurkuminin suda çözünürlüğünün zayıf olması, karaciğerde metabolitlerine hızlı ayrılması ve sınırlı sistemik dolaşımı olması nedeni ile biyoyararlanımı arttırmak amaçlanarak nanopartikül bazlı formüllerle

yapılan bir çalışmada, nanopartiküllerin tek başına kurkuminden daha fazla antikanser aktivitesi sergilediği gösterildi (15). Son zamanlarda, kurkuminin meme kanseri hücrelerinde miRNA'ların (kansere dahil çeşitli hastalıklarda rol oynayan 18-22 nükleotitten oluşan kodlayıcı olmayan diziler) ekspresyonunu modüle etme potansiyeli rapor edildi (16). Kurkuminin meme kanserinde onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunu etkileyebildiği, bu sebeple tümör oluşumunun, metastazın baskılandığı ve apoptozisin indüklendiği izlendi (16).

Meme kanserinde adjuvant tedavide sık olarak kullanılan radyoterapinin bir komplikasyonu olan dermatit uzun süreli cilt tedavisi gerektirebilmektedir (17).

Randomize bir faz II çalışma, kurkuminin radyasyona bağlı dermatitte etkinliğini değerlendirdi (18). Radyoterapi ile birlikte kurkumin içeren jelin cilde uygulanması ile hem cildin su kaybının azaltıldığı hem de anti-inflamatuar etki sebebi ile dermatitin yoğunluğunda azalma tespit edildi (18). Başka bir fazII çalışmada, 35 meme kanseri hastasına radyoterapi ile eş zamanlı ola-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD., saadet\_sim@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7441-3532



## KAYNAKLAR

- Priyadarsini, K.I. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules* 2014, 19, 20091–20112.
- Dutta, B. Study of secondary metabolite constituents and curcumin contents of six different species of genus *curcuma*. *J. Med. Plants* 2015, 3, 116–119.
- B. Aggarwal, A. Kumar, A. C. Bharti, *Anticancer Res.* 2003, 23, 363– 398.
- Kyritsis, A.; Bondy, M.; Levin, V. Modulation of Glioma Risk and Progression by Dietary Nutrients and Antiinflammatory Agents. *Nutr. Cancer* 2011, 63, 174–184
- S. Singh, *Cell* 2007, 130, 765– 768.
- S. Prasad, B. Aggarwal *Turmeric, the Golden Spice: from Traditional Medicine to Modern Medicine*
- Büşra TOPTAŞ, Zeynep ATEŞ ALAGÖZ
- W. P. Steward, A. J. Gescher, *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52, 1005– 1009 Curcumin in cancer management: Recent results of analogue design and clinical studies and desirable future research
- Muskan Bhatia, Mihir Bhalerao, Natália Cruz-Martins, Dleep kumar. PMID: 33837579 DOI: 10.1002/ptr.7121 ; 2021.
- Liu, Q.; Loo, W.T.Y.; Sze, S.C.W.; Tong, Y. Curcumin inhibits cell proliferation of MDA-MB-231 and BT-483 breast cancer cells mediated by down-regulation of NFκB, cyclinD and MMP-1 transcription. *Phytomedicine* 2009, 16, 916–922.
- Coker-Gurkan, A.; Celik, M.; Ugur, M.; Arisan, E.D.; Obakan-Yerlikaya, P.; Durdu, Z.B.; Palavan-Unsal, N. Curcumin inhibits autocrine growth hormone-mediated invasion and metastasis by targeting NF-κB signaling and polyamine metabolism in breast cancer cells. *Amino Acids* 2018, 50, 1045–1069.
- Karin, M. (2006). NF-κB and cancer: mechanisms and targets. *Molecular Carcinogenesis*, 45(6), 355-361. <https://doi.org/10.1002/mc.2017>
- Yim-im, W.; Sawatdichaiikul, O.; Semsri, S.; Horata, N.; Mokmak, W.; Tongsimma, S.; Suksamrarn, A.; Choowongkamon, K. Computational Analyses of Curcuminoid Analogs against Kinase Domain of HER2. *BMC Bioinform.* 2014,
- Shan, H.; Yingchun, X.; Liwei, M.; Liming, H.; He, S. Curcumin inhibits proliferation and promotes apoptosis of breast cancer cells. *Exp. Ther. Med.* 2018, 16, 1266–1272.
- Kumari, M., Sharma, N., Manchanda, R. et al. PGMD/curcumin nanoparticles for the treatment of breast cancer. *Sci Rep* 11, 3824 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81701-x>. PGMD/curcumin nanoparticles for the treatment of breast cancer
- Norouzi, S.; Majeed, M.; Pirro, M.; Generali, D.; Sahabkar, A. Curcumin as an Adjunct Therapy and microRNA Modulator in Breast Cancer. *Curr. Pharm. Design* 2018, 24, 171–177.
- E. Lopez, M.I. Nunez, M.R. Guerrero, R. del Moral, J.L. de Dios, M.R. del Mar, et al. Breast cancer acute radiotherapy morbidity evaluated by different scoring systems. *Breast Cancer Res Treat*, 73 (2002), pp. 127–134
- Prophylactic Topical Agents in Reducing Radiation-Induced Dermatitis in Patients with Non-Inflammatory Breast Cancer or Breast Cancer *in situ*. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02556632.*
- Oral Curcumin for Radiation Dermatitis. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01246973.* Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01246973?term=%22curcumin%22+and+%22cancer%22&rank=35>.
- Zhang, B.Y.; Shi, Y.Q.; Chen, X.; Dai, J.; Jiang, Z.F.; Li, N.; Zhang, Z.B. Protective effect of curcumin against formaldehyde-induced genotoxicity in A549 Cell Lines. *J. Appl. Toxicol.* 2013, 33, 1468–1473.
- Xu, Y.; Zhang, J.; Han, J.; Pan, X.; Cao, Y.; Guo, H.; Pan, Y.; An, Y.; Li, X. Curcumin inhibits tumor proliferation induced by neutrophil elastase through the upregulation of α1-antitrypsin in lung cancer. *Mol. Oncol.* 2012, 6, 405–417.
- Zhou, G.Z.; Li, A.F.; Sun, Y.H.; Sun, G.C. A novel synthetic curcumin derivative MHMM-41 induces ROS-mediated apoptosis and migration blocking of human lung cancer cells A549. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 103, 391–398.
- Lev-Ari, S.; Starr, A.; Vexler, A.; Karaush, V.; Loew, V.; Greif, J.; Fenig, E.; Aderka, D.; Ben-Yosef, R. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer Res.* 2006, 26, 4423–4430.
- Li, S.; Liu, Z.; Zhu, F.; Fan, X.; Wu, X.; Zhao, H.; Jiang, L. Curcumin lowers erlotinib resistance in non-small cell lung carcinoma cells with mutated EGF receptor. *Oncol. Res.* 2013, 21, 137–144.
- Ide, H.; Lu, Y.; Noguchi, T.; Muto, S.; Okada, H.; Kawato, S.; Horie, S. Modulation of AKR 1C2 by curcumin decreases testosterone production in prostate cancer. *Cancer Sci.* 2018, 109, 1230–1238.
- Yang, C.; Ma, X.; Wang, Z.; Zeng, X.; Hu, Z.; Ye, Z.; Shen, G. Curcumin induces apoptosis and protective autophagy in castration-resistant prostate cancer cells through iron chelation. *Drug Des. Dev. Ther.* 2017, 11, 431–439.
- Chen, S.; Nimick, M.; Cridge, A.G.; Hawkins, B.C.; Rosengren, R.J. Anticancer potential of novel curcumin analogs towards castrate-resistant prostate cancer. *Int. J. Oncol.* 2018, 52, 579–588.
37. Mahammed H, Planchat E, Pouget M, Durando X, Curé H, Guy L, et al. The new combination docetaxel, prednisone and curcumin in patients with castration-resistant prostate cancer: A pilot phase II study. *Oncology* 2016; 90: 69–78.
- Pandey, A.; Vishnoi, K.; Mahata, S.; Tripathi, S.C.; Misra, S.P.; Misra, V.; Mehrotra, R.; Dwivedi, M.; Bharti, A.C. Berberine and curcumin target survivin and STAT3 in gastric cancer cells and synergize actions of standard chemotherapeutic 5-Fluorouracil. *Nutr. Cancer* 2015, 67, 1293–1304.
- Kuttan, G.; Kumar, K.B.H.; Guruvayoorappan, C.; Kuttan, R. Antitumor, antiinvasion, and antimetastatic effects of curcumin. The molecular targets and therapeutic

- tic uses of curcumin in health and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007, 595, 173–184.
31. Park, J.; Contreas, C.N. Anti-carcinogenic properties of curcumin on colorectal cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010, 2, 169–176.
  32. Cruz-Correa, M.; Shoskes, D.A.; Sanchez, P.; Zhao, R.; Hylind, L.M.; Wexner, S.D.; Giardiello, F.M. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 4, 1035–1038.
  33. Cruz-Correa, M.; Hylind, L.M.; Marrero, J.H.; Zahurak, M.L.; Murray-Stewart, T.; Casero, R.A., Jr.; Montgomery, E.A.; Iacobuzio-Donahue, C.; Brosens, L.A.; Offerhaus, G.J.; et al. Efficacy and Safety of Curcumin in Treatment of Intestinal Adenomas in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology* 2018, 155, 668–673.
  34. Shehzad, A.; Lee, J.; Huh, T.L.; Lee, Y.S. Curcumin induces apoptosis in human colorectal carcinoma (HCT-15) cells by regulating expression of Prp4 and p53. *Mol. Cells* 2013, 35, 526–532.
  35. Lynne M Howells,Chinenye O O Iwuji,Glen R B Irving,Shaun Barber,Harriet Walter,Zahirah Sidat,Nicola Griffin-Teall,Rajinder Singh,Nalini Foreman,Samita R Patel,Bruno Morgan,William P Steward,Andreas Gescher,Anne L Thomas,Karen Brown Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. 2019.
  36. Kunati, S.R.; Yang, S.M.; William, B.M.; Xu, Y. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of curcumin, curcumin glucuronide and curcumin sulfate in a phase II clinical trial. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018, 156, 189–198.
  37. Liu, C.; Yang, X.; Wu, W.; Zhao, L.; Xiao, H.; Luo, F.; Shen, Y.; Lin, Q. Elaboration of curcumin-loaded rice bran albumin nanoparticles formulation with increased in vitro bioactivity and in vivo bioavailability. *Food Hydrocoll.* 2018, 77, 834–842.
  38. Soleimani, V.; Sahebkar, A.; Hosseinzadeh, H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother. Res.* 2018, 32, 985–995.
  39. Ryan, J.L.; Heckler, C.E.; Ling, M.; Katz, A.; Williams, J.P.; Pentland, A.P.; Morrow, G.R. Curcumin for radiation dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat. Res.* 2013, 180, 34–43.
  40. Hejazi, J.; Rastmanesh, R.; Taleban, F.A.; Molana, S.H.; Ehtejab, G. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. *J. Cancer Sci. Ther.* 2013, 5, 320–324.
  41. Rahmani, S.; Asgary, S.; Askari, G.; Keshvari, M.; Hata-mipour, M.; Feizi, A.; Sahebkar, A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with Curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2016, 30, 1540–1548.
  42. Amin, F.; Islam, N.; Anila, N.; Gilani, A.H. Clinical efficacy of the co-administration of turmeric and black seeds (Kalongi) in metabolic syndrome—A double blind randomized controlled trial—TAK-MetS trial. *Complement. Ther. Med.* 2015, 23, 165–174.
  43. Chuengsamarn, S.; Rattanamongkolgul, S.; Phonrat, B.; Tungtrongchitr, R.; Jirawatnotai, S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: A randomized controlled trial. *J. Nutr. Biochem.* 2014, 25, 144–150.
  44. Maithili Karpaga Selvi, N.; Sridhar, M.G.; Swaminathan, R.P.; Sripradha, R. Efficacy of turmeric as adjuvant therapy in type 2 diabetic patients. *Indian. J. Clin. Biochem.* 2015, 30, 180–186.
  45. Borsari, M.; Ferrari, E.; Grandi, R.; Saladini, M. Curcuminoids as potential new iron-chelating agents: Spectroscopic, polarographic and potentiometric study on their Fe(III) complexing ability. *Inorg. Chim. Acta* 2002, 328, 61–68.
  46. Jiao, Y.; Wilkinson, J.T.; Di, X.; Wang, W.; Hatcher, H.; Kock, N.D. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood* 2009, 113, 462–469.
  47. Kim, D.C.; Ku, S.K.; Bae, J.S. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep.* 2012, 45, 221–226.
  48. Wang, Z.; Sun, W.; Huang, C.K.; Wang, L.; Xia, M.M.; Cui, X.; Hu, G.X.; Wang, Z.S. Inhibitory effects of curcumin on activity of cytochrome P450 2C9 enzyme in human and 2C11 in rat liver microsomes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015, 41, 613–616. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
  49. Volak, L.P.; Ghirmai, S.; Cashman, J.R.; Court, M.H. Curcuminoids inhibit multiple human cytochromes P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), and sulfotransferase (SULT) enzymes, while piperine is a relatively selective CYP3A4 inhibitor. *Drug Metab. Dispos.* 2008, 36, 1594–1605.
  50. U.S. Food and Drug Administration. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 00460; CFSAN/Office of Food Additive Safety, 1011 U.S.; Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, USA, 2013.



## SONUÇ

Menopoz semptomlarını hafifletmek için birçok kadın, hormon replasman tedavisinin ciddi yan etkileri nedeniyle tamamlayıcı ve alternatif tıp da dahil olmak üzere alternatif tedavilere yönelmiştir. CR'nin; sıcak basmasını hafifletme, depresyonu hafifletme ve kemik kaybını önleme yeteneği de dahil olmak üzere östrojenik özellikleri nedeniyle menopozdaki kadınlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır(27,28). Önceki çalışmalar, CR ekstraktının dokuya özgü etkilere sahip olduğunu, bazı dokularda östrojen agonisti olarak hareket ettiğini(33,34), bazı dokularda ise östrojen antagonisti olarak hareket ettiğini göstermiştir(35,36). CR ekstraktının seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak görev yaptığı sonucuna varılabilir(22). Optimal bir SERM, kemik ve beyin dokusu üzerinde östrojenik etkiler sergileyen ancak rahim ve göğüste aynı aktiviteye sahip olmayan bir bileşik olarak karakterize edilebilir. Bu nedenle, CR ekstraktında bulunan kimyasalların potansiyel olarak SERM kriterlerini karşılaması mümkündür(22,23,29). Antiproliferatif özellikler laboratuvarında gösterilmiştir, ancak klinik çalışmalar kanserin önlenmesinde koruyucu bir rolün doğrulanmasını sağlamamıştır(55). Karayılan otunun genel olarak iyi bir güvenlik profili olmakla beraber hepatotoksisteye ilişkin endişeler çözümlenmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Murray MT, Nowicki J. *Cimicifuga racemosa* (Black Cohosh). In: Textbook of Natural Medicine. Elsevier; 2020. p. 510-514.e1.
- Mohapatra S, Iqbal A, Ansari MJ, Jan B, Zahiruddin S, Mirza MA, et al. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Feb 23;15(3).
- Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms – an update on the evidence. *Climacteric*. 2021 Mar 4;24(2):109–19.
- Jan B, Parveen R, Zahiruddin S, Khan MU, Mohapatra S, Ahmad S. Nutritional constituents of mulberry and their potential applications in food and pharmaceuticals: A review. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Jul;28(7):3909–21.
- Kruse S, Löhning A, Pauli G, Winterhoff H, Nahrstedt A. Fukiic and Piscidic Acid Esters from the Rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the *in vitro* Estrogenic Activity of Fukinolic Acid. *Planta Med*. 1999 Dec 4;65(08):763–4.
- Li W, Chen S, Fabricant D, Angerhofer CK, Fong HHS, Farnsworth NR, et al. High-performance liquid chromatographic analysis of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) constituents with in-line evaporative light scattering and photodiode array detection. *Anal Chim Acta*. 2002 Oct;471(1):61–75.
- Avula B, Wang YH, Smillie T, Khan I. Quantitative Determination of Triterpenoids and Formononetin in Rhizomes of Black Cohosh ( *Actaea racemosa* ) and Dietary Supplements by Using UPLC-UV/ELS Detection and Identification by UPLC-MS. *Planta Med*. 2009 Mar 5;75(04):381–6.
- He K, Pauli GF, Zheng B, Wang H, Bai N, Peng T, et al. *Cimicifuga* species identification by high performance liquid chromatography–photodiode array/mass spectrometric/evaporative light scattering detection for quality control of black cohosh products. *J Chromatogr A*. 2006 Apr;1112(1–2):241–54.
- Liby KT, Yore MM, Sporn MB. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007 May 19;7(5):357–69.
- Burdette JE, Chen S nong, Lu ZZ, Xu H, White BEP, Fabricant DS, et al. Black Cohosh ( *Cimicifuga racemosa* L.) Protects against Menadione-Induced DNA Damage through Scavenging of Reactive Oxygen Species: Bioassay-Directed Isolation and Characterization of Active Principles. *J Agric Food Chem*. 2002 Nov 1;50(24):7022–8.
- Jiang B, Kronenberg F, Balick MJ, Kennelly EJ. Stability of black cohosh triterpene glycosides and polyphenols: Potential clinical relevance. *Phytomedicine*. 2013 Apr;20(6):564–9.
- Leach MJ, Moore V. Black cohosh ( *Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Sep 12;
- Avula B, Wang YH, Smillie T, Khan I. Quantitative Determination of Triterpenoids and Formononetin in Rhizomes of Black Cohosh ( *Actaea racemosa* ) and Dietary Supplements by Using UPLC-UV/ELS Detection and Identification by UPLC-MS. *Planta Med*. 2009 Mar 5;75(04):381–6.
- Struck D, Tegtmeier M, Harnischfeger G. Flavones in Extracts of *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med*. 1997 Jun 4;63(03):289–289.
- Jiang B, Kronenberg F, Balick MJ, Kennelly EJ. Analysis of formononetin from black cohosh (*Actaea racemosa*). *Phytomedicine*. 2006 Jul;13(7):477–86.
- Wuttke W, Gorkow C, Jarry H. Dopaminergic compounds in *Vitex agnus castus*, Loew, DRietbrock, N, *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopf Verlag, Darmstadt. 1995;81:91.
- Panossian A, Danielyan A, Mamikonyan G, Wikman G. Methods of phytochemical standardisation of rhizoma *Cimicifugae racemosae*. *Phytochemical Analysis*. 2004 Mar 22;15(2):100–8.

18. Li W, Chen S, Fabricant D, Angerhofer CK, Fong HH, Farnsworth NR, Fitzloff JF. High-performance liquid chromatographic analysis of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) constituents with in-line evaporative light scattering and photodiode array detection. *Analytica Chimica Acta*. 2002 Oct 23;471(1):61-75.
19. Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakorn P, Ososki AL, Mori SA, Duke J, et al. Analysis of thirteen populations of Black Cohosh for formononetin. *Phytomedicine*. 2002 Jan;9(5):461-7.
20. Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, Qiu MH, Kennelly EJ. Evaluation of the Botanical Authenticity and Phytochemical Profile of Black Cohosh Products by High-Performance Liquid Chromatography with Selected Ion Monitoring Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *J Agric Food Chem*. 2006 May 1;54(9):3242-53.
21. Nikolić D, Lankin DC, Cisowska T, Chen SN, Pauli GF, van Breemen RB. Nitrogen-Containing Constituents of Black Cohosh: Chemistry, Structure Elucidation, and Biological Activities. In: *The Formation, Structure and Activity of Phytochemicals*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 31-75.
22. Burdette JE, Liu J, Chen S nong, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, et al. Black Cohosh Acts as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist of the Serotonin Receptor. *J Agric Food Chem*. 2003 Sep 1;51(19):5661-70.
23. Powell SL, Gödecke T, Nikolic D, Chen SN, Ahn S, Dietz B, et al. In Vitro Serotonergic Activity of Black Cohosh and Identification of  $N_{\omega}$ -Methylserotonin as a Potential Active Constituent. *J Agric Food Chem*. 2008 Dec 24;56(24):11718-26.
24. Mohapatra S, Iqbal A, Ansari MJ, Jan B, Zahiruddin S, Mirza MA, et al. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. *Pharmaceuticals*. 2022 Feb 23;15(3):278.
25. Nikolić D, Gödecke T, Chen SN, White J, Lankin DC, Pauli GF, et al. Mass spectrometric dereplication of nitrogen-containing constituents of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.). *Fitoterapia*. 2012 Apr;83(3):441-60.
26. Mohapatra S, Iqbal Z, Ahmad S, Kohli K, Farooq U, Padhi S, et al. Menopausal Remediation and Quality of Life (QoL) Improvement: Insights and Perspectives. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 Dec 2;20(10):1624-36.
27. Qiu SX, Dan C, Ding LS, Peng S, Chen SN, Farnsworth NR, et al. A Triterpene Glycoside from Black Cohosh that Inhibits Osteoclastogenesis by Modulating RANKL and TNF $\alpha$  Signaling Pathways. *Chem Biol*. 2007 Jul;14(7):860-9.
28. Winterhoff H, Spengler B, Christoffel V, Butterweck V, Löhning A. *Cimicifuga* extract BNO 1055: reduction of hot flushes and hints on antidepressant activity. *Maturitas*. 2003 Mar;44:S51-8.
29. Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, Pezzuto JM, Mesecar A, Van Breemen RB, Farnsworth NR, Bolton JL. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003 Sep 10;51(19):5661-70.
30. Kretzschmar G, Nisslein T, Zierau O, Vollmer G. No estrogen-like effects of an isopropanolic extract of *Rhizoma Cimicifugae racemosae* on uterus and vena cava of rats after 17 day treatment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005 Nov 1;97(3):271-7.
31. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2002 Jan 1;80(1):125-30.
32. Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs VW. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2002 Mar 1;11(2):163-74.
33. Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women. *Menopause*. 2006 Mar;13(2):185-96.
34. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003 Mar;44:S67-77.
35. Szmyd M, Lloyd V, Hallman K, Aleck K, Mladenovik V, McKee C, et al. The effects of black cohosh on the regulation of estrogen receptor (ER $\alpha$ ) and progesterone receptor (PR) in breast cancer cells. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2018 Jan;Volume 10:1-11.
36. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: A randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecological Endocrinology*. 2005 Jan 7;20(1):30-5.
37. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and Safety of Isopropanolic Black Cohosh Extract for Climacteric Symptoms. *Obstetrics & Gynecology*. 2005 May;105(5, Part 1):1074-83.
38. Guida M, Raffone A, Travaglino A, Neola D, Reppuccia S, Borgo M, et al. *Cimicifuga racemosa* isopropanolic extract for menopausal symptoms: an observational prospective case-control study. *Gynecological Endocrinology*. 2021 Dec 2;37(12):1132-7.
39. Seidlova-Wuttke D, Stecher G, Kammann M, Haunschild J, Eder N, Stahnke V, et al. Osteoprotective effects of *Cimicifuga racemosa* and its triterpene-saponins are responsible for reduction of bone marrow fat. *Phytomedicine*. 2012 Jul;19(10):855-60.
40. Cui G, Leng H, Wang K, Wang J, Zhu S, Jia J, et al. Effects of Remifemin Treatment on Bone Integrity and Remodeling in Rats with Ovariectomy-Induced Osteoporosis. *PLoS One*. 2013 Dec 9;8(12):e82815.

41. Li JX, Liu J, He CC, Yu ZY, Du Y, Kadota S, et al. Triterpenoids from *Cimicifugae rhizoma*, a novel class of inhibitors on bone resorption and ovariectomy-induced bone loss. *Maturitas*. 2007 Sep;58(1):59–69.
42. Zakir F, Ahmad A, Farooq U, Mirza MA, Tripathi A, Singh D, et al. Design and development of a commercially viable *in situ* nanoemulgel for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nanomedicine*. 2020 May;15(12):1167–87.
43. Choi EM. Deoxyactein stimulates osteoblast function and inhibits bone-resorbing mediators in MC3T3-E1 cells. *Journal of Applied Toxicology*. 2013 Mar 9;33(3):190–5.
44. Lee YS, Choi EM. Actein Isolated from Black Cohosh Promotes the Function of Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. *J Med Food*. 2014 Apr;17(4):414–23.
45. Einbond LS, Soffritti M, Degli Esposti D, Tibaldi E, Lauriola M, Bua L, et al. Chemopreventive potential of black cohosh on breast cancer in Sprague-Dawley rats. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):21–30.
46. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density – Effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas*. 2011 Dec;70(4):361–4.
47. Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, von Schoultz B. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2007 Jan;14(1):89–96.
48. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the Proliferation of Estrogen Receptor-Positive Human Breast Cancer Cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Nov;76(1):1–10.
49. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors *in vivo* by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res*. 2002 Jun 15;62(12):3448–52.
50. Ruan X, Mueck AO, Beer AM, Naser B, Pickartz S. Benefit–risk profile of black cohosh (isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract) with and without St John's wort in breast cancer patients. *Climacteric*. 2019 Jul 4;22(4):339–47.
51. Li J, Gödecke T, Chen SN, Imai A, Lankin DC, Farnsworth NR, et al. *In vitro* metabolic interactions between black cohosh ( *Cimicifuga racemosa* ) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Xenobiotica*. 2011 Dec 9;41(12):1021–30.
52. Fan CW, Cieri-Hutcherson NE, Hutcherson TC. Systematic Review of Black Cohosh ( *Cimicifuga racemosa* ) for Management of Polycystic Ovary Syndrome-Related Infertility. *J Pharm Pract*. 2022 Dec 29;35(6):991–9.
53. Jiang G. Efficacy and Safety of Remifemin on Peri-Menopausal Symptoms Induced by Post-Operative GnRH-a Therapy for Endometriosis: A Randomized Study versus Tibolone. *Medical Science Monitor*. 2014;20:1950–7.
54. Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sci*. 2003 Jul;73(10):1215–29.
55. Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2007 Aug 13;15(8):913–21.
56. Lüde S, Török M, Dieterle S, Knapp AC, Kaeufeler R, Jäggi R, et al. Hepatic effects of *Cimicifuga racemosa* extract *in vivo* and *in vitro*. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007 Nov 12;64(21):2848–57.
57. Sinreih M, Gregorič K, Gajser K, Rižner TL. Physiological Concentrations of *Cimicifuga racemosa* Extract Do Not Affect Expression of Genes Involved in Estrogen Biosynthesis and Action in Endometrial and Ovarian Cell Lines. *Biomolecules*. 2022 Apr 5;12(4):545.



Toplumda ekinezya preparatları soğuk algınlığı ve grip dışında kanser hastalarında tümör büyümesini ve yayılmasını baskılayabilen bağışıklık artırıcı etkilere sahip olduğu düşünülerek de kullanılmaktadır. Ancak bu endikasyon için standart bir formülasyon önerilmesi konusunda endişeler bulunmaktadır. Bu bitkilerin bazı içerik maddeleri tümör teşvik edici bile olabilir. Bu nedenle kanser hastalarına ekinezya ürünleri hakkında öneride bulunmadan veya yasaklama yapmadan önce bu konunun dikkatli bir şekilde araştırılması son derece değerli olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Goey AK, Rosing H, Meijerman I, Sparidans RW, Schellens JH, Beijnen JH. The bioanalysis of the major Echinacea purpurea constituents dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E/Z-tetraenoic acid isobutylamides in human plasma using LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*. 2012;902:151-6.
- Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology journal*. 2009;6:1-9.
- Goel V, Chang C, Slama JV, Barton R, Bauer R, Gahler R, Basu TK. Alkylamides of Echinacea purpurea stimulate alveolar macrophage function in normal rats. *International immunopharmacology*. 2002;2(2-3):381-7.
- Haller J, Freund TF, Pelczar KG, Füredi J, Krecsak L, Zámboi J. The anxiolytic potential and psychotropic side effects of an echinacea preparation in laboratory animals and healthy volunteers. *Phytotherapy Research*. 2013;27(1):54-61.
- Zhai Z, Haney DM, Wu L, Solco AK, Murphy PA, Wurtele ES, et al. Alcohol extract of Echinacea pallida reverses stress-delayed wound healing in mice. *Phytomedicine*. 2009;16(6-7):669-78.
- Tsai Y-L, Chiu C-C, Chen JY-F, Chan K-C, Lin S-D. Cytotoxic effects of Echinacea purpurea flower extracts and cichoric acid on human colon cancer cells through induction of apoptosis. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;143(3):914-9.
- Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulse TC, Gangemi JD. An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(4):341-8.
- O'neil J, Hughes S, Lourie A, Zweifler J. Effects of echinacea on the frequency of upper respiratory tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100(4):384-8.
- Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *Cmaj*. 2014;186(3):190-9.
- Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *American family physician*. 2012;86(2):153-9.
- Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2).
- Karsch-Völk M, Barrett B, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Jama*. 2015;313(6):618-9.
- Rauš K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an Echinacea-based hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Current Therapeutic Research*. 2015;77:66-72.
- Dapas B, Dall'Acqua S, Bulla R, Agostinis C, Perissutti B, Invernizzi S, et al. Immunomodulation mediated by a herbal syrup containing a standardized Echinacea root extract: A pilot study in healthy human subjects on cytokine gene expression. *Phytomedicine*. 2014;21(11):1406-10.
- Melchart D, Clemm C, Weber B, Draczynski T, Worku F, Linde K, et al. Polysaccharides isolated from Echinacea purpurea herba cell cultures to counteract undesired effects of chemotherapy—a pilot study. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2002;16(2):138-42.
- Groom S, Johns T, Oldfield P. The potency of immunomodulatory herbs may be primarily dependent upon macrophage activation. *Journal of medicinal food*. 2007;10(1):73-9.
- Ma H, Carpenter CL, Sullivan-Halley J, Bernstein L. The roles of herbal remedies in survival and quality of life among long-term breast cancer survivors-results of a prospective study. *BMC cancer*. 2011;11:1-10.
- Damery S, Gratus C, Grieve R, Warmington S, Jones J, Routledge P, et al. The use of herbal medicines by people with cancer: a cross-sectional survey. *British journal of cancer*. 2011;104(6):927-33.
- Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine*. 2003;10(1):66-86.
- Zhai Z, Liu Y, Wu L, Senchina DS, Wurtele ES, Murphy PA, et al. Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple Echinacea species. *Journal of medicinal food*. 2007;10(3):423-34.
- Tafazoli A. Echinacea for cancer patients: To give or not to give. *Complementary Medicine Research*. 2020;27(2):112-6.
- Birt DF, Widrlechner MP, LaLone CA, Wu L, Bae J, Solco AK, et al. Echinacea in infection. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(2):488S-92S.
- Senchina DS, Flagel LE, Wendel JF, Kohut ML. Phenetic comparison of seven Echinacea species based on immunomodulatory characteristics. *Economic botany*. 2006;60(3):205-11.



24. McCann DA, Solco A, Liu Y, Macaluso F, Murphy PA, Kohut ML, Senchina DS. Cytokine- and interferon-modulating properties of Echinacea spp. root tinctures stored at -20 °C for 2 years. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2007;27(5):425-36.
25. Matthias A, Banbury L, Bone KM, Leach DN, Lehmann RP. Echinacea alkylamides modulate induced immune responses in T-cells. *Fitoterapia*. 2008;79(1):53-8.
26. Luettig B, Steinmüller C, Gifford G, Wagner H, Lohmann-Matthes M-L. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(9):669-75.
27. Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. Echinacea purpurea: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy reviews*. 2015;9(17):63.
28. LaLone CA, Hammer KD, Wu L, Bae J, Leyva N, Liu Y, et al. Echinacea species and alkaloids inhibit prostaglandin E2 production in RAW264.7 mouse macrophage cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(18):7314-22.
29. Miller SC. Echinacea: a miracle herb against aging and cancer? Evidence in vivo in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2005;2:309-14.
30. Taylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, Calabrese C. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(21):2824-30.
31. Giles JT, Palat III CT, Chien SH, Chang ZG, Kennedy DT. Evaluation of echinacea for treatment of the common cold. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2000;20(6):690-7.
32. Grimm W, Müller H-H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *The American journal of medicine*. 1999;106(2):138-43.
33. Huntley AL, Coon JT, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from Echinacea species: a systematic review. *Drug safety*. 2005;28:387-400.
34. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines. A guide for health-care professionals: The pharmaceutical press*; 1996.
35. Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *Journal of dietary supplements*. 2012;9(2):90-5.
36. George L, Ioannis E, Radostina T, Antonios M. Severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) induced or exacerbated by the immunostimulatory herb Echinacea. *American journal of hematology*. 2006;81(3):224-.
37. Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Archives of Dermatology*. 2004;140(6):723-7.
38. Kemp DE, Franco KN. Possible leukopenia associated with long-term use of echinacea. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2002;15(5):417-9.
39. Kocaman O, Hulagu S, Senturk O. Echinacea-induced severe acute hepatitis with features of cholestatic autoimmune hepatitis. *European journal of internal medicine*. 2008;19(2):148.
40. Lawrenson JA, Walls T, Day AS. Echinacea-induced acute liver failure in a child. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):841.
41. Maskatia ZK, Baker K. Hypereosinophilia associated with echinacea use. *Southern medical journal*. 2010;103(11):1173-4.
42. Gabranis I, Koufakis T, Papakrivos I, Batala S. Echinacea-associated acute cholestatic hepatitis. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2015;61(3):211.
43. Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;138(4):639-47.
44. McCarty CA, Berg RL, Rottscheit CM, Dart RA. The use of dietary supplements and their association with blood pressure in a large Midwestern cohort. *BMC complementary and alternative medicine*. 2013;13(1):1-6.
45. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product-drug interactions. *American journal of health-system pharmacy*. 2002;59(4):339-47.
46. Grappe F, Nance G, Coward L, Gorman G. In vitro inhibitory effects of herbal supplements on tamoxifen and irinotecan metabolism. *Drug metabolism and drug interactions*. 2014;29(4):269-79.
47. Muthiah YD, Ong CE, Sulaiman SA, Ismail R. Inhibition of human cytochrome p450 2c8-catalyzed amodiaquine n-desethylation: Effect of five traditionally and commonly used herbs. *Pharmacognosy research*. 2016;8(4):292.
48. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004;75(1):89-100.
49. Goey AK, Meijerman I, Rosing H, Burgers JA, Mergui-Roelvink M, Keessen M, et al. The effect of Echinacea purpurea on the pharmacokinetics of docetaxel. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;76(3):467-74.
50. Mooiman KD, Maas-Bakker RF, Hendriks JJ, Bank PC, Rosing H, Beijnen JH, et al. The effect of complementary and alternative medicines on CYP3A4-mediated metabolism of three different substrates: 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin, midazolam and docetaxel. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014;66(6):865-74.
51. Meng Q, Liu K. Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: focus on drug metabolic enzymes and transporters. *Current Drug Metabolism*. 2014;15(8):791-807.
52. Liu R, Tam TW, Mao J, Saleem A, Krantis A, Arnason JT, Foster BC. The effect of natural health products and traditional medicines on the activity of human hepatic microsomal-mediated metabolism of oseltamivir. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2010;13(1):43-55.



## Bölüm 7

# GINGKO BİLOBA

Mert ERCIYESTEPE<sup>1</sup>

### TIBBİ ONKOLOG GÖZÜ İLE BAKIŞ VE ONKOLOJİK İLAÇLARLA ETKİLEŞİM

#### Bitkisel Tedaviler

#### Gingko Biloba

#### GENEL BİLGİLER

Gingko biloba ağacı en fazla Çin'de olmak üzere tüm dünyada bulunmaktadır ve yaşayan en eski ağaç türlerinden biridir. 270 milyon yıl önce dinozorların yaşadığı Permian Çağı'ndan günümüze geldiği ispat edilmiştir. Aynı zamanda, Hiroşima ve Nagasaki atom bombası sonrasında ayakta kalan tek ağaç türü olması radyasyona karşı dayanıklı olduğu yorumunu destekler. Günümüzde yakın türü veya benzeri yoktur, kendine özgü bir ağaçtır. Bitkiler alemi (Plantae) içindeki ayrı bir bölümde (Ginkgophyta) değerlendirilir. Açık tohumlular olarak bilinen bir ağaç türüdür. Yaprakları yelpaze şeklindedir ve uçlara uzanan damarları bulunmaktadır. Tohumları meyve etini ve kabuğu çıkardıktan ve pişirildikten sonra yenilmektedir. Gıda kaynağı olarak kullanılması-

nın yanı sıra geleneksel tıpta solunum hastalıkları, dolaşım bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları ve işitme kaybı gibi rahatsızlıklar için kullanıldığı bilinmektedir (1). Gingko biloba; flavonol glikozitler, terpen trilaktonlar, biflavonlar, alkilfenoller, fenolik asitler, proantosiyanidinler ve poliprenoller içeren zengin bir karışımdır (2). Gingko biloba'nın yaprak ekstraktları fitokimyasallar ve besin takviyesi olarak satılmaktadır. Gingko biloba'dan elde edilen yaprak ekstraktları terpen laktonların yanı sıra polifenoller açısından da zengindir. Hafızayı ve bilişsel işlevleri iyileştirme, oksidatif stresi azaltma üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Bugün Gingko ürünleri demans, kulak çınlaması ve göz sorunları için besin takviyesi olarak hala popülerdir. Birçok kanser hastası, kanseri tedavi etmek ve önlemek ve kemoterapiye bağlı toksisiteyi azaltmak için Gingko ürünlerini kullanmaktadır.

#### YAN ETKİLERİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar, anti-tümöral etkilerinin yanı sıra gingko biloba içinde bulu-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, merterciyestepe@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7590-6101

getinin, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sisplatinin terapötik etkilerini arttırdığı bildirilmiştir (16). Benzer şekilde ginkgo ekstratlarının anti-neoplastik tedaviye yardımcı olabileceğini gösteren başka çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Bir çalışmada ginkgo ekstratlarının melanom hücrelerinin anjiogenin sentez ve salınımını inhibe ederek invazyon ve anjiogenezi azalttığı sonucuna varılmıştır (17). Ginkgo bilobanın kanser hücreleri ve antineoplastik tedavilerle yapılan çalışmalarında genellikle olumlu etkiler izlense de aksi şekilde sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur. Kolon kanserinin karaciğer metastazının incelendiği bir hayvan deneyinde ginkgo ekstratlarının karaciğer metastazını arttırdığı gösterilmiş, bu etkinin uyarılmış MAPK yolacağını içeren tümör hücrelerinin proliferasyonundan kaynaklandığı belirtilmiştir (18). Ginkgo bilobanın apoptozu indüklediği ve bu nedenle kanser hastalarında tedavide yer alabileceği düşüncesi birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu mantıkla yapılan bir çalışmada ginkgonun hücre siklusunu durdurma ve apoptozu indükleme yoluyla hepatosellüler karsinom hücrelerinde anti-tümör etkisi gösterdiği saptanmıştır (19). Benzer düşünce tarzıyla yapılan başka bir çalışmada oral kavite kanserlerinde de kaspaz-3 aktivasyonu ile apoptozu indükleyebildiği gösterilmiştir (20). Bir çalışmada ginkgo biloba ekzokarp polisakkaritlerinin mide kanseri hastalarının tümör hücrelerinde apoptozu ve c-fos gen ekspresyonunu indükleyerek ayrıca c-myc ve bcl-2 gen ekspresyonlarını azaltarak antineoplastik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma mide kanseri tanısı almış 30 hasta ile, tedavi öncesi ve sonrası gastroskopik incelemelerle yapılmıştır (21). Aynı etkinin oral kavite ve mide kanserinin yanı sıra prostat kanserinde de olduğu, bu nedenle prostat kanseri tedavisinde ginkgetin içeren ginkgo bilobanın kullanılabilirliği savunulmuştur (22). Apoptozu indüklemesinin dışında başka mekanizmalarla da ginkgo bilobanın malignite tedavisinde kullanılabilirliği incelenmiştir. Kolon kanserinde E-kaderin stabilizasyonu yoluyla (23), mide kan-

serinde nükleer faktör kappa-B sinyal yolağını baskılayıp tümör büyümesini ve karaciğer metastazını engelleyerek (24), BRCA-1 mutant epitelyal over kanserinde DNA hasar tamiri yoluyla (25), pankreas kanserinde AMP ile aktiveleştirilen protein kinaz sinyalinin aktivasyonunu indükleyerek ve lipogeneze yer alan anahtar enzimlerin ekspresyonunu azaltıp lipogenezi inhibe ederek (26), küçük hücreli dışı akciğer kanserinde HSP-27 (ısı şok proteini 27) ekspresyonunu azaltarak antineoplastik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (27).

## SONUÇ

Ginkgo biloba geleneksel tıpta çok uzun süredir kullanılmaktadır. Hafıza ve bilişsel işlev bozukluklarında, oksidatif stresi azaltmak için, kulak çınlaması ve görme sorunlarında, solunum hastalıklarında, dolaşım bozukluklarında ve cinsel işlev bozuklukları gibi durumlarda etkili olduğuna inanılmaktadır. Ancak etkileri genellikle deneysel olarak invitro ortamda hücre düzeyinde ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan klinik faz çalışmaları olmadığı için hangi hastalıklarda ne şekilde kullanılabilirliği henüz net değildir. İlaç etkileşimleri de bildirildiği için her ne kadar antineoplastik etkileri gösterilmiş olsa da kanser hastalarında, özellikle kemoterapi alan hastalarda kullanımında temkinli olmak gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. NIH/NCCIH. Ginkgo. 2022. Accessed May 10, 2022. <https://www.nccih.nih.gov/health/ginkgo>
2. van Beek TA, Montoro P. Chemical analysis and quality control of Ginkgo Biloba leaves, extracts, and phytopharmaceuticals. *J Chromatogr A*. 2009;1216(11):2002–32.
3. Chan, P.-C., Xia, Q., Fu, P.P., 2007. Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *J. Environ. Sci. Health. C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 25, 211e244.
4. Isaac Duah Boateng. A critical review of ginkgolic acids in *Ginkgo biloba* leaf extract (EGb): toxicity and technologies to remove ginkgolic acids and their promising bioactivities. *Food Funct* 2022 Sep 22;13(18):9226–9242.

5. Jin-Peng Zhu, Hao Gong, Faiza Labreche, Xiao-Hong Kou, Cai-E Wu, Gong-Jian Fan, Ting-Ting Li, Jia-Hong Wang. In vivo toxicity assessment of 4'-O-methylpyridoxine from Ginkgo biloba seeds: Growth, hematology, metabolism, and oxidative parameters. *Toxicol.* 2021 Oct 15;201:66-73.
6. Lixia Yan, Qiping Wei, Ying Gao. Treating Severe Adverse Drug Reactions Caused by Ischemic Optic Neuropathy with Ginkgo Biloba Extract Injection: A Case Report. *Altern Ther Health Med.* 2023 Jul;29(5):78-81.
7. Xiangji Dang, Rui Wang, Yan Liu. Disulfiram-like Reaction With Gintaton: A Case Report and Literature Review. *Clin Ther.* 2023 Nov;45(11):1151-1154.
8. Jin-Peng Zhu, Hao Gong, Cai-E Wu, Gong-Jian Fan, Ting-Ting Li, Jia-Hong Wang. 4'-O-methylpyridoxine: Preparation from *Ginkgo biloba* Seeds and Cytotoxicity in GES-1 Cells. *Toxins (Basel).* 2021 Jan 26;13(2):95.
9. Qun Wang, Zhi Li Wu, Xing Yuan, Hong Yuan Dong, Xin Xu, Hong Xin ve ark. Bilobetin induces kidney injury by influencing cGMP-mediated AQP-2 trafficking and podocyte cell cycle arrest. *Phytomedicine.* 2019 Nov;64:153073.
10. Yun-Ying Li, Xiao-Yan Lu, Jia-Li Sun, Qing-Qing Wang, Yao-Dan Zhang, Jian-Bing Zhang, Xiao-Hui Fan. Potential hepatic and renal toxicity induced by the biflavonoids from Ginkgo biloba. *Chin J Nat Med.* 2019 Sep;17(9):672-681.
11. Jie Bai, Chao Zhang. Metabolic interaction between biflavonoids in Ginkgo biloba leaves and tacrolimus. *Biopharm Drug Dispos.* 2023 Apr;44(2):157-164.
12. Xueting Xing, Mengzhu Kong, Qiaoyu Hou, Jiaqi Li, Wen Qian, Xijing Chen, Hanhan Li, Changqing Yang. Effects of ginkgo leaf tablet on the pharmacokinetics of rosiglitazone in rats and its potential mechanism. *Pharm Biol.* 2022 Dec;60(1):1190-1197.
13. Milan Trabert, Roland Seifert. Critical analysis of ginkgo preparations: comparison of approved drugs and dietary supplements marketed in Germany. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023 Jul 20.
14. Tian-Ran Chen, Ling-Hua Wei, Xiao-Qing Guan, Chao Huang, Zhe-Yi Liu ve ark. Biflavones from Ginkgo biloba as inhibitors of human thrombin. *Bioorg Chem.* 2019 Nov;92:103199.
15. Ewald Pretner, Hakima Amri, Wenping Li, Rachel Brown, Chin-Shouu Lin, Erini Makariou. Cancer-related Overexpression of the Peripheral-type Benzodiazepine Receptor and Cytostatic Anticancer Effects of *Ginkgo biloba* Extract. *ANTICANCER RESEARCH* 26: 9-22 (2006).
16. Jian-Shu Lou, Li-Ping Zhao, Zhi-Hui Huang, Xia-Yin Chen, Jing-Ting Xu, William Chi-Shing TAI ve ark. Ginkgetin derived from Ginkgo biloba leaves enhances the therapeutic effect of cisplatin via ferroptosis-mediated disruption of the Nrf2/HO-1 axis in EGFR wild-type non-small-cell lung cancer. *Phytomedicine* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153370>
17. Ping Chen, Tao Wang, Qi Chen. *Ginkgo biloba* Golden Leaf Extract (GGLE) Inhibits Melanoma Cell Invasion and Angiogenesis Through Inhibition of Angiogenin. *Integrative Cancer Therapies* Volume 22: 1-11.
18. Huan Wang, Xia Wu, Stephane Lezmi, Qian Li, William G. Helferich, Yueqing Xu and Hong Chen. Extract of Ginkgo biloba exacerbates liver metastasis in a mouse colon cancer Xenograft model. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2017) 17:516.
19. Qiong Liu, Lingying Chen, Wenjun Yin, Yuehua Nie, Penghui Zeng, Xin Yang. Anti-Tumor Effect Of Ginkgetin On Human Hepatocellular Carcinoma Cell Lines By İnducing Cell Cycle Arrest And Promoting Cell Apoptosis. *Cell Cycle* 2022, Vol. 21, No. 1, 74-85.
20. Kyung-Su Kim, Kwang-Hyeon Rhee, Joo-Heon Yoon, Jeung Gweon Lee, Joo-Hwan Lee, Jong-Bum Yoo. Ginkgo biloba extract (EGb 761) induces apoptosis by the activation of caspase-3 in oral cavity cancer cells. *Oral Oncology* (2005) 41, 383-389.
21. Ai-Hua Xu, Hua-Sheng Chen, Bu-Chan Sun, Xiao-Ren Xiang, Yun-Fei Chu, Fan Zhai, Ling-Chang Jia. Therapeutic mechanism of ginkgo biloba exocarp polysaccharides on gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2424-2427.
22. Ok Heui You, Sun-Hee Kim, Bonglee Kim, Eun Jung Sohn, Hyo-Jeong Lee, Bum-Sang Shim, Miyong Yun, Byung-Mog Kwon, Sung-Hoon Kim. Ginkgetin induces apoptosis via activation of caspase and inhibition of survival genes in PC-3 prostate cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (2013) 2692-2695.
23. **Liqiang Chang, Tingting Liu, Zhongqiu Chai, Song Jie, Zhongyun Li, Meilian Liu, Wenhai Dong, Xixing Wang, Bing Zhou.** lincRNA-p21 Mediates the Anti-Cancer Effect of Ginkgo Biloba Extract EGb 761 by Stabilizing E-Cadherin Protein in Colon Cancer. *Med Sci Monit*, 2018; 24: 9488-9496.
24. **Zhenhua Fu, Lan Lin, Shiquan Liu, Mengbin Qin, Siwei He, Liye Zhu, Jiean Huang.** *Ginkgo Biloba* Extract Inhibits Metastasis and ERK/Nuclear Factor kappa B (NF-kB) Signaling Pathway in Gastric Cancer. *Med Sci Monit*, 2019; 25: 6836-6845.
25. Wei J, Weiliang Q, Yisheng W. 2011. Ginkgo may prevent genetic-associated ovarian cancer risk: multiple biomarkers and anticancer pathways induced by ginkgolide B in BRCA1-mutant ovarian epithelial cells. *Eur J Cancer Prev.*20:508-517.
26. Jiguang Ma, Wanxing Duan, Suxia Han, Jianjun Lei, Qinhong Xu, Xin Chen, Zhengdong Jiang, Ligang Nan, Jiahui Li, Ke Chen, Liang Han, Zheng Wang, Xuqi Li, Erxi Wu, Xiongwei Huo. Ginkgolic acid suppresses the development of pancreatic cancer by inhibiting pathways driving lipogenesis. *Oncotarget*, Vol. 6, No. 25.
27. Jong-Rung Tsai, Po-Len Liu, Yung-Hsiang Chen, Shah-Hwa Chou, Ming-Chan Yang, Yu-Jen Cheng, Jhi-Jhu Hwang, Wei-Hsian Yin, Inn-Wen Chong. Ginkgo biloba Extract Decreases Non-Small Cell Lung Cancer Cell Migration by Downregulating Metastasis-Associated Factor Heat-Shock Protein 27. *PLOS ONE* Volume 9, Issue 3.



G1 fazının durdurulması ve fosfataz ekspresyonu ile içsel apoptoz yolunun aktivasyonu, turuncgillerden türetilmiş bir polifenolik flavonoid olan naringenin ile tedavi edilen prostat kanseri hücrelerinde paklitakselin sitotoksitesini arttırmaktadır (78). Ayrıca apigenin, CD44+ prostat kanseri kök hücre popülasyonlarında sisplatinin antineoplastik aktivitesini arttırmakta ve üçlü negatif meme kanseri hücrelerinin kök hücre benzeri özelliklerini ve tümörojenik potansiyelini baskılamaktadır (79-80).

## SONUÇ

Flavonoidlerin gerçekleştirdiği geniş yelpazedeki biyolojik eylemler, büyük ölçüde onların güçlü anti-inflamatuar etkilerine ve serbest radikallere karşı koyan antioksidan etkilerine bağlıdır. Onkoloji alanında ise başta meme kanseri, akciğer kanseri, gastrointestinal kanserler, karaciğer kanseri, gliomalar, pankreas kanseri gibi birçok kanserde prelinik çalışmaları mevcuttur. Bununla birlikte, doğal polifenol bileşikleriyle ilgili insan faz 3 klinik çalışması çok sınırlıdır. Polifenolün antikanser etkileri dozlara, kanser türüne ve hücre dizilerine göre değişmektedir.

Kanser kök hücreleri; kendini yenileme, ilaç direnci ve kanser nüksetmesini teşvik etme konusunda benzersiz yeteneklere sahip tümör kitlelerinin alt popülasyonlarıdır. Literatürdeki çoğu çalışma invitro kök hücreler üzerinde yapılmıştır. Epidemiyolojik veriler ve meta-analizler, uzun vadede diyetle zengin bitki polifenollerinin alınmasının kanser prevansiyonunu önemli ölçüde geliştirdiğini gözlemlenmiştir. Flavonoidler ve biyomoleküller arasındaki invivo etkileşimler, spesifik hedefleri belirlemek için ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Ayrıca flavonoid takviyeleri kanserin önlenmesi için kullanıldığında potansiyel yan etkiler de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, güvenli flavonoid alımı seviyelerini belirlemek için bu ajanların kemopreventif alanda kullanımı daha fazla araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, and Jimenez L: Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79, 727–747, 2004.
2. Neveu V, Perez-Jimenez J, Vos F, Crespy V, Du Chaffaut L, et al. : Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database* 2010.
3. Durazzo, A.; Lucarini, M.; Souto, E.B.; Cicala, C.; Caiazzo, E.; Izzo, A.A.; Novellino, E.; Santini, A. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytother. Res.* 2019, 33, 2221–2243.
4. Faggio C., Sureda A., Morabito S., Sanches-Silva A., Mocan A., Nabavi S.F., Nabavi S.M. Flavonoids and platelet aggregation: A brief review. *Eur. J. Pharm.* 2017;807:91–101.
5. Isolation of a UDP-glucose: Flavonoid 5-O-glucosyltransferase gene and expression analysis of anthocyanin biosynthetic genes in herbaceous peony (*Paonia lactiflora* Pall.). Da Qiu Zhao, Chen Xia Han, Jin Tao Ge and Jun Tao, *Electronic Journal of Biotechnology*, 15 November 2012, Volume 15, Number 6.
6. Ramos S: Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. *Mol Nutr Food Res* 52, 507–526, 2008.
7. Mauro Serafini, Ilaria Peluso, Anna Raguzzini. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc.* 2010 Aug;69(3):273-8.
8. Wang K., Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res.* 2015;128:173–196
9. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454:436–444.
10. Weinberg, F.; Ramnath, N.; Nagrath, D. Reactive Oxygen Species in the Tumor Microenvironment: An Overview. *Cancers* 2019, 11, 1191.
11. Pereira C., Grácio D., Teixeira J.P., Magro F. Oxidative Stress and DNA Damage: Implications in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015;21:2403–2417.
12. Pan, M.H.; Lai, C.S.; Hsu, P.C.; Wang, Y.J. Acacetin induces apoptosis in human gastric carcinoma cells accompanied by activation of caspase cascades and production of reactive oxygen species. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 620–630.
13. Rodriguez-Garcia, C.; Sanchez-Quesada, C. Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies. *Antioxidants* 2019, 8, 137.
14. Yahfoufi, N.; Alsadi, N.; Jambi, M.; Matar, C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients* 2018, 10, 1618.
15. Abotaleb, M.; Samuel, S.M.; Varghese, E.; Varghese, S.; Kubatka, P.; Liskova, A.; Busselberg, D. Flavonoids in Cancer and Apoptosis. *Cancers* 2018, 11, 28.
16. Chirumbolo, S.; Bjorklund, G.; Lysiuk, R.; Vella, A.; Lenchyk, L.; Uppyr, T. Targeting Cancer with Phytochemicals via Their Fine Tuning of the Cell Survival Signaling Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3568.

17. Stathopoulos G.T., Sherrill T.P., Cheng D.S., Scoggins R.M., Han W., Polosukhin V.V., Connelly L., Yull F.E., Fingleton B., Blackwell T.S. Epithelial NF-kappaB activation promotes urethane-induced lung carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104:18514–18519.
18. Suh, Y.; Afaq, F.; Johnson, J.J.; Mukhtar, H. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NF-kappaB-signaling pathways. *Carcinogenesis* 2009, 30, 300–307.
19. Edirisinghe, I.; Banaszewski, K.; Cappozzo, J.; McCarthy, D.; Burton-Freeman, B.M. Effect of black currant anthocyanins on the activation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in vitro in human endothelial cells. *J. Agric. Food Chem.* 2011, 59, 8616–8624.
20. Cochran, D.B.; Gray, L.N.; Anderson, K.W.; Dziubla, T.D. Degradable poly(apigenin) polymer inhibits tumor cell adhesion to vascular endothelial cells. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2016, 104(7), 1438-1447.
21. Mirossay, L.; Varinská, L.; Mojžiš, J. Antiangiogenic Effect of Flavonoids and Chalcones: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 19, 27
22. Chin, H.K.; Horng, C.T.; Liu, Y.S.; Lu, C.C.; Su, C.Y.; Chen, P.S.; Chiu, H.Y.; Tsai, F.J.; Shieh, P.C.; Yang, J.S. Kaempferol inhibits angiogenic ability by targeting VEGF receptor-2 and downregulating the PI3K/AKT, MEK and ERK pathways in VEGF-stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Oncol. Rep.* 2018, 39, 2351–2357.
23. Zhang, D.Y.; Wu, J.; Ye, F. Inhibition of cancer cell proliferation and prostaglandin E2 synthesis by *Scutellaria baicalensis*. *Cancer Res.* 2003, 63, 4037.
24. Vauzour D, Rodriguez-Mateos A, Corona G, Oruna-Concha MJ, and Spencer JP: Polyphenols and human-health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients* 2, 1106–1131, 2010.
25. Chan, E.W.C.; Wong, S.K.; Chan, H.T. Casticin from *Vitex* species: A short review on its anticancer and anti-inflammatory properties. *J. Integr. Med.* 2018, 16, 147–152.
26. Shin Nishiumi, Shingo Miyamoto, Kyuichi Kawabata, Kohta Ohnishi, Rie Mukai, Akira Murakami, Hitoshi Ashida, Junji Terao. Dietary flavonoids as cancer-preventive and therapeutic biofactors. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011 Jun 1;3(4):1332-62.
27. Ho, M.L.; Chen, P.N.; Chu, S.C.; Kuo, D.Y.; Kuo, W.H.; Chen, J.Y.; Hsieh, Y.S. Peonidin 3-glucoside inhibits lung cancer metastasis by downregulation of proteinases activities and MAPK pathway. *Nutr. Cancer* 2010, 62, 505–516.
28. Leung, H.W.; Yang, W.H.; Lai, M.Y.; Lin, C.J.; Lee, H.Z. Inhibition of 12-lipoxygenase during baicalein-induced human lung nonsmall carcinoma H460 cell apoptosis. *Food Chem. Toxicol.* 2007, 45, 403–411.
29. Cai, X.; Ye, T.; Liu, C.; Lu, W.; Lu, M.; Zhang, J.; Wang, M.; Cao, P. Luteolin induced G2 phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells. *Toxicol. Vitro.* 2011, 25, 1385–1391.
30. Ding, M.; Feng, R.; Wang, S.Y.; Bowman, L.; Lu, Y.; Qian, Y.; Castranova, V.; Jiang, B.H.; Shi, X. Cyanidin-3-glucoside, a natural product derived from blackberry, exhibits chemopreventive and chemotherapeutic activity. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 17359–17368.
31. Zhang, L.; Xie, J.; Gan, R.; Wu, Z.; Luo, H.; Chen, X.; Lu, Y.; Wu, L.; Zheng, D. Synergistic inhibition of lung cancer cells by EGCG and NF-κB inhibitor BAY11-7082. *J. Cancer* 2019, 10, 6543–6556.
32. Mark J McKeage. Clinical trials of vascular disrupting agents in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2011 May;12(3):143-7.
33. Liu, X.; Jiang, Q.; Liu, H.; Luo, S. Vitexin induces apoptosis through mitochondrial pathway and PI3K/Akt/mTOR signaling in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Biol. Res.* 2019, 52, 7.
34. Hanxi Zhao, Wanqi Zhu, Peng Xie, Huiqin Li, Xiqin Zhang, Xiaorong Sun, Jinming Yu, Ligang Xing. A phase I study of concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy with oral epigallocatechin-3-gallate protection in patients with locally advanced stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2014 Jan;110(1):132-6.
35. Christensen KY, Naidu A, Parent M-E, Pintos J, Abrahamowicz M, et al.: The risk of lung cancer related to dietary intake of flavonoids. *Nutr Cancer* 64, 964–974, 2012.
36. Chang, H.; Lei, L.; Zhou, Y.; Ye, F.; Zhao, G. Dietary flavonoids and the risk of colorectal cancer: an updated metaanalysis of epidemiological studies. *Nutrients*, 2018, 10(7),E950.
37. Yang, Y.; Cai, X.; Yang, J.; Sun, X.; Hu, C.; Yan, Z.; Xu, X.; Lu, W.; Wang, X.; Cao, P. Chemoprevention of dietary digitoflavone on colitis-associated colon tumorigenesis through inducing Nrf2 signaling pathway and inhibition of inflammation. *Mol. Cancer*, 2014, 13, 48.
38. Wesołowska, O.; Wiśniewski, J.; Sroda-Pomianek, K.; Bielawska-Pohl, A.; Paprocka, M.; Duś, D.; Duarte, N.; Ferreira, M.J.; Michalak, K. Multidrug resistance reversal and apoptosis induction in human colon cancer cells by some flavonoids present in citrus plants. *J. Nat. Prod.*, 2012, 75(11), 1896-1902.
39. Qiu, P.; Dong, P.; Guan, H.; Li, S.; Ho, C.-T.; Pan, M.H.; McClements, D.J.; Xiao, H. Inhibitory effects of 5-hydroxy polymethoxyflavones on colon cancer cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2010, 54(Suppl. 2), S244-S252.
40. Zamora-Ros R, Not C, Guino E, Lujan-Barroso L, Garcia RM, et al.: Association between habitual dietary flavonoid and lignan intake and colorectal cancer in a Spanish case-control study (the Bellvitge Colorectal Cancer Study). *Cancer Causes Control* 24,549–557, 2013.
41. Sofya Pintova, Sirish Dharmupari, Erin Moshier, Nicole Zubizarreta, Celina Ang, Randall F Holcombe. Genistein combined with FOLFOX or FOLFOX-Bevacizumab for the treatment of metastatic colorectal cancer: phase I/II pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Sep;84(3):591-598.

42. Ioannis Boutas, Adamantia Kontogeorgi, Constantine Dimitrakakis, Sophia N Kalantaridou. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *In Vivo*. 2022 Mar-Apr;36(2):556-562.
43. Linjiang Song, Xian Chen, Ling Mi, Chi Liu, Shaomi Zhu..et al. Icaritin-induced inhibition of SIRT6/NF- $\kappa$ B triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer. *Cancer Sci*. 2020 Nov;111(11):4242-4256.
44. Katherine D Crew, Powel Brown, Heather Greenlee, Therese B Bevers, Banu Arun..et al. Phase IB randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation study of polyphenon E in women with hormone receptor-negative breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Sep;5(9):1144-54.
45. Zhou, Y.; Shu, F.; Liang, X.; Chang, H.; Shi, L.; Peng, X.; Zhu, J.; Mi, M. Ampelopsin induces cell growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells through ROS generation and endoplasmic reticulum stress pathway. *PLoS ONE* 2014, 9, e89021.
46. Zhang, L.; Shamaladevi, N.; Jayaprakasha, G.K.; Patil, B.S.; Lokeshwar, B.L. Polyphenol-rich extract of *Pimenta dioica* berries (Allspice) kills breast cancer cells by autophagy and delays growth of triple negative breast cancer in athymic mice. *Oncotarget* 2015, 6, 16379–16395.
47. Liu W, Xu J, Wu S, Liu Y, Yu X, et al.: Selective anti-proliferation of HER2-positive breast cancer cells by anthocyanins identified by high-throughput screening. *PLoS One* 8, e81586, 2013.
48. Agata Binienda, Sylwia Ziolkowska, Elzbieta Plucienik. The Anticancer Properties of Silibinin: Its Molecular Mechanism and Therapeutic Effect in Breast Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2020;20(15):1787-1796.
49. Kundur, S.; Prayag, A.; Selvakumar, P.; Nguyen, H.; McKee, L.; Cruz, C.; Srinivasan, A.; Shoyele, S.; Lakshmi-kuttyamma, A. Synergistic anticancer action of quercetin and curcumin against triple-negative breast cancer cell lines. *J. Cell Physiol*. 2019, 234, 11103–11108.
50. Zhang, J.; Wu, D.; Vikash; Song, J.; Wang, J.; Yi, J.; Dong, W. Hesperetin Induces the Apoptosis of Gastric Cancer Cells via Activating Mitochondrial Pathway by Increasing Reactive Oxygen Species. *Dig. Dis. Sci*. 2015, 60, 2985–2995.
51. Arul, D.; Subramanian, P. Naringenin (citrus flavonone) induces growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Pathol. Oncol. Res*. 2013, 19, 763–770.
52. Li, H.; Chen, C. Quercetin Has Antimetastatic Effects on Gastric Cancer Cells via the Interruption of uPA/uPAR Function by Modulating NF- $\kappa$ B, PKC- $\delta$ , ERK1/2, and AMPK. *Integr. Cancer Ther*. 2018, 17, 511–523.
53. Petrick J, Steck S, Bradshaw P, Trivers K, Abrahamson P, et al.: Dietary intake of flavonoids and oesophageal and gastric cancer: incidence and survival in the United States of America (USA). *Br J Cancer* 112, 1291–1300, 2015.
54. Zamora-Ros R, Agudo A, Lujan-Barroso L, Romieu I, Ferrari P, et al.: Dietary flavonoid and lignan intake and gastric adenocarcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 96, 1398–1408, 2012. 10. Wang K., Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res*. 2015;128:173–196.
55. Lucy Sun, Amy F Subar, Claire Bosire, Sanford M Dawsey, Lisa L Kahle. Dietary Flavonoid Intake Reduces the Risk of Head and Neck but Not Esophageal or Gastric Cancer in US Men and Women. *J Nutr*. 2017 Sep;147(9):1729-1738.
56. Ganai, S.A. Plant-derived flavone Apigenin: the small-molecule with promising activity against therapeutically resistant prostate cancer. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, 85,47-56.
57. Geybels MS, Verhage BA, Arts IC, Van Schooten FJ, Goldbohm RA, et al.: Dietary flavonoid intake, black tea consumption, and risk of overall and advanced stage prostate cancer. *Am J Epidemiol* 177, 1388–1398, 2013.
58. Teekaraman, D.; Elayapillai, S.P.; Viswanathan, M.P.; Jagadeesan, A. Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth and modulates components of the intrinsic apoptotic pathway in PA-1 cell line. *Chem. Biol. Interact*. 2019, 300, 91–100.
59. Han, B.; Yu, Y.Q.; Yang, Q.L.; Shen, C.Y.; Wang, X.J. Kaempferol induces autophagic cell death of hepatocellular carcinoma cells via activating AMPK signaling. *Oncotarget* 2017, 8, 86227–86239.
60. Kim, B.; Jung, N.; Lee, S.; Sohng, J.K.; Jung, H.J. Apigenin Inhibits Cancer Stem Cell-Like Phenotypes in Human Glioblastoma Cells via Suppression of c-Met Signaling. *Phytother. Res*. 2016, 30, 1833–1840.
61. Tu, D.G.; Lin, W.T.; Yu, C.C.; Lee, S.S.; Peng, C.Y.; Lin, T.; Yu, C.H. Chemotherapeutic effects of luteolin on radio-sensitivity enhancement and interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 signaling repression of oral cancer stem cells. *J. Formos. Med. Assoc*. 2016, 115, 1032–1038.
62. Kuzuhara T, Tanabe A, Sei Y, Yamaguchi K, Suganuma M, et al.: Synergistic effects of multiple treatments, and both DNA and RNA direct bindings on, green tea catechins. *Mol Carcinog* 46, 640–645, 2007.
63. Yao, X.; Jiang, W.; Yu, D.; Yan, Z. Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma cells in vivo and in vitro by suppressing MMP-2 and MMP-9 through the PI3K/AKT pathway. *Food Funct*. 2019, 10, 703–712.
64. C Fotopoulou, I Vergote, P Mainwaring, M Bidzinski, J B Vermorken..et al. Weekly AUC2 carboplatin in acquired platinum-resistant ovarian cancer with or without oral phenoxodiol, a sensitizer of platinum cytotoxicity: the phase III OVATURE multicenter randomized study. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):160-5.
65. Dominique Trudel, David P Labbé, Monica Araya-Farias, Alain Doyen, Laurent Bazinet..et al. A two-stage, single-arm, phase II study of EGCG-enriched green tea drink as a maintenance therapy in women with



- advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov;131(2):357-61.
66. Ângela Bisol, Paloma Santos de Campos, Marcelo Lazaron Lamers. Flavonoids as anticancer therapies: A systematic review of clinical trials. *Phytother Res.* 2020 Mar;34(3):568-582.
67. M Wasif Saif, Ewan Tytler, Frederick Lansigan, David M Brown, Alan J Husband. Flavonoids, phenoxodiol, and a novel agent, triphendiol, for the treatment of pancreaticobiliary cancers. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 Apr;18(4):469-79.
68. Mark Messina, Omer Kucuk, Johanna W Lampe. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels. *Int.* 2006 Jul-Aug;89(4):1121-34.
69. Dongliang Mo, Hai Zhu, Jun Wang, Haibang Hao, Yuming Guo. Icaritin inhibits PD-L1 expression by Targeting Protein I $\kappa$ B Kinase  $\alpha$ . *Eur J Immunol.* 2021 Apr;51(4):978-988.
70. Sang, D.P.; Li, R.J.; Lan, Q. Quercetin sensitizes human glioblastoma cells to temozolomide in vitro via inhibition of Hsp27. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014, 35, 832–838.
71. Palko-Labuz, A.; Sroda-Pomianek, K.; Wesolowska, O.; Kostrzewa-Suslow, E.; Uryga, A.; Michalak, K. MDR reversal and pro-apoptotic effects of statins and statins combined with flavonoids in colon cancer cells. *Biomed. Pharmacother.* 2019, 109, 1511–1522.
72. La, X.; Zhang, L.; Li, Z.; Li, H.; Yang, Y. (–)-Epigallocatechin gallate (EGCG) enhances the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-FU by inhibiting GRP78/NF-kappaB/miR-155-5p/MDR1 pathway. *J. Agric. Food Chem.* 2019, 67, 2510–2518. 10. Wang K., Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res.* 2015;128:173–196.
73. Azevedo-Martins, J.M.; Rabelo-Santos, S.H.; Do Amaral Westin, M.C.; Zeferino, L.C. Tumoral and stromal expression of MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-1, TIMP-2, and VEGF-A in cervical cancer patient survival: A competing risk analysis. *BMC Cancer* 2020, 20, 660.
74. Zhang, G.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Wan, X.; Li, J.; Liu, K.; Wang, F.; Liu, K.; Liu, Q.; Yang, C.; et al. Anti-cancer activities of tea epigallocatechin-3-gallate in breast cancer patients under radiotherapy. *Curr. Mol. Med.* 2012, 12, 163–176.
75. Kuen-Jang Tsai, Hsin-Yi Tsai, Chin-Chuan Tsai, Tai-Yu Chen, Tsung-Hua Hsieh. Luteolin Inhibits Breast Cancer Stemness and Enhances Chemosensitivity through the Nrf2-Mediated Pathway. *Molecules.* 2021 Oct 26;26(21):6452.
76. Moon, J.Y.; Manh Hung, L.V.; Unno, T.; Cho, S.K. Nobiletin Enhances Chemosensitivity to Adriamycin through Modulation of the Akt/GSK3 $\beta$ /beta(-)Catenin/MYCN/MRP1 Signaling Pathway in A549 Human Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. *Nutrients* 2018, 10, 1829.
77. Chen, Z.; Tian, D.; Liao, X.; Zhang, Y.; Xiao, J.; Chen, W.; Liu, Q.; Chen, Y.; Li, D.; Zhu, L.; et al. Apigenin combined with gefitinib blocks autophagy flux and induces apoptotic cell death through inhibition of HIF-1 $\alpha$ , c-Myc, p-EGFR, and glucose metabolism in EGFR L858R+T790M-mutated H1975 cells. *Front. Pharmacol.* 2019, 10, 260.
78. Erdogan, S.; Doganlar, O.; Doganlar, Z.B.; Turkecul, K. Naringin sensitizes human prostate cancer cells to paclitaxel therapy. *Prostate Int.* 2018, 6, 126–135.
79. Erdogan, S.; Turkecul, K.; Serttas, R.; Erdogan, Z. The natural flavonoid apigenin sensitizes human CD44(+) prostate cancer stem cells to cisplatin therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 88, 210–217.
80. Li, Y.W.; Xu, J.; Zhu, G.Y.; Huang, Z.J.; Lu, Y.; Li, X.Q.; Wang, N.; Zhang, F.X. Apigenin suppresses the stem cell-like properties of triple-negative breast cancer cells by inhibiting YAP/TAZ activity. *Cell Death Discov.* 2018, 4, 105.



nen meme, gastrointestinal ve baş-boyun kanseri neoplastik hücreleri de bu yolların EGCG tarafından inhibisyonu ile baskılanabilmektedir.(19)

Metabolik sendrom abdominal obezite, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyon bileşenlerinden oluşan, kardiyak olay riskini artırmasının yanı sıra malignite riskini de artıran bir sendromdur. Yeşil çay içeriğindeki kateşinlerin metabolik sendrom üzerine koruyucu etkisi bulunmakta, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada EGCG metabolitinden zengin beslenmenin vücut ağırlığını ve plasma kolesterol düzeylerini azalttığı görülmüştür.(20,21)

## YEŞİL ÇAY VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Yeşil çay günlük hayatta kolay ulaşılabilen ve sık tüketilmekte olan bir bitki olması sebebiyle çeşitli ilaçlarla etkileşimi özellikle çoklu ilaç kullanan kişiler için önem arz etmektedir. Kateşin ve EGCG metabolitleri CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 gibi sitokrom P450 enzimlerini, UGT1A1 ve UGT1A4 aktivitesini inhibe etmekte, tirozin kinaz inhibitörlerinden sunitinib, antipsikotiklerden ketiapin ve klozapin gibi ilaçların biyoyararlanımı EGCG kullanımı ile azalmakta iken 5-FU, tamoksifen, verapamil ve diltiazem gibi ilaçların biyoyararlanımı artmaktadır.(22,23) Bir proton pompa inhibitörü olan aripiprazol ile yeşil çayda en fazla bulunan metabolitlerden EGCG metabolitinin etkileştiği, birlikte kullanımda aripiprazolün çözünürlüğünün azaldığı bildirilmiştir.(24)

## YEŞİL ÇAY'IN YAN ETKİ PROFİLİ

Yeşil çayın yaygın kullanımı yan etki profilinin belirlenmesini de önemli kılmaktadır. En önemli yan etkiler olarak hepatotoksisite ve özellikle aç karna içildiğinde gastrointestinal yan etkilerdir. Gebelik durumunda kullanımına dair net veri bulunmamakta, gebe ve emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.(25)

## SONUÇ

Çay dünya genelinde çok yaygın kullanılmakta ve farklı işlemlerden geçirilerek çok çeşitli varyantlar elde edilebilmektedir. Bu varyantlar içerisinde tıbbi kullanımı en çok irdelenen yeşil çaydır. İçeriğinde bulunan ve çeşitli mekanizmalarla etki etmekte olan metabolitlerinin farklı tıbbi etkileri ortaya konmuştur. Bu etkiler içerisinde antineoplastik etkileri antioksidan ve prooksidan etki, metabolik sendrom üzerine önleyici etkisi öne çıkmaktadır. Yapılan in vivo çalışmalarla yeşil çayın akciğer, meme, kolon ve baş boyun kanserleri üzerine yararlı etkileri gösterilmiş olsa da prostat, gastrointestinal sistem kanserleri, cilt ve oral mukozaya kanserlerindeki etkilerine dair çalışmalar devam etmekte, tıbbi kullanıma girebilmesi için geniş çaplı randomize çalışmalarla yararlı etkileri ve yan etki profilinin ortaya konması gerekmektedir. Birçok faydası kanıtlanmış olsa da çeşitli ilaç etkileşimleri ve yan etkileri olabileceği de göz ardı edilmemeli, aşırı ve kontrolsüz kullanımdan kaçınılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Yu X, Xiao J, Chen S, Yu Y, Ma J, Lin Y, Li R, Lin J, Fu Z, Zhou Q, Chao Q, Chen L, Yang Z, Liu R. Metabolite signatures of diverse *Camellia sinensis* tea populations. *Nat Commun.* 2020 Nov 4;11(1):5586. doi: 10.1038/s41467-020-19441-1. Erratum in: *Nat Commun.* 2021 Mar 17;12(1):1829. PMID: 33149146; PMCID: PMC7642434.
2. Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2003;43(1):89-143. doi: 10.1080/10408690390826464. PMID: 12587987.
3. Elmas, C., & Gezer, C. (2019). Çay bitkisinin (*Camellia sinensis*) bileşimi ve sağlık etkileri. *Akademik Gıda*, 17(3), 417-428.
4. Sun Y, Zhou J, Guo J. Advances in the knowledge of adaptive mechanisms mediating a biotic stress response in *Camellia sinensis*. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021 Dec 30;26(12):1714-1722. doi: 10.52586/5063. PMID: 34994184.
5. de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, Boer JM, Grobbee DE, Verschuren WM, Beulens JW. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Aug;30(8):1665-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.201939. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20562351.

6. Wu CH, Lu FH, Chang CS, Chang TC, Wang RH, Chang CJ. Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obes Res*. 2003 Sep;11(9):1088-95. doi: 10.1038/oby.2003.149. PMID: 12972679.
7. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A; JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med*. 2006 Apr 18;144(8):554-62. doi: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00005. PMID: 16618952.
8. Sies H, Schewe T, Heiss C, Kelm M. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan;81(1 Suppl):304S-312S. doi: 10.1093/ajcn/81.1.304S. PMID: 15640495.
9. Oak MH, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. *J Nutr Biochem*. 2005 Jan;16(1):1-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2004.09.004. PMID: 15629234.
10. Wang Y, Duan H, Yang H. A case-control study of stomach cancer in relation to *Camellia sinensis* in China. *Surg Oncol*. 2015 Jun;24(2):67-70. doi: 10.1016/j.suronc.2015.02.002. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25920351.
11. Shirakami Y, Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer. *Molecules*. 2018 Sep 7;23(9):2284. doi: 10.3390/molecules23092284. PMID: 30205425; PMCID: PMC6225266.
12. Milligan SA, Burke P, Coleman DT, Bigelow RL, Stefan JJ, Carroll JL, Williams BJ, Cardelli JA. The green tea polyphenol EGCG potentiates the antiproliferative activity of c-Met and epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2009 Aug 1;15(15):4885-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0109. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19638461; PMCID: PMC4299643.
13. Lu G, Liao J, Yang G, Reuhl KR, Hao X, Yang CS. Inhibition of adenoma progression to adenocarcinoma in a 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane-induced lung tumorigenesis model in A/J mice by tea polyphenols and caffeine. *Cancer Res*. 2006 Dec 1;66(23):11494-501. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1497. PMID: 17145898.
14. Masuda M, Suzui M, Lim JT, Weinstein IB. Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells. *ClinCancerRes*. 2003 Aug 15;9(9):3486-91. PMID: 12960141.
15. Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Yasuda Y, Kubota M, Adachi S, Tsurumi H, Hara Y, Moriaki H. (-)-Epigallocatechingallate inhibits growth and activation of the VEGF/VEGFR axis in human colorectal cancer cells. *ChemBiolInteract*. 2010 May 14;185(3):247-52. doi: 10.1016/j.cbi.2010.03.036. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20346928.
16. Siddiqui IA, Malik A, Adhami VM, Asim M, Hafeez BB, Sarfaraz S, Mukhtar H. Green tea polyphenol EGCG sensitizes human prostate carcinoma LNCaP-cells to TRAIL-mediated apoptosis and synergistically inhibits biomarkers associated with angiogenesis and metastasis. *Oncogene*. 2008 Mar 27;27(14):2055-63. doi: 10.1038/sj.onc.1210840. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17998943.
17. Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *ArchBiochemBiophys*. 2010 Sep 1;501(1):65-72. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.013. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20558130; PMCID: PMC2946098.
18. Kaltschmidt B, Greiner JFW, Kadhim HM, Kaltschmidt C. Subunit-Specific Role of NF- $\kappa$ B in Cancer. *Biomedicines*. 2018 Apr 17;6(2):44. doi: 10.3390/biomedicines6020044. PMID: 29673141; PMCID: PMC6027219.
19. Shimizu M, Deguchi A, Lim JT, Moriaki H, Kopelovich L, Weinstein IB. (-)-Epigallocatechingallate and polyphenon E inhibit growth and activation of the epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2 signaling pathways in human colon cancer cells. *ClinCancerRes*. 2005 Apr 1;11(7):2735-46. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2014. PMID: 15814656.
20. Bose M, Lambert JD, Ju J, Reuhl KR, Shapses SA, Yang CS. The major green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *J Nutr*. 2008 Sep;138(9):1677-83. doi: 10.1093/jn/138.9.1677. PMID: 18716169; PMCID: PMC2586893.
21. Huang J, Wang Y, Xie Z, Zhou Y, Zhang Y, Wan X. The anti-obesity effects of green tea in human intervention and basic molecular studies. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Oct;68(10):1075-87. doi: 10.1038/ejcn.2014.143. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25074392.
22. Albassam AA, Markowitz JS. An Appraisal of Drug-Drug Interactions with Green Tea (*Camellia sinensis*). *Planta Med*. 2017 Apr;83(6):496-508. doi: 10.1055/s-0043-100934. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28118673.
23. Qiao J, Gu C, Shang W, Du J, Yin W, Zhu M, Wang W, Han M, Lu W. Effect of green tea on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats and pharmacodynamics in human cell lines in vitro. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 1410-1415
24. Ikeda H, Yamanaka M, Takahashi S, Ohata T, Yukawa M, Nakashima R, Tsutsumi H, Fujisawa M, Aki H. Drug-Tea Polyphenol Interaction (III) Incompatibility between Aripiprazole Oral Solution and Green Tea. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2022;70(3):230-234. doi: 10.1248/cpb.c21-00746. PMID: 35228387.
25. Bedrood Z, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological effects of *Camellia sinensis* (green tea): A review. *Phytother Res*. 2018 Jul;32(7):1163-1180. doi: 10.1002/ptr.6063. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29575316.



Salvia officinalis içeriğindeki en toksik bileşimler kafur, tujon ve terpenler olup özellikle gebelik ve emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir (58, 59).

## İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşim biçimleri

Salvia officinalis ekstraktlarına ilişkin herhangi bir farmakokinetik çalışma mevcut değildir. Klinik olarak hiçbir ilaç etkileşimi belgelenmemiştir. Ancak ada çayı preparatlarının diğer ilaçlarla etkileşime girme potansiyeli, eş zamanlı uygulanması, advers etkiler açısından dikkatli olunması gerektiği sonucuna vardmaktadır. Nörotoksisite mekanizması,  $\alpha$ -tujonun  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) tip A reseptörü üzerindeki etkisine bağlanmıştır. Sinir uyarıları engellendiğinde nöronlar çok kolay ateşlenir ve bu durum teorik olarak beynin mesajının dengesini bozarak, nöbet veya epileptik atağa neden olabilir(60).

## SONUÇ

Dünya genelinde alternatif tıbbi ve bitkisel temelli tedaviye ilgi ve talep gün geçtikçe artmaktadır. Bitkisel ekstraktın türü, belirli bileşenlerin varlığı ve konsantrasyonu, aralarındaki oranlar, test edilen konsantrasyon ve maruz kalma süresi istenen fayda oranlarını önemli ölçüde etkiler.

Salvia officinalis antik çağlardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel ve halk hekimliğinde oldukça sık kullanılmıştır. Salvia officinalis ile ilgili yapılan bilimsel çalışmaların büyük çoğunluğu hücresel düzeyde ve hayvan modelleri üzerinde olup küçük çaplıdır.

Tıbbi onkolojide ada çayı kullanımının umut verici etkileri olsa da tıbbi etkilerinden, toksisitesinden ve ilaç-ilaç etkileşimlerinden sorumlu moleküler mekanizmaların tam olarak anlaşılması için daha yüksek metodolojik standartta klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Russo A, Formisano C, Rigano D, Senatore F, Delfine S, Cardile V, et al. Chemical composition and anticancer activity of essential oils of Mediterranean sage (*Salvia officinalis* L.) grown in different environmental conditions. *Food Chem Toxicol.* 2013;55:42-7.
2. NG. B, M. W. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. 2nd edition ed2001.
3. Miura K, Kikuzaki H, Nakatani N. Apianane terpenoids from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry.* 2001;58(8):1171-5.
4. Ghorbani A, Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(4):433-40.
5. Jiang Y, Zhang L, Rupasinghe HP. Antiproliferative effects of extracts from *Salvia officinalis* L. and *Salvia miltiorrhiza* Bunge on hepatocellular carcinoma cells. *Biomed Pharmacother.* 2017;85:57-67.
6. Poullos E, Giaginis C, Vasios GK. Current Advances on the Extraction and Identification of Bioactive Components of Sage (*Salvia* spp.). *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(10):845-57.
7. Slameňová D, Mašterová I, Lábaj J, Horváthová E, Kubala P, Jakubíková J, et al. Cytotoxic and DNA-damaging effects of diterpenoid quinones from the roots of *Salvia officinalis* L. on colonic and hepatic human cells cultured in vitro. *Basic & clinical pharmacology & toxicology.* 2004;94(6):282-90.
8. Talib WH, Alsalahat I, Daoud S, Abutayeh RF, Mahmood AI. Plant-derived natural products in cancer research: extraction, mechanism of action, and drug formulation. *Molecules.* 2020;25(22):5319.
9. Pedro DF, Ramos AA, Lima CF, Baltazar F, Pereira-Wilson C. Colon Cancer Chemoprevention by Sage Tea Drinking: Decreased DNA Damage and Cell Proliferation. *Phytother Res.* 2016;30(2):298-305.
10. El Hadri A, del Rio MG, Sanz J, Coloma AG, Idaomar M, Ozonas BR, et al. Cytotoxic activity of  $\alpha$ -humulene and transcaryophyllene from *Salvia officinalis* in animal and human tumor cells. *An R Acad Nac Farm.* 2010;76(3):343-56.
11. Garcia CS, Menti C, Lambert AP, Barcellos T, Moura S, Calloni C, et al. Pharmacological perspectives from Brazilian *Salvia officinalis* (Lamiaceae): antioxidant, and antitumor in mammalian cells. *An Acad Bras Cienc.* 2016;88(1):281-92.
12. Jedinák A, Mucková M, Kostálová D, Maliar T, Masterova I. Antiprotease and antimetastatic activity of ursolic acid isolated from *Salvia officinalis*. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2006;61(11-12):777-82.
13. Sertel S, Eichhorn T, Plinkert PK, Efferth T. [Anticancer activity of *Salvia officinalis* essential oil against HNSCC cell line (UMSCC1)]. *Hno.* 2011;59(12):1203-8.
14. Xavier CP, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. *Salvia fruticosa*, *Salvia officinalis*, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. *Nutr Cancer.* 2009;61(4):564-71.

15. Kontogianni VG, Tomic G, Nikolic I, Nerantzaki AA, Sayyad N, Stosic-Grujicic S, et al. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chem.* 2013;136(1):120-9.
16. Jantová S, Hudec R, Sekretár S, Kučerák J, Melušová M. *Salvia officinalis* L. extract and its new food antioxidant formulations induce apoptosis through mitochondrial/caspase pathway in leukemia L1210 cells. *Interdiscip Toxicol.* 2014;7(3):146-53.
17. Zare Shahneh F, Valiyari S, Baradaran B, Abdolalazadeh J, Bandehagh A, Azadmehr A, et al. Inhibitory and cytotoxic activities of *salvia officinalis* L. Extract on human lymphoma and leukemia cells by induction of apoptosis. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(1):51-5.
18. EMA. Community herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium. European Medicines Agency London; 2009.
19. Çebi A, Akgün E, Çelikler S, Firat M, Özel MZ, Ulukaya E, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of an endemic plant of Turkey *Salvia kronenburgii* on breast cancer cell lines. *Journal of cancer research and therapeutics.* 2019;15(5):1080-6.
20. Camarillo IG, Xiao F, Madhivanan S, Salameh T, Nichols M, Reece LM, et al. Low and high voltage electrochemotherapy for breast cancer: An in vitro model study. *Electroporation-Based Therapies for Cancer.* 2014:55-102.
21. Ghoderao P, Sahare S, Kulkarni AA, Bhavé T. Paclitaxel conjugated magnetic carbon nanotubes induce apoptosis in breast cancer cells and breast cancer stem cells in vitro. *Paclitaxel: Elsevier;* 2022. p. 309-31.
22. Luca SV, Skalicka-Woźniak K, Mihai C-T, Gradinaru AC, Mandici A, Ciocarlan N, et al. Chemical Profile and Bioactivity Evaluation of *Salvia* Species from Eastern Europe. *Antioxidants.* 2023;12(8):1514.
23. de Oliveira PF, Munari CC, Nicoletta HD, Veneziani RC, Tavares DC. Manool, a *Salvia officinalis* diterpene, induces selective cytotoxicity in cancer cells. *Cytotechnology.* 2016;68(5):2139-43.
24. Yesil-Celiktas O, Sevimli C, Bedir E, Vardar-Sukan F. Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010;65(2):158-63.
25. Moon DO, Kim MO, Lee JD, Choi YH, Kim GY. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. *Cancer Lett.* 2010;288(2):183-91.
26. Scheckel KA, Degner SC, Romagnolo DF. Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and nonmalignant cell lines. *J Nutr.* 2008;138(11):2098-105.
27. Zare H. The Effects of *Salvia Officinalis* Extract on Serum Level of Carcinoembryonic in Rat. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research.* 2020;28(1):21190-3.
28. Huang SS, Zheng RL. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. *Cancer Lett.* 2006;239(2):271-80.
29. YILDIRIM I, KUTLU T. Anticancer properties of different species of *Salvia*. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry.* 2015;43(2):91-7.
30. ALKAN FÜ, GÜRSEL FE, ATEŞ A, ÖZYÜREK M, GÜÇLÜ K, ALTUN M. Protective effects of *Salvia officinalis* extract against cyclophosphamide-induced genotoxicity and oxidative stress in rats. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences.* 2012;36(6):646-54.
31. Vuković-Gaćić B, Nikčević S, Berić-Bjedov T, Knežević-Vukčević J, Simić D. Antimutagenic effect of essential oil of sage (*Salvia officinalis* L.) and its monoterpenes against UV-induced mutations in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(10):1730-8.
32. Vujosević M, Blagojević J. Antimutagenic effects of extracts from sage (*Salvia officinalis*) in mammalian system in vivo. *Acta Vet Hung.* 2004;52(4):439-43.
33. Nikolić B, Mitić-Čulafić D, Vuković-Gaćić B, Knežević-Vukčević J. The antimutagenic effect of monoterpenes against UV-irradiation-, 4NQO- and t-BOOH-induced mutagenesis in *coli*. *Archives of Biological Sciences.* 2011;63(1):117-28.
34. Simić D, Vuković-Gaćić B, Knežević-Vukčević J. Detection of natural bioantimutagens and their mechanisms of action with bacterial assay-system. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 1998;402(1-2):51-7.
35. Privitera G, Napoli E, Luca T, Ruberto G, Castorina S. In vitro anti-proliferative effect of *Salvia officinalis* essential oil and its three main components on human lung cancer cells. *Am J Phytomed Clin Ther.* 2014;2:1159-68.
36. Yanagimichi M, Nishino K, Sakamoto A, Kurodai R, Kojima K, Eto N, et al. Analyses of putative anti-cancer potential of three STAT3 signaling inhibitory compounds derived from *Salvia officinalis*. *Biochemistry and Biophysics Reports.* 2021;25:100882.
37. Federica C, Cristina N, Anna C, Nunziatina DT, Antonella L, Lucia M. In vitro binding studies of methanolic extracts from different *Salvia* species. 2006.
38. Avato P, Fortunato IM, Ruta C, D'Elia R. Glandular hairs and essential oils in micropropagated plants of *Salvia officinalis* L. *Plant Science.* 2005;169(1):29-36.
39. Russo A, Formisano C, Rigano D, Senatore F, Delfino S, Cardile V, et al. Chemical composition and anticancer activity of essential oils of Mediterranean sage (*Salvia officinalis* L.) grown in different environmental conditions. *Food and Chemical Toxicology.* 2013;55:42-7.
40. Poullos E, Giaginis C, Vasios GK. Current state of the art on the antioxidant activity of sage (*Salvia* spp.) and its bioactive components. *Planta Medica.* 2020;86(04):224-38.
41. Horváthová E, Srančíková A, Regendová-Sedláčková E, Melušová M, Meluš V, Netriová J, et al. Enriching the drinking water of rats with extracts of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* increases their resistance to oxidative stress. *Mutagenesis.* 2016;31(1):51-9.

42. Bahri S, Ben Ali R, Nahdi A, Mlika M, Abdennabi R, Jameledine S. *Salvia officinalis* attenuates bleomycin-induced oxidative stress and lung fibrosis in rats. *Nutrition and cancer*. 2020;72(7):1135-45.
43. Guerriero G, Berni R, Muñoz-Sanchez JA, Apone F, Abdel-Salam EM, Qahtan AA, et al. Production of plant secondary metabolites: Examples, tips and suggestions for biotechnologists. *Genes*. 2018;9(6):309.
44. Ghorbani A, Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2017;7(4):433-40.
45. Cuvelier ME, Richard H, Berset C. Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1996;73(5):645-52.
46. Dianat M, Esmailizadeh M, Badavi M, Samarbafzadeh A, Naghizadeh B. Protective effects of crocin on hemodynamic parameters and infarct size in comparison with vitamin E after ischemia reperfusion in isolated rat hearts. *Planta medica*. 2014;80(05):393-8.
47. Govindaraj J, Sorimuthu Pillai S. Rosmarinic acid modulates the antioxidant status and protects pancreatic tissues from glucolipotoxicity mediated oxidative stress in high-fat diet: streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 2015;404:143-59.
48. Xu R. *Salvia officinalis*-based green-mediated vanadium nanoparticles: Describing a modern chemotherapeutic drug for the treatment of colorectal carcinoma. *Authorea Preprints*. 2022.
49. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105-18.
50. Baricevic D, Sosa S, Della Loggia R, Tubaro A, Simonovska B, Krasna A, et al. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *J Ethnopharmacol*. 2001;75(2-3):125-32.
51. Azevedo MI, Pereira AF, Nogueira RB, Rolim FE, Brito GA, Wong DV, et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Mol Pain*. 2013;9:53.
52. Mansourabadi AH, Sadeghi HM, Razavi N, Rezvani E. Anti-inflammatory and analgesic properties of salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted. *Advanced Herbal Medicine*. 2016;2(1):31-41.
53. Rodrigues MR, Kanazawa LK, das Neves TL, da Silva CF, Horst H, Pizzolatti MG, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *J Ethnopharmacol*. 2012;139(2):519-26.
54. Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Yoshikawa T. Rosmarinic acid inhibits epidermal inflammatory responses: anticarcinogenic effect of *Perilla frutescens* extract in the murine two-stage skin model. *Carcinogenesis*. 2004;25(4):549-57.
55. Abad ANA, Nouri MHK, Tavakkoli F. Effect of *Salvia officinalis* hydroalcoholic extract on vincristine-induced neuropathy in mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2011;9(5):354-8.
56. Abad M, Moreno A, Palacios A, Narita M, Blanco F, Moreno-Bueno G, et al. The tumor suppressor ING1 contributes to epigenetic control of cellular senescence. *Aging cell*. 2011;10(1):158-71.
57. Qnais EY, Abu-Dieyeh M, Abdulla FA, Abdalla SS. The antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Salvia officinalis* leaf aqueous and butanol extracts. *Pharmaceutical Biology*. 2010;48(10):1149-56.
58. Wichtl M. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis*: CRC press; 2004.
59. Mills SY, Bone K. *The essential guide to herbal safety*: Elsevier Health Sciences; 2004.
60. Products EMACoHM. Assessment report on *Salvia Officinalis* L., *Folium* and *Salvia Officinalis* L., *Aetheroleum*. 2008.





ilaçların antikoagülan etkilerini ve kanama riskini teorik olarak artırabilir (35). Kırmızı yoncanın potansiyel östrojenik etkilerinden dolayı tamoksifenin etkilerini etkileyebileceği konusunda bazı endişeler bulunmaktadır (36).

Deniz börülcesi (*Laminaria digitata*): Ağızdan alındığında, deniz börülcesi hipertiroidizmi tetikleyebilir veya kötüleştirebilir (37,38). Deniz börülcesindeki iyot, öznel reaksiyonlara neden olabilir. Yüksek miktarda besin alımına bağlı olarak uzun süreli iyot tüketimi guatr ve tiroid kanseri riskini artırabilir (39). Deniz börülcesinin antikoagülan etkileri olduğu görünüyor ve bu nedenle teorik olarak, deniz börülcesini kan pıhtılaşmasını önleyici veya antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanmak morarma ve kanama riskini artırabilir (40)

## SONUÇ

Her ne kadar Kanada ve diğer ülkelerde kanser hastaları tarafından kullanılsa da Essiac çayının kanser tedavisindeki etkinliği hiçbir prospektif randomize çalışmayla gösterilememiştir. Üstelik bu çayın içerisindeki bitkilerin olası karaciğer hasarı riski her zaman mevcuttur. Alternatif tıpta bu çayın faydası artışı ve eksisiyle tartışılabilir ancak aktif kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi alan hastalar tedavi sürecinde bu çayı kullanmaktan kaçınmalıdırlar. Palyatif tedavi alan ve ya güncel klavuzlardaki tedavi seçeneklerini tüketen hastalar bir fitoterapi uzmanı kontrolünde Essiac çayı kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kaegi E. Unconventional therapies for cancer: 1. Essiac. The Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. *CMAJ* 1998;158:897-902. Accessed 7th of September 2020.
2. Boon H, Wong J. Botanical medicine and cancer: a review of the safety and efficacy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2485-501. Accessed 7th of September 2020.
3. Tai J, Cheung S, Wong S, Lowe C. In vitro comparison of Essiac and Flor-Essence on human tumor cell lines. *Oncol Rep* 2004;11:471-6. Accessed 7th of September 2020.
4. Thomas R. The Essiac report: The True Story of a Canadian Herbal Cancer Remedy and of the Thousands of Lives it Continues to Save, 3rd ed. Los Angeles: Alternative Treatment Information Networks, 1993.
5. Meehan D, Agar J. Doctor's license suspended; some patients still support him. The Grand Rapids Press, April 18th, 1997:12.
6. NIH National Cancer Institute. Essiac/Flor Essence PDQ. [Online documents]. Available online. Accessed 7th of September 2020.
7. Hutchinson DJ. Experimental Chemotherapy, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Rye, N, personal communication, September 26, 1988 and March 1989
8. Glun GL. Essiac. Nature's cure for cancer. *Wildfire* 1991;6:48-55.
9. Foldeak S, Dombradi GA. Tumor-Growth Inhibiting Substances of Plant Origin. I. Isolation of the Active Principle of *Arctium lappa*. *Acta Phys Chem* 1964;10:91- 93. Accessed 7th of September 2020
10. Dombradi CA, Foldeak S. Screening Report on the Antitumor Activity of Purified *Arctium Lappa* Extracts. *Tumori* 1966;52:173.
11. Itokawa H, Watanabe K, Mihara K. Screening Test for Antitumor Activity of Crude Drugs (2). *Shoyakugaku Zasshi* 1982;36:145-9.
12. Woo WS, Lee EB, Chang I. Biological Evaluation of Korean Medicinal Plants. II. *Yakhak Hoe Chi* 1977;21:177-183. Accessed 7th of September 2020.
13. Morita K, Kada T, Namiki M. A desmutagenic factor isolated from burdock (*Arctium lappa* Linne). *Mutat Res* 1984;129:25-31. Accessed 7th of September 2020.
14. US Congress, Office of Technology Assessment: Unconventional Cancer Treatments. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1990. OTA-H-405, pp 71-5. Accessed 7th of September 2020
15. Belkin M, Fitzgerald DB. Tumor-Damaging Capacity of Plant Materials. 1. Plants Used as Cathartics. *J Natl Cancer Inst* 1952;13:139-155. Accessed 7th of September 2020
16. Kupchan SM, Karim A. Tumor inhibitors. 114. Aloe emodin: antileukemic principle isolated from *Rhamnus frangula* L. *Lloydia* 1976;39:223-4. Accessed 7th of September 2020.
17. Pettit GR, Blazer RM, Reiersen DA. Antineoplastic agents. 51. The yellow jacket *Vespula pensylvanica* Lloydia 1977;40(3):247-52. Accessed 7th of September 2020.
18. Leonard BJ, Kennedy DA, Cheng FC, Chang KK, Seely D, Mills E: An in vivo analysis of the herbal compound essiac. *Anticancer Res* 2006; 26(4B):3057-3063. Accessed 7th of September 2020
19. Kulp KS, Montgomery JL, Nelson DO, Cutter B, Latham ER, Shattuck DL, Klotz DM, Bennett LM. Essiac and Flor-Essence herbal tonics stimulate the in vitro growth of human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98(3):249-59. Accessed 7th of September 2020.

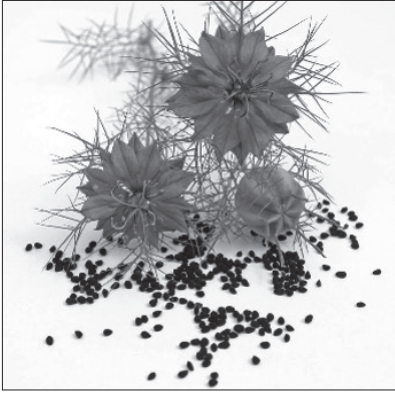
20. Seely D, Kennedy DA, Myers SP, Cheras PA, Lin D, Li R, Cattley T, Brent PA, Mills E, Leonard BJ: In vitro analysis of the herbal compound Essiac. *Anticancer Res* 2007; 27(6B):3875-3882. Accessed 7th of September 2020
21. Eberding A, Madera C, Xie S, Wood CA, Brown PN, Guns ES: Evaluation of the antiproliferative effects of Essiac on in vitro and in vivo models of prostate cancer compared to paclitaxel. *Nutr Cancer* 2007; 58(2):188-196. Accessed 7th of September 2020
22. Henderson IWD. Director, Bureau of Human Prescription Drugs, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, Vanier, Ontario. Letter to J.W. Meakin. Executive Director, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Ontario, November 19th 1982. Summary
23. Boon H. Use of complementary / alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: Prevalence and perceptions. *J Clin Oncol* 2000;18:2515 – 2521. Accessed 7th of September 2020.
24. Low Dog T. Traditional and alternative therapies for breast cancer. *Altern Ther Health Med* 2001; 7:36-47. Accessed 7th of September 2020.
25. Tamayo C, Richardson M. Presentation at 36th Annual Drug Information Association Meeting. Baltimore, MD, June 17-21, 1999.
26. Morita H, et al. Cytotoxic and mutagenic effects of emodin on cultured mouse carcinoma FM3A cells. *Mutat Res* 1988;204:329-32. Accessed 7th of September 2020.
27. Zick SM, Sen A, Feng Y, Green J, Olatunde S, Boon H. Trial of Essiac to ascertain its effect in women with breast cancer (TEA-BC). *J Altern Complement Med*. 2006 Dec;12(10):971-80. doi: 10.1089/acm.2006.12.971. PMID: 17212569.
28. Ulbricht C, Weissner W, Hashmi S, Rae Abrams T, Dacey C, Giese N, Hammerness P, Hackman DA, Kim J, Nealon A, Voloshin R. Essiac: systematic review by the natural standard research collaboration. *J Soc Integr Oncol* 2009;7(2):73-80. Accessed 7th of September 2020.
29. Rodriguez P, Blanco J, Juste S, et al. Allergic contact dermatitis due to burdock (*Arctium lappa*). *Contact Dermatitis* 1995;33:134-5. Accessed 7th of September 2020.
30. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine*. Terry C. Telger, transl. 3rd ed. Berlin, GER: Springer, 1998. Accessed 7th of September 2020.
31. Sasaki Y, Kimura Y, Tsunoda T, Tagami H. Anaphylaxis due to burdock. *Int J Dermatol* 2003;42:472-3. Accessed 7th of September 2020.
32. Gruenewald J, Brendler T, Jaenicke C. *PDR for Herbal Medicines*. 1st ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 1998. Accessed 7th of September 2020.
33. McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A, eds. *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook*. Boca Raton, FL: CRC Press, LLC 1997.
34. Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2nd ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications, 1998.
35. Bolton-Smith C, Price RJ, Fenton ST, et al. Compilation of a provisional UK database for the phyloquinone (vitamin K1) content of foods. *Br J Nutr* 2000;83:389-99. Accessed 7th of September 2020
36. Tice J, Cummings SR, Ettinger B, et al. Few adverse effects of two red clover extracts rich in phytoestrogens: a multicenter, placebo-controlled trial. *Alt Ther Health Med* 2001;7:S33.
37. Nelsen J, Barrette E, Tsouronix C, et al. Red clover (*Trifolium pratense*) monograph: A clinical decision support tool. *J Herbal Pharmacotherapy* 2002;2:49-72. Accessed 7th of September 2020.
38. This P, De La Rochefordiere A, Clough K, et al. Phytoestrogens after breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:129-34. Accessed 7th of September 2020.
39. Baker DH. Iodine toxicity and its amelioration. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:473-8. Accessed 7th of September 2020.
40. Phaneuf D, Cote I, Dumas P, et al. Evaluation of the contamination of marine algae (Seaweed) from the St. Lawrence River and likely to be consumed by humans. *Environ Res* 1999;80:S175-S182. Accessed 7th of September 2020.



## Bölüm 12

### ÇÖREK OTU (NIGELLA SATİVA)

Özden DEMİR<sup>1</sup>



#### NİGELLA SATİVA İÇERİĞİ

Çörek otunun fitokimyasal bileşimi, yetiştiği bölgelere, olgunluk aşamasına, işleme yöntemlerine ve izolasyon tekniklerine bağlı olarak değişmektedir. Majör ve minör sekonder metabolitleri içeren çörek otunun biyoaktif fitokimyasalları farklı kimyasal sınıflara ayrılmıştır. Thymoquinone (TQ) ve carvacrol, 4-terpineol,  $\alpha$ -pinene, thymol (THY), t-anethol, thymohydroquinone (THQ), dithymoquinone (DTQ), p-cymene, sesquiterpene longifolene gibi deriveleri çörek

otu içerisindeki ana kimyasal grup olan terpenoid ailesini oluşturur. TQ, DTQ, THQ ve THY çörek otu içerisindeki terpenoid ailesinin farmakolojik açıdan önemli dört temel bileşendir. Çörek otunun farmakolojik özelliklerindeki çok yönlülük temel olarak en yaygın TQ olan bu kinin bileşenlerinin varlığından kaynaklanmaktadır (4). Tohumların biyolojik aktivitelerinin çoğunun, uçucu yağın ana bileşeni olan ve aynı zamanda sabit yağda da bulunan timokinona bağlı olduğu gösterilmiştir (5).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, guvenozden\_4545@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7705-7027

hücreli karsinom tedavisinde radyasyonla sinerjizm gösterdiği saptanmıştır (42).

## SONUÇ

Tarihçesi ve kullanımını milattan önceki yıllara dayanan çörek otu hem geçmişte hem de günümüzde dünya üzerinde en çok tanınan ve yaygın olarak kullanılan şifalı bitkilerden biridir. Binlerce yıldır Unani, Ayurveda, Siddha ve Tıbb-ı Nebevî gibi Geleneksel Tıp Sistemleri'nde kullanıldığı bilinmektedir (66). Hippokrat'ın kadın hastalıkları için hazırladığı reçetelerde ve İbn-i Sinâ'nın "El-Kanun fi'tTıbb" adlı eserinde karşımıza çıkmaktadır (67). Günümüzde de geleneksel olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde çeşitli formlarda kullanılmaktadır. Güncel literatür kaynaklarına göre de birçok çeşitli hastalığa karşı tedavi edici ve koruyucu etkileri bulunduğu modern tıbbi yöntemlerle ortaya konulmuştur. Son yıllarda artan sayıda yapılan çalışmalarda antikanser etkisi üzerine dikkat çekici bulgular ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu in vitro ortamda insan ve fare kanser hücreleri üzerinde yapılmış olup in vivo çalışmaların çok büyük çoğunluğunun ise fare türleri üzerinde yapılmış olduğu görülmektedir. Ancak halen insanlar üzerinde uygulanmış faz 3 prospektif çalışma yoktur. Bu nedenle onkoloji alanında tedavi ilacı olarak kullanılması için yeterli kanıt olmamakla beraber Sisplatin, Oksaliplatin, Gemsitabin, Paklitaksel, Dosetaksel, 5-FU gibi birçok kemoterapötik ajanla in vivo ve in vitro ortamlarda insan hücreleri ve fareler üzerinde yapılmış olan çalışmalarda bu ilaçlarla sinerjistik etki gösterdiği ve kemoterapötik ilaçların olası yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (55-65). Bu yönüyle onkoloji alanında tedavide kullanılabilmesi için yeterli sayıda kanser hastasında yapılmış faz 3 insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu tip çalışmaların sayısının artmasının günümüzde modern tıpta kullanılmakta olan mevcut kanser tedavi sürecine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Baytop, T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı, İstanbul, Sayfa 189, (1999)
2. Schleicher P, Saleh M. Black seed cumin: the magical Egyptian herb for allergies, asthma, and immune disorders. Rochester, Vermont7 Healing Arts Press; 1998. p. 90
3. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003;17:299 – 305.
4. Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, et al. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*. 2021; 13(6):1784. <https://doi.org/10.3390/nu13061784>
5. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res*. 2003;17:299–305
6. Cheikh-Rouhou S., Besbes S., Lognay G., et al. Attia H. Sterol composition of black cumin (*Nigella sativa* L.) and Aleppo pine (*Pinus halepensis* Mill.) seed oils. *J. Food Compos. Anal.* 2008;21:162–168. doi: 10.1016/j.jfca.2007.09.001.
7. Akram Khan M., Afzal M. Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacology*. 2016;24:67–79. doi: 10.1007/s10787-016-0262-7.
8. Cheikh-Rouhou S., Besbes S., Hentati B., et al. *Nigella sativa* L.: Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chem.* 2007;101:673–681. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.02.022.
9. Toma C.C., Olah N.K., Vlase L., et al. Comparative studies on polyphenolic composition, antioxidant and diuretic effects of *nigella sativa* L. (black cumin) and *nigella damascena* L. (Lady-in-a-Mist) seeds. *Molecules*. 2015;20:9560. doi: 10.3390/molecules20069560.
10. Dabeek W.M., Marra M.V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*. 2019;11:2288. doi: 10.3390/nu11102288.
11. Kazemi, M. Phytochemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity of *Nigella sativa* L. essential oil. *J. Essent. Oil Bear. Plants* 2014, 17, 1002–1011
12. Ismail, N., Ismail, M., Azmi, N.H., et al. Modulation of hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human neuronal cells by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone via transcriptomic regulation of antioxidant and apoptotic signaling genes. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016.
13. Mabrouk, A. Protective effect of thymoquinone against lead-induced antioxidant defense system alteration in rat liver. *Acta Biol. Hung.* 2017, 68, 248–254
14. Cobourne-Duval, M.K., Taka, E., Mendonca, P., et al. The Antioxidant Effects of Thymoquinone in Activated BV-2 Murine Microglial Cells. *Neurochem. Res.* 2016, 41, 3227–3238

15. Ardiana, M., Pikir, B.S., Santoso, A., et al. Effect of *Nigella sativa* Supplementation on Oxidative Stress and Antioxidant Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci. World J.* 2020.
16. Bourgou S, Ksouri R, Bellila A, et al. Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *C R Biol.* 2008;331:48–55. ; Khader M, Bresgen N, Eckl PM. Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2010;127:319–324
17. Al-Ali A, Alkhawajah AA, Randhawa MA, et al. Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20:252–257
18. Swamy SM, Huat BT. Intracellular glutathione depletion and reactive oxygen species generation are important in alpha-hederin-induced apoptosis of P388 cells. *Mol Cell Biochem.* 2003;24:127–139
19. El-Mahdy MA, Zhu Q, Wang QE, et al. Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *Int J Cancer.* 2005;117:409–417
20. Effenberger K, Breyer S, Schobert R. Terpene conjugates of the *Nigella sativa* seed-oil constituent thymoquinone with enhanced efficacy in cancer cells. *Chem Biodivers.* 2010;7:129–139.
21. Farah IO, Begum RA. Effect of *Nigella sativa* (*N. sativa* L.) and oxidative stress on the survival pattern of MCF-7 breast cancer cells. *Biomed Sci Instrum* 2002; 39:359–364
22. Farah IO. Assessment of cellular responses to oxidative stress using MCF-7 breast cancer cells, black seed (*N. Sativa* L.) extracts and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Int J Envir Res Publ Health* 2005; 2:411–419
23. El-Aziz MA, Hassan HA, Mohamed MH, et al. The biochemical and morphological alterations following administration of melatonin, retinoic acid and *Nigella sativa* in mammary carcinoma: an animal model. *Int J Exp pathol* 2005; 86:383–396
24. Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Farkhondeh, T. Thymoquinone-induced antitumor and apoptosis in human lung adenocarcinoma cells. *J. Cell Physiol.* 2019, 234, 10421–10431
25. Jafri, S.H., Glass, J.; Shi, R., et al. Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: In vitro and in vivo. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010, 29, 87
26. Yang, J., Kuang, X.R., Lv, P.T., et al. Thymoquinone inhibits proliferation and invasion of human nonsmall-cell lung cancer cells via ERK pathway. *Tumor Biol.* 2015, 36, 259–269
27. Zhu, N., Zhao, X., Xiang, Y., et al. Thymoquinone attenuates monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension via inhibiting pulmonary arterial remodeling in rats. *Int. J. Cardiol.* 2016, 221, 587–596
28. Hassan, M.I., Mabrouk, G.M., Shehata, H.H. et al. Antineoplastic effects of bee honey and *Nigella sativa* on hepatocellular carcinoma cells. *Integr. Cancer Ther.* 2012, 11, 354–363
29. Ashour, A.E., Abd-Allah, A.R., Korashy, H.M., et al. Thymoquinone suppression of the human hepatocellular carcinoma cell growth involves inhibition of IL-8 expression, elevated levels of TRAIL receptors, oxidative stress and apoptosis. *Mol. Cell. Biochem.* 2014, 389, 85–98
30. ElKhoely, A., Hafez, H.F., Ashmawy, A.M., et al. Chemopreventive and therapeutic potentials of thymoquinone in HepG2 cells: Mechanistic perspectives. *J. Nat. Med.* 2015, 69, 313–323
31. Palabiyik, S.S., Karakus, E., Halici, Z., et al. The protective effects of carvacrol and thymol against paracetamol-induced toxicity on human hepatocellular carcinoma cell lines (HepG2). *Hum. Exp. Toxicol.* 2016, 35, 1252–1263
32. Ansary J, Giampieri F, Forbes-Hernandez TY, et al. Nutritional Value and Preventive Role of *Nigella sativa* L. and Its Main Component Thymoquinone in Cancer: An Evidenced-Based Review of Preclinical and Clinical Studies. *Molecules.* 2021 Apr 7;26(8):2108. doi: 10.3390/molecules26082108. PMID: 33916916; PMCID: PMC8067617
33. Wilson, A.J., Saskowski, J., Barham, W., et al. Thymoquinone enhances cisplatin-response through direct tumor effects in a syngeneic mouse model of ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2015, 8, 46
34. Johnson-Ajinwo OR, Ullah I, Mbye H, et al. The synthesis and evaluation of thymoquinone analogues as anti-ovarian cancer and antimalarial agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018 Apr 15;28(7):1219–1222. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.02.051. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29519737
35. Wilson, A.J., Barham, W., Saskowski, J., et al. Tracking NF- $\kappa$ B activity in tumor cells during ovarian cancer progression in a syngeneic mouse model. *J. Ovarian Res.* 2013, 6, 63
36. Peng, L., Liu, A., Shen, Y., et al. Antitumor and anti-angiogenesis effects of thymoquinone on osteosarcoma through the NF- $\kappa$ B pathway. *Oncol. Rep.* 2013, 29, 571–578
37. Shanmugam, M.K., Ahn, K.S., Hsu, A. et al. Thymoquinone inhibits bone metastasis of breast cancer cells through abrogation of the CXCR4 signaling axis. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 1294
38. Salim, E.I. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L., in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Oncol. Lett.* 2010, 1, 913–924
39. Abdelfadil, E., Cheng, Y.H., Bau, D.T. et al. Thymoquinone induces apoptosis in oral cancer cells through p38 $\beta$  inhibition. *Am. J. Chin. Med.* 2013, 41, 683–696.
40. Alhosin, M., Ibrahim, A., Boukhari, A., et al. Anti-neoplastic agent thymoquinone induces degradation of  $\alpha$  and  $\beta$  tubulin proteins in human cancer cells without affecting their level in normal human fibroblasts. *Investig. New Drugs.* 2012, 30, 1813–1819
41. Subburayan, K., Thayyullathil, F., Pallichankandy, S., et al. Par-4-dependent p53 up-regulation plays a critical role in thymoquinone-induced cellular senescence in

- human malignant glioma cells. *Cancer Lett.* 2018, 426, 80–97
42. Kotowski, U., Heiduschka, G., Kadletz, L., et al. Effect of thymoquinone on head and neck squamous cell carcinoma cells in vitro: Synergism with radiation. *Oncol. Lett.* 2017, 14, 1147–1151
  43. Badary OA, El-Din AMG. Inhibitory effects of thymoquinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma tumorigenesis. *Canc Detect Prev* 2001; 25:362-368
  44. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, et al. Androgen receptor–and E2F1–targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Canc Res* 2007; 67:7782- 7788
  45. Khan MA, Chen HC, Tania M, et al. Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin). *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2011; 8:226-232
  46. Koka PS, Mondal D, Schultz M, et al. Studies on molecular mechanisms of growth inhibitory effects of thymoquinone against prostate cancer cells: role of reactive oxygen species. *Exp Biol Med* 2010; 235:751-760
  47. Yi T, Cho S-G, Yi Z, et al. Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol Canc Therapeutics* 2008; 7:1789-1796
  48. Xuan NT, Shumilina E, Qadri SM, et al. Effect of thymoquinone on mouse dendritic cells. *Cellular Physiol Biochem* 2010; 25:307-314
  49. Torres MP, Ponnusamy MP, Chakraborty S, et al. Effects of thymoquinone in the expression of mucin 4 in pancreatic cancer cells: implications for the development of novel cancer therapies. *Mol Canc Therapeutics* 2010; 9:1419-1431
  50. Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB. Targeting nuclear factor- $\kappa$ B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Mol Canc Res* 2008; 6:1059-1070
  51. Ismail M, Al-Naqeep G, Chan KW. *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radical Biol Med* 2010; 48:664-672
  52. Ebru U, Burak U, Yusuf S, et al. Cardioprotective effects of *Nigella sativa* oil on cyclosporine A-induced cardiotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103:574-580
  53. Barron J, Benghuzzi H, Tucci M. Effects of thymoquinone and selenium on the proliferation of mg 63 cells in tissue culture. *Biomed Sci Instrum* 2007; 44:434-440.
  54. Bawadi H. A, Bansode R. R, Losso J. N. Thymoquinone in the control of hypoxia-induced angiogenic disease biomarkers: Insight into the mechanism of action in vitro, IFT Annual Meeting 2004; Las Vegas NV USA, 2004: 7-8
  55. Samuel, S.M., Varghese, E., Kubatka, P, et al. Metformin: The answer to cancer in a flower? Current knowledge and future prospects of metformin as an anti-cancer agent in breast cancer . *Biomolecules* 2019, 9, 846
  56. Mu, G.G., Zhang, L.L., Li, H.Y., et al. Thymoquinone pretreatment overcomes the insensitivity and potentiates the antitumor effect of gemcitabine through abrogation of Notch1, PI3K/Akt/mTOR regulated signaling pathways in pancreatic cancer. *Dig. Dis. Sci.* 2015, 60, 1067–1080
  57. Banerjee, S., Azmi, A.S., Padhye, S., et al. Structure-activity studies on therapeutic potential of Thymoquinone analogs in pancreatic cancer. *Pharm. Res.* 2010, 27, 1146–1158
  58. Yusufi, M., Banerjee, S., Mohammad, M., et al. Synthesis, characterization and anti-tumor activity of novel thymoquinone analogs against pancreatic cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 3101–3104.
  59. Sutton, K.M., Greenshields, A.L., Hoskin, D.W. Thymoquinone, a bioactive component of black caraway seeds, causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells with mutant p53. *Nutr. Cancer* 2014, 66, 408–418
  60. Mohamed, A.M., Refaat, B.A., El-Shemi, A.G., et al. Thymoquinone potentiates chemoprotective effect of Vitamin D3 against colon cancer: A pre-clinical finding. *Am. J. Transl. Res.* 2017, 9, 774
  61. Kensara, O.A., El-Shemi, A.G., Mohamed, A.M., et al. Thymoquinone subdues tumor growth and potentiates the chemopreventive effect of 5-fluorouracil on the early stages of colorectal carcinogenesis in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016, 10, 2239
  62. Attoub, S., Sperandio, O., Raza, H., et al. Thymoquinone as an anticancer agent: Evidence from inhibition of cancer cells viability and invasion in vitro and tumor growth in vivo. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013, 27, 557–569.
  63. Soltani, A., Pourghesari, B., Shirzad, H., et al. Antiproliferative and apoptosis-inducing activities of thymoquinone in lymphoblastic leukemia cell line. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2017, 33, 516–524.
  64. Farooqui, Z., Shahid, F., Khan, A.A., et al. Oral administration of *Nigella sativa* oil and thymoquinone attenuates long term cisplatin treatment induced toxicity and oxidative damage in rat kidney. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 96, 912–923
  65. Nessa, M.U., Beale, P., Chan, C., et al. Synergism from combinations of cisplatin and oxaliplatin with quercetin and thymoquinone in human ovarian tumour models. *Anticancer Res.* 2011, 31, 3789–3797
  66. İş Ş., Beyatli A. Çörek Otu'nun (*Nigella sativa*) Biyolojik ve Farmakolojik Özellikleri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi.* 2023; 13(3): 543-552
  67. Tariq M. *Nigella sativa* seeds: Folklore treatment in modern day medicine. *Saudi J Gastroenterol* 2008;14(3):105–106





## KAYNAKLAR

1. Angeli JP, Barcelos GR, Serpeloni JM, Barbosa F, Jr, Nersesyian A, Mantovani MS. Evaluation of the genotoxic and anti-genotoxic activities of silybin in human hepatoma cells (HepG2). *Mutagenesis* 2010; 25: 223-229.
2. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Sturresson C, Williamsson C, et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol* 2016; 12: 1929-1946.
3. Anwar S, Madkor HR, Ahmed N, Wagih Barros TMB, Lima APB, Almeida TC, da Silva GN. Inhibition of urinary bladder cancer cell proliferation by silibinin. *Environ Mol Mutagen* 2020; 61: 445-455.
4. Bhatia N, Agarwal C, Agarwal R. Differential responses of skin cancer-chemopreventive agents silibinin, quercetin, and epigallocatechin 3-gallate on mitogenic signaling and cell cycle regulators in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Nutr Cancer* 2001; 39: 292-299.
5. Brandon-Warner E, Eheim AL, Foureau DM, Walling TL, Schrum LW, McKillop IH. Silibinin (Milk Thistle) potentiates ethanol-dependent hepatocellular carcinoma progression in male mice. *Cancer Lett* 2012; 326: 88-95
6. Chen CH, Huang TS, Wong CH, Hong CL, Tsai YH, Liang CC, et al. Synergistic anti-cancer effect of baicalein and silymarin on human hepatoma HepG2 Cells. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 638- 644.
7. Ciustea M, Ciustea G, inventors. Combination therapy and methods for treatment and prevention of hyperproliferative diseases. United States patent US 20130045179A1. 2013 Feb 21.
8. Cornblatt B, Cornblatt G, Bzhelyansky A, Henderson RW, inventors. Compositions comprising sulforaphane or a sulforaphane precursor and a milk thistle extract or powder. Taiwan patent TW201402129A. 2014 Jan 16.
9. Deep G, Agarwal R. Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer. *Integr Cancer Ther* 2007; 6: 130-145.
10. Fanoudi S, Alavi MS, Karimi G, Hosseinzadeh H. Milk thistle (*Silybum marianum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: a review. *Drug Chem Toxicol* 2020; 43: 240-254.
11. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021; 149: 778-789.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127: 2893-2917.
13. Frassová Z, Rudá-Kučerová J. Milk thistle (*Silybum marianum*) as a Supportive Phytotherapeutic Agent in Oncology. *Klin Onkol* 2017; 30: 426-432.
14. García-Maceira P, Mateo J. Silibinin inhibits hypoxia-inducible factor-1alpha and mTOR/p70S6K/4E-BP1 signalling pathway in human cervical and hepatoma cancer cells: implications for anticancer therapy. *Oncogene* 2009; 28: 313-324.
15. Gorev V, Kostikov O, inventors. Three-component herbal formulation for the management of pre-diabetic and diabetic states, and liver diseases. Canada patent CA2983760A1. 2019 Apr
16. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.
17. Juan Z, inventor A kind of Baoganleifufang and preparation method thereof. China patent CN110025686A. 2019 Jul 19.
18. Karbasforooshan H, Hosseini S, Elyasi S, Fani Pakdel A, Karimi G. Topical silymarin administration for prevention of acute radiodermatitis in breast cancer patients: A randomized, doubleblind,
19. Kim SH, Choo GS, Yoo ES, Woo JS, Han SH, Lee JH, et al. Silymarin induces inhibition of growth and apoptosis through modulation of the MAPK signaling pathway in AGS human gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2019; 42: 1904-1914.
20. Koo C-h, Lee Y-c, inventors. Composition for protecting hepatocyte containing silymarin and lipoic acid or its salts. South Korea patent KR100693613B1. 2007-03-14.
21. McCord JM, Myhill PR, inventors. Compositions for alleviating inflammation and oxidative stress in a mammal. United States patent US 9265808B2. 2016 Jan 23
22. Moezian G, Javadinia S, Sales S, Fanipakdel A, Elyasi S, Karimi G. Oral silymarin formulation efficacy in management of AC-T protocol induced hepatotoxicity in breast cancer patients: A randomized, triple blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28: 827-835.
23. Moore A, Donahue T. Pancreatic Cancer. *JAMA.* 2019; 322: 1426.
24. Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and prevention of pancreatic cancer. *Trends Cancer* 2018; 4: 418- 428.
25. Murad H, inventor. Compositions and methods for treating dermatological disorders. United States. patent US 20020127256A1. 2002 Sep 12.
26. Neefjes EC, van der Vorst MJ, Blauwhoff-Buskermolten S, Verheul HM. Aiming for a better understanding and management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2013; 18: 1135-1143.
27. Nishigori C. Current concept of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci* 2015; 14: 1713-1721.
28. Program NT. Toxicology and carcinogenesis studies of milk thistle extract (CAS No. 84604-20-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2011(565): 1-177.
29. Ramakrishnan G, Augustine TA, Jagan S, Vinodhkumar R, Devaki T. Effect of silymarin on N-nitrosodiet-hylamine induced hepatocarcinogenesis in rats. *Exp Oncol* 2007; 29: 39-44
30. Ramakrishnan G, Lo Muzio L, Elinos-Báez CM, Jagan S, Augustine TA, Kamaraj S, et al. Silymarin inhibited proliferation and induced apoptosis in hepatic cancer cells. *Cell Prolif* 2009; 42: 229-240.

31. Rangel JO, inventor. Prostate disorder(s) phyto-nutritional synergistic composition. United States patent US 20080260771A1. 2008 Oct 23.
32. Roy S, Deep G, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin prevents ultraviolet B radiation-induced epidermal damages in JB6 cells and mouse skin in a p53-GADD45 $\alpha$ -dependent manner. *Carcinogenesis* 2012; 33: 629-636.
33. Tooiserkani F, Hormati A, Moradi H, Ali asl F. A Glimpse of Silybum marianum from the perspective of Iranian traditional medicine and modern studies. *Qom Univ Med Sci J* 2019; 13: 78-86.
34. Tyagi AK, Singh RP, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth Inhibition, G2-M arrest, and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3512-3519.
35. Van Helvoort ALB, Norren KV, Hageman RJJ, Verwilligen WA, Lansink M, inventors. Anti-proliferative composition. European Patent Office. patent EP1448232B1. 2014 July 02.
36. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Krajcicek M, Vrbkova J, et al. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy - a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154: 239-244.
37. Zhang X, Liu J, Zhang P, Dai L, Wu Z, Wang L, et al. Silibinin induces G1 arrest, apoptosis and JNK/SAPK upregulation in SW1990 human pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2018; 15: 9868-9876.
38. Zi X, Grasso AW, Kung HJ, Agarwal R. A flavonoid antioxidant, silymarin, inhibits activation of erbB1 signaling and induces cyclin-dependent kinase inhibitors, G1 arrest, and anticarcinogenic effects in human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res* 1998; 58: 1920-1929.
39. Emre M Isin, F Peter Guengerich complex reactions cataly by ctyochrome P450 enzymes *Biochim Biophys Acta* 2007 Mar;1770(3):314-29.
40. Ulrich M Zanger, Mattihas Schwab Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation *Pharmacol Ther.* 2013 April;138(1):103-41
41. S Beckmann-Knopp 1, S Rietbrock, R Weyhenmeyer, R H Böcker, K T Beckurts, W Lang, M Hunz, U Fuhr Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes *Pharmacol Toxicol* 2000
42. H W Leber, S Knauff Influence of silymarin on drug metabolizing enzymes in rat and man



ya çapında kanser hastaları arasında kullanımı yaygındır. Bu kullanım genellikle kemoterapinin neden olduğu toksisiteyi azaltma amaçlıdır (47). Bununla birlikte kanserde bitkisel ilaçların etkileri araştırıldıkça artık kemoterapi toksisitesi azalmaktan çok potansiyel anti-tümör ve anti-proliferatif etkilerinin varlığı dikkat çekmektedir (48). UD, çeşitli uygulamalara sahip popüler bir bitkisel ilaçtır ve bu etkiler için yıllardır in vitro ve son zamanlarda in vivo modeller aracılığıyla kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (48).

UD ekstraktının kanser hücreleri üzerindeki etkileri, yeni umut ve perspektifler sunabilir. Normal hücrelerde toksik etkisi yoktur. Ancak daha ileri çalışmalar ve araştırmalar, alta yatan moleküler yolların belirlenmesine ve ısırgan otu çayının in vivo anti-tümör etkisinin doğrulanmasına odaklanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gozum S, Tezel A, Koc M. Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. *Cancer Nurs.* 2003; 26: 230–236.
2. Weber RW. Stinging nettle. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90: A6.
3. Wetherit H: Isırgan otu yaprak ve tohumlarının Besleyici Özellikleri ve Antitümoral Etkileri. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 1989 (Danışman: Prof. Dr. A. Baysal).
4. Akbay P, Basaran AA, Undeger U, Basaran N. In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother Res.* 2003;17: 34–37.
5. Fijalek Z, Soltyk K, Lozak A, Kominek A, Ostapczuk P. Determination of some micro- and macroelements in preparations made from peppermint and nettle leaves. *Pharmazie.* 2003; 58: 480–482.
6. Barlow R.b ve Dixom R.O.D.: Cholinacetyl transferase in the nettle *Urtica dioica*. *Biochem.J.*, 134:15-18, 1973
7. Roschivina V.V ve Mukhin E.N.: Acetylcholinesterase activity of chloroplasts of higher plants. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 278(3):754-7, 1984.
8. Welander M.: Enzyme activities in *Urtica dioica*. Effects of saylight and leaf age on glutamat dehydrogenase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase. *Physiol. Pant.* ,30(3):192-9, 1974
9. Walender M.: The effect of mercaptoethanol on activity of enzymes nitrogen metabolism in leaves from *Urtica dioica* and *spinacia oleracea*. *Physiol. Plant.*, 43(3):242-6, 1978.
10. Emmelin N. And Feldberg W.: The mechanism of sting of the common nettle. *J.Physiol.*, 106:440, 1948.
11. Atasu E. Ve Cihangir V.: *Urtica L.* türlerinin kimyasal içeriği ve tedavide kullanımı. *FABAD Farmasotik Bilimler Dergisi*, 9(2):73-81, 1984.
12. Beretz A, Steirle A, Anton R, Cazenave JP. 1982. Role of cyclic AMP in the inhibition of platelet aggregation by quercetin, a flavonoid that potentiates the effect of prostacyclin. *Biochem Pharmacol* 31: 3597– 3600.
13. Rustnitschek-Schimmel I.: Seasonal Dynamics of nitrogenous compounds in a nitrophilic weed. Changes in inorganic and organic nitrogen fractions of the different plant parts of *Urtica dioica*. *Plant Cell Physiol.*, 26(1):169-76, 1985.
14. Rysin L.P. ve Antyukhina V.V.: Chemical composition of grass-underbush plants in pin forests of Moscow district. *Lesovedenic*, 1:36-47, 1977
15. Zulfagarly D. I., Alieva G.V., Arslanbekova M.A., Kazanbieva M.A. ve Lolua A.M.: Trace element level in medicinal plants. *Azerb. Khim. Zh.*, 2:84-8, 1982.
16. Lotti G., Paradossi C. Ve Marchini F.: Caratterizzazione analitica di nouovi olii di semi. *Riv. Soc. Ital.Sci. Aliment.*, 14(4):263-70, 1985.
17. Garnier G., Bezanger B.L., ve Debraux G.: *Resources medicinales dela Flore Francaise: Tome I.* Vigos Freres (ed), Paris., 1961.
18. Falkowskl M. Ve Kukulka I.: Choloropyhl content as an indicator of biological properties of meadow plants. *Rocz. Nauk Ruln, Ser. F.*, 79(3): 105112, 1977.
19. Popova I.A., Maslova T.G., peum O.F., Miroslavov E.A. ve Tsarkova V.A.: Characteristics of the photosynthetic apparatus of stinging nettle growing under various light conditions. *Fiziol. Rast.*, 29(6):1102-8, 1982.
20. Kudritskaya S.E., Fishman G.M., Zagorodskaya L.M. ve Chikovani D.M.: Carotenoids of *Urtica dioica*. *Khim. Prir.Soedin.* ,5:640-1, 1986.
21. Bonetti M., Brunetti N., Caserta G., Framondino U., Marzetti P. ve Pacciaroni F.: Biogas prpduction from biomass. *Com. Naz. Energ. Nucl., CNEN-RT/B1081/6,48 s.*, 1981
22. Peumans W.J., De Ley M., Broekaert W.F.: An unusual lectin from stinging nettle (*Urtica dioica*) rhizomas. *FEBA Lett.*, 177(1):99-103, 1984.
23. Rovira P., Buckle M., Abastado J.P., Peumans W.J., Truffa B.P.: Major histocompatibility class I molecules present UDA, a superantigen of vegetal origin, to T lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 29(5):1571-1580, 1998.
24. Van Damme E.J.M., Broekaert W.F., Peumans W.J.: The *Urtica dioica* agglutinin is a complex mixture of isolectins. *Plant Physiol.*, 86:598-601, 1998.
25. Wagner H., Wilier F., Krecher B.: Biologically active compounds from the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Plants Med.*, 55:452-454, 1989
26. Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H. Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittelforschung.* 1996; 46: 52–56.
27. Obertreis B, Ruttkowski T, Teucher T, Behnke B, Schmitz H. Ex-vivo in-vitro inhibition of lipopolysaccharide stimulated tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta secretion in human whole blood by

- extractum urticae dioicae foliorum. *Arzneimittelforschung*. 1996; 46: 389–394.
29. Balzarini J, Neyts J, Schols D, Hosoya M, Van Damme E, Peumans W, De Clercq E. The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium* hybrid and *Epipactis helleborine* and the (N-acetylglucosamine)n-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. *Antiviral Res.* 1992; 18:191–207.
  30. Galelli A, Delcourt M, Wagner MC, Peumans W, Truffa-Bachi P. Selective expansion followed by profound deletion of mature V beta 8,3+ T cells in vivo after exposure to the superantigenic lectin *Urtica dioica* agglutinin. *J Immunol.* 1995; 154: 2600–2611
  31. Musette P, Galelli A, Chabre H, Callard P, Peumans W, Truffa-Bachi P, Kourilsky P, Gachelin G. *Urtica dioica* agglutinin, a V beta 8,3-specific superantigen, prevents the development of the systemic lupus erythematosus-like pathology of MRL lpr/lpr mice. *Eur J Immunol.* 1996; 26: 1707–1711.
  32. Cetinus E, Kilinc M, Inanc F, Kurutas EB, Buzkan N. The role of *urtica dioica* (urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2005; 205: 215–221.
  33. Tanakol R.. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik gelişim.* 1998; 11: 347–356.
  34. Gulcin I, Kufrevioglu OI, Oktay M, Buyukokuroglu ME. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol.* 2004; 90: 205–215.
  35. Riehemann K, Behnke B, Schulze-Osthoff K. Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NFkappaB. *FEBS Lett.* 1999; 442: 89–94.
  36. Lichius JJ Renneberg H, Blaschek W, Aumuller G, Muth C. The inhibiting effects of components of stinging nettle roots on experimentally induced prostatic hyperplasia in mice. *Planta Med.* 1999, 65: 666–668.
  37. Lindemann P, Muller HH, Aumuller G, Konrad L. Antiproliferative effect of a polysaccharide fraction of a 20% methanolic extract of stinging nettle roots upon epithelial cells of the human prostate (LNCaP). *Pharmazie.* 1999; 54: 768–771.
  38. Ezeome ER, Anarado AN. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients at the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, Nigeria. *BMC Complement Altern Med.* 2007 ;7(1):28
  39. Portakal O, Ozkaya O, Erden Inal M, Bozan B, Kosan M, Sayek I. Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem.* 2000; 33: 279–284.
  40. Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin. Biochem.* 1999; 32: 131–136.
  41. Gerber M, Richardson S, Salkeld R, Chappuis P. Antioxidants in female breast cancer patients. *Cancer Invest.* 1991; 9: 421–428.
  42. Ching S, Ingram D, Hahnel R, Beilby J, Rossi E. Serum levels of micronutrients, antioxidants and total antioxidant status predict risk of breast cancer in a case control study. *J Nutr.* 2002; 132: 303–306.
  43. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29: 1106–1114.
  44. Kanter M., Coşkun Ö., Budancamank M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats *World J Gastroenterol*, 14;11(42):6684-6688, 2005
  45. Özmen R.: Isırgan Otu Yaprağı ile beslenen Sıçanlarda akut karbontatratlorür uygulamasının plazma ve karaciğer lipid peroksidasyonu ile glutatyon seviyelerinde etkisi. M.Ü.. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2001 (Danışman: Yrd.Doç.Dr.B.Göker).
  46. Hodroj, M. H., Al Bast, N. H. Taleb. Nettle Tea Inhibits Growth of Acute Myeloid Leukemia Cells In Vitro by Promoting Apoptosis. *Nutrients*, 2020; 12(9): 10.3390/nu12092629
  47. Yin S.-Y., Wei W.-C., Jian F.-Y., Yang N.-S. Bitkisel ilaçların kanser hastalarına yönelik terapötik uygulamaları. *Kanıt. Tabanlı Tamamlayıcı. Alternatif. Med.* 2013; 2013:302426.
  48. Kregiel D., Pawlikowska E., Antolak H. *Urtica* spp.: Olağanüstü Özelliklere Sahip Sıradan Bitkiler. *Moleküller.* 2018; 23:1664.



## Bölüm 15

### ANDIZ (INULA VISCOZA)

Azer GÖKMEN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Antitümör ajanlara karşı kanser direnci, kanser tedavisine yönelik bir engeldir. Kanserde ilaç direncinin üstesinden gelebilecek yeni yöntemler geliştirmek amacıyla kombinasyon kemoterapisi, alternatif tedaviler kanser tedavisinde yeni bir paradigma haline gelmiştir. Tümör oluşumuna ve metastaza karşı potansiyel biyolojik aktivitelerinden dolayı fitokimyasallar, yakın geçmişte tümörleri tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. (1)

Bazı doğal bileşiklerin klinik kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon tedavileri, kanserlerin direncine karşı umut verici bir tedavi stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Andız otu (*Inula helenium*) esas olarak Kuzey Amerika, Doğu Asya ve Avrupa'da bulunmaktadır Kökü Çin'de ishal, ateş, hazımsızlık ve kronik gastroenteritin tedavisinde kullanılmıştır. (2)

Andız (*Inula helenium*) antifungal, anti-bakteriyel, anti-helminetik ve anti-proliferasyon aktivitelerine sahip olduğu bildirilen geleneksel bir bitkidir. (3)

Alantolakton (ATL) ise anti-tümör, anti-bakteriyel, anti-inflamatuar ve anti-tümör gibi çok çeşitli farmakolojik etkiler gösteren *Inula helenium*'nin köklerinden elde edilen doğal bir bileşiktir. (4)

*Inula helenium* tümörün hayatta kalmasıyla ilişkili hedefler ve yollar dahil olmak üzere birçok mekanizmayla akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, glioma ve miyelomaya karşı önemli anti-kanser etkileri sergiler.

*Inula helenium*'den izole edilen bir seskiterpen lakton olan alantolaktonun (ALT) enflamasyon, apoptoz ve oksidatif strese olumsuz bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır. (3, 5)

#### İNULA HELENİUM FARMAKOLOJİ

Alantolakton ve izoalantolakton tedavisinin, sitokrom c'nin mitokondriden sitozole translokasyonunu artırarak ve bazı hücre hatlarında kaspaz-3'ün aktivasyonunu artırarak apoptozu tetiklemektedir.

Çözünabilir epoksit hidrolazın (sEH) inhibisyonu, inflamasyonu ve bununla ilgili bozukluk-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., azergkm90@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8708-0984

## İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Andız (Inula Helenium) uyusukluğa neden olabilir. Bu nedenle Klonopin, Ativan ve Ambien gibi diğer sakinleştirici ilaçlarla birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Andız lif içeriği sebebiyle kan şekerini düşüren ilaçlarla etkileşime girebilir. Metformin, gliburit, glimepirit ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Andız antihipertansif etkisinden dolayı atenolol, lisinopril, furosemid, metalozon gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipotansiyona neden olabilir. Andız'ın(Inula Helenium) Hamilelik emzirme karaciğer ve böbrek yetmezliğinde de kullanımı önerilmemektedir. (30, 31)

## SONUÇ

Andız'ın (Inula Helenium) over kanseri, triple negatif meme kanseri başta olmak üzere meme kanseri, karaciğer kanseri, özefagus kanseri, anaplastik tiroit kanser, kolorektal kanser, osteosarkom, multiple myelom, akciğer SCC ve akciğer adenokanseri, glioblastom ve beyin tümörlerinde antitümör etkisi gösterilmiştir. Standart tedaviye eklendiğinde kemoterapinin antitümör etkinliğini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur ancak mevcut bilgilerimize göre faz 3 çalışmalar bulunmamaktadır. Andız (Inula Helenium) kanser türleri için umut verici bir kemoterapötik aday olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Buhrmann C, Shayan P, Kraeche P, et al. Resveratrol induces chemosensitization to 5-fluorouracil through up-regulation of intercellular junctions, Epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis in colorectal cancer. *Biochem Pharmacol.* 2015;98(1):51-68. Doi: 10.1016/j.bcp.2015.08.105.
2. Zheng X, Wu Z, Xu J, et al. Bioactive sesquiterpenes from Inula helenium. *Bioorg Chem.* 2021;114:105066. Doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105066.
3. Yan YY, Zhang Q, Zhang B, et al. Active ingredients of Inula helenium L. exhibits similar anti-cancer effects as isoalantolactone in pancreatic cancer cells. *Nat Prod Res.* 2020;34(17):2539-2544. Doi: 10.1080/14786419.2018.1543676.
4. Cai Y, Gao K, Peng B, et al. Alantolactone: A Natural

- Plant Extract as a Potential Therapeutic Agent for Cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12:781033. Doi: 10.3389/fphar.2021.781033.
5. Hu Y, Wen Q, Cai Y, et al. Alantolactone induces concurrent apoptosis and GSDME-dependent pyroptosis of anaplastic thyroid cancer through ROS mitochondria-dependent caspase pathway. *Phytomedicine.* 2023;108:154528. Doi: 10.1016/j.phymed.2022.154528.
6. He X, Zhao WY, Shao B, et al. Natural soluble epoxide hydrolase inhibitors from Inula helenium and their interactions with soluble epoxide hydrolase. *Int J Biol Macromol.* 2020. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.227.
7. Seo JY, Park J, Kim HJ, et al. Isoalantolactone from Inula helenium caused Nrf2-mediated induction of detoxifying enzymes. *Journal of Medicinal Food.* 2009;12(5):1038-45. Doi: 10.1089/jmf.2009.0072.
8. S. Fulda and K.-M. Debatin Eviapiac, "Oncogene, vol. 25, no. 34, pp. 4798-4811, 2006.; Doi: Journal Article.
9. Rasul A, Khan M, Ali M, et al. Targeting apoptosis pathways in cancer with alantolactone and isoalantolactone. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:248532. Doi: 10.1155/2013/248532.
10. T. Konishi YS, T. Nagao, H. Okabe, and T. Konoshima, "Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of Inula helenium," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 25, no. 10, pp. 1370-1372, 2002.; Doi: Journal Article.
11. M. Khan FY, A. Rasul et al., "Alantolactone induces apoptosis in glioblastoma cells via GSH depletion, ROS generation, and mitochondrial dysfunction," *IUBMB Life*, vol. 64, no. 9, pp. 783-794, 2012.; Doi: Journal Article.
12. M. Khan TL, M. K. Ahmad Khan et al., "Alantolactone induces apoptosis in HepG2 cells through GSH depletion, inhibition of STAT3 activation, and mitochondrial dysfunction," *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 719858, 11 pages, 2013.; Doi: Journal Article.
13. M. Khan CD, A. Rasul et al., "Isoalantolactone induces reactive oxygen species mediated apoptosis in pancreatic carcinoma PANC-1 cells," *International Journal of Biological Sciences*, vol. 8, no. 4, pp. 533-547, 2012.; Doi: Journal Article.
14. Jin C, Zhang G, Zhang Y, et al. Isoalantolactone induces intrinsic apoptosis through p53 signaling pathway in human lung squamous carcinoma cells. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181731. Doi: 10.1371/journal.pone.0181731.
15. He R, Shi X, Zhou M, et al. Alantolactone induces apoptosis and improves chemosensitivity of pancreatic cancer cells by impairment of autophagy-lysosome pathway via targeting TFEB. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2018;356:159-171. Doi: 10.1016/j.taap.2018.08.003.
16. Wang H, Zhang S, Song L, et al. Synergistic lethality between PARP-trapping and alantolactone-induced oxidative DNA damage in homologous recombination-proficient cancer cells. *Oncogene.* 2020;39(14):2905-2920. Doi: 10.1038/s41388-020-1191-x.

17. Zhang T, Wan B, Zhao Y, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(3):302-316. Doi: 10.21037/tlcr.2019.04.12.
18. Ding Y, Wang H, Niu J, et al. Induction of ROS Overload by Alantolactone Prompts Oxidative DNA Damage and Apoptosis in Colorectal Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):558. Doi: 10.3390/ijms17040558.
19. Li Y, Ni ZY, Zhu MC, et al. Antitumor activities of sesquiterpene lactones from *Inula helenium* and *Inula japonica*. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2012;67(7-8):375-80. Doi: 10.1515/znc-2012-7-804.
20. Koc K, Ozdemir O, Ozdemir A, et al. Antioxidant and anticancer activities of extract of *Inula helenium* (L.) in human U-87 MG glioblastoma cell line. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2018;14(3):658-661. Doi: 10.4103/0973-1482.187289.
21. Wang J, Zhang Y, Liu X, et al. Alantolactone enhances gemcitabine sensitivity of lung cancer cells through the reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress and Akt/GSK3beta pathway. *Int J Mol Med.* 2019;44(3):1026-1038. Doi: 10.3892/ijmm.2019.4268.
22. Maryam A, Mehmood T, Zhang H, et al. Alantolactone induces apoptosis, promotes STAT3 glutathionylation and enhances chemosensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells to doxorubicin via oxidative stress. *Sci Rep.* 2017;7(1):6242. Doi: 10.1038/s41598-017-06535-y.
23. Kang X, Wang H, Li Y, et al. Alantolactone induces apoptosis through ROS-mediated AKT pathway and inhibition of PINK1-mediated mitophagy in human HepG2 cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):1961-1970. Doi: 10.1080/21691401.2019.1593854.
24. Lei JC, Yu JQ, Yin Y, et al. Alantolactone induces activation of apoptosis in human hepatoma cells. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(9):3313-9. Doi: 10.1016/j.fct.2012.06.014.
25. Khan M, Li T, Ahmad Khan MK, et al. Alantolactone induces apoptosis in HepG2 cells through GSH depletion, inhibition of STAT3 activation, and mitochondrial dysfunction. *Biomed Res Int.* 2013;2013:719858. Doi: 10.1155/2013/719858.
26. Chun J, Song K, Kim YS. Sesquiterpene lactones-enriched fraction of *Inula helenium* L. induces apoptosis through inhibition of signal transducers and activators of transcription 3 signaling pathway in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Phytother Res.* 2018;32(12):2501-2509. Doi: 10.1002/ptr.6189.
27. Zhang Y, Zhao Y, Ran Y, et al. Alantolactone exhibits selective antitumor effects in HELA human cervical cancer cells by inhibiting cell migration and invasion, G2/M cell cycle arrest, mitochondrial mediated apoptosis and targeting Nf-kB signalling pathway. *J BUON.* 2019;24(6):2310-2315. Doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31983099>Journal Article.
28. Wang Z, Hu Q, Chen H, et al. Inhibition of Growth of Esophageal Cancer by Alantolactone via Wnt/beta-Catenin Signaling. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021;21(18):2525-2535. Doi: 10.2174/1871520621666210112124546.
29. Zhang Y, Weng Q, Han J, et al. Alantolactone suppresses human osteosarcoma through the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2020;21(2):675-684. Doi: 10.3892/mmr.2019.10882.
30. The Western Herbal Tradition: 2000 Years of Medicinal Plant Knowledge Chapter 20: *Inula helenium*, eledone; (2016). p 201-210
31. Spiteri, M. (2011). Herbal monographs including herbal medicinal products and food supplements. Msida: University of Malta. Department of Pharmacy.





## Bölüm 16

# GARCİNOL (GARCİNIA CAMBOGIA)

Serkan GÜLCÜ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Garcinol, *G.cambogia* olarak bilinen kurutulmuş meyve kabuğundan elde edilir ve kökeni Güneydoğu Asya'dır. Genellikle gıdalarda aroma verici ve koruyucu olarak kullanılmaktadır(1). Gelecekte olarak kabızlık, inflamatuvar hastalıklar, barsak parazitleri ve mensturasyon düzensizlikleri tedavisinde kullanılmaktadır(2). Ayrıca yağ metabolizması üzerine etkinlikleri dolayısıyla obezite tedavisinde de kullanılmaktadır(3).

Yapılan in-vitro çalışmalarda garcinolün anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve anti-kanseröz etkileri incelenmiştir. İn-vivo hayvan deneylerinde de garcinolün çeşitli inflamatuvar olaylarda ve kanserlerde etkisi gösterilmiştir(4).

### GARCİNOLÜN ANTI-KANSER ETKİNLİĞİNİN MEKANİZMALARI

Çeşitli çalışmalarda garcinolün farklı kanser türlerindeki etkileri incelenmiştir. Anti-kanser etkisinin altında yatan mekanizmalar arasında apoptozisin indüklenmesi, hücre büyüme ve proliferasyonunun inhibe edilmesi, anjiogenezisi inhibe etmesi ve metastazı engellemesi vardır(4).

### Anti-İnflamatuvar Etkinlik

Garcinol hücre proliferasyonunda görev alan fokal adezyon kinazların, ekstrasellüler sinyal-regüle edici kinaz (ERK-1) , p38 mitojen aktive edici kinazların ekspresyonunu ve aktivasyonunu azaltır ayrıca COX-2, iNOS gibi inflamasyon ve kanser gelişimde rol alan moleküllerin sentezini de azaltarak anti-kanser özellik gösterir(5).

Yapılan çalışmalarda akciğer ve kolon kanserinde COX-2 up-regülasyonunun önemli rol aldığı, pankreatik kanserlerde de artmış COX-2 ve Prostaglandin E2 düzeylerinin arttığı görülmüştür(6, 7). Bu etkileri nedeniyle yapılan bazı in-vitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde garcinolün kolon, akciğer, pankreas kanseri gibi kanser türlerinde hücrelerin proliferasyonunu azaltması nedeniyle alternatif bir ilaç hedefini temsil edebileceği şeklinde görüşler ortaya atılmıştır(8, 9).

Hamsterlarda yapılan bir çalışmada garcinolün anti-inflamatuvar etkinliği nedeniyle oral kavitelerde kanserlerinde topikal olarak uygulanmasının tümör boyutunu ve hücre proliferasyonunu da önemli ölçüde azalttığı görülmüştür(10).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, serkangulcu42@gmail.com, ORCID iD:0000- 0003-0708-4940

aşırı proliferasyon ve metastaza yol açar. Histon asetiltransferazların farklı işlevlere sahip alttip-leri vardır. Özellikle P300/CREB bağlayıcı protein (CBP) nin birçok kanser türünde yüksek seviyelerde olduğu raporlanmıştır(18, 19).

Garcinolün doğal bir HAT inhibitörü olarak işlev görmesi nedeniyle bazı kanser türlerinde etkinliğini değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Metastatik özafagus kanseri üzerinde etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada, garcinolün P300/CBP düzeylerini azaltarak tümör hücrelerinin çoğalmasını ve metastazı engellediği in-vitro olarak gösterilmiştir(20).

Garcinol, HAT'ların dışında micro RNA(miRNA) üzerine de etkileri gösterilmiştir. miRNA'lar tümör supresör genlerin ve onkogenlerin ekspresyonunu kontrol ederek hücrelerin büyümesi, proliferasyonu ve apoptozisinin düzenlenmesinde rol oynarlar(21). Pankreas kanserinin patogeneğinde miRNA genlerindeki değişikliklerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan bir in-vitro çalışmada pankreas kanserinde garcinolün gemsitabin ile birlikte sinerjistik etki gösterdiği ve miRNA yı modüle ettiği gösterilmiştir(22).

HAT ve miRNA'ların birçok kanserin patogeneğinde rol alması garcinolün çoğu kanser türünde etkin olabileceğini düşündürse de yapılan çalışmaların genellikle in-vitro olması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## GARCİNOL-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Yapılan çalışmalarda garcinolün anti-İflamatuvar, anti-oksidan ve anti-kanser özellikleri olduğunu göstermiştir. Geniş bir kullanım alanı olan garcinolün ilaç etkileşimi açısından yapılan bir çalışmada midazolam, dekstrometorfan, bupropion ve diklofenak ile kullanımda bu ilaçların etkinliğinde azalmaya yol açtığı görülmüştür. Ayrıca garcinolün CYP2B6 ve CYP3A4 üzerinde inhibitör etkisi olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir(23). Ancak ilaç etkileşimi ve güvenlik açısından literatürde yeterli çalışma mevcut değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Yapılan çalışmalarda garcinolün anti-kanser özellikleri ve mekanizmaları incelenmiştir ancak bu çalışmalar genellikle hücre kültürleri üzerinde yapılan in-vitro çalışmalardır. Bu çalışmalarda garcinol her ne kadar birçok kanser türünde etkili olsa da anti-kanser tedavi olarak önerilmesi için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanında garcinolün hangi kanser türünde hangi dozda kullanılacağı konusunda yeterli literatür verisi yoktur. Ayrıca ilaç etkileşimi ve güvenlik konusunda yeterli çalışma olmamakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Roy S, Rink C, Khanna S, Phillips C, Bagchi D, Bagchi M, et al. Body weight and abdominal fat gene expression profile in response to a novel hydroxycitric acid-based dietary supplement. *Gene Expression The Journal of Liver Research*. 2003;11(5-6):251-62.
2. Tharachand SI, Avadhani M. Medicinal properties of malabar tamarind [Garcinia cambogia (Gaertn) DESR]. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review* 2013;19(2):101-7.
3. Kim MS, Kim JK, Kwon DY, Park R. Anti-adipogenic effects of Garcinia extract on the lipid droplet accumulation and the expression of transcription factor. *Biofactors*. 2004;22(1-4):193-6.
4. Liu C, Ho PC-L, Wong FC, Sethi G, Wang LZ, Goh BC. Garcinol: Current status of its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-cancer effects. *Cancer letters* 2015;362(1):8-14.
5. Liao CH, Sang S, Liang YC, Ho CT, Lin JK. Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in downregulating nuclear factor-kappa B pathway by Garcinol. *Molecular Carcinogenesis*: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center 2004;41(3):140-9.
6. Knab LM, Grippo PJ, Bentrem DJ. Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20(31):10729.
7. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and-2 in human colorectal cancer. *Cancer research* 1995;55(17):3785-9.
8. Parasramka MA, Gupta SV. Garcinol inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in pancreatic adenocarcinoma cells. *Nutrition cancer* 2011;63(3):456-65.
9. Koeberle A, Northoff H, Werz O. Identification of 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as functional targets of the anti-inflammatory and anti-carcinogenic garcinol. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(9):1513-21.

10. Chen X, Zhang X, Lu Y, Shim J-Y, Sang S, Sun Z, et al. Chemoprevention of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA)-induced hamster cheek pouch carcinogenesis by a 5-lipoxygenase inhibitor, garcinol. *Nutrition*. 2012;64(8):1211-8.
11. Yu S-Y, Liao C-H, Chien M-H, Tsai T-Y, Lin J-K, Weng M-S. Induction of p21Waf1/Cip1 by garcinol via down-regulation of p38-MAPK signaling in p53-independent H1299 lung cancer. *Journal of agricultural food chemistry* 2014;62(9):2085-95.
12. Zhang M, Lu Q, Hou H, Sun D, Chen M, Ning F, et al. Garcinol inhibits the proliferation of endometrial cancer cells by inducing cell cycle arrest. *Oncology reports*. 2021;45(2):630-40.
13. Liao CH, Sang S, Ho CT, Lin JK. Garcinol modulates tyrosine phosphorylation of FAK and subsequently induces apoptosis through down-regulation of Src, ERK, and Akt survival signaling in human colon cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2005;96(1):155-69.
14. Sethi G, Chatterjee S, Rajendran P, Li F, Shanmugam MK, Wong KF, et al. Inhibition of STAT3 dimerization and acetylation by garcinol suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Journal of Molecular cancer*. 2014;13:1-14.
15. Ahmad A, Wang Z, Ali R, Maitah MiY, Kong D, Banerjee S, et al. Apoptosis-inducing effect of garcinol is mediated by NF- $\kappa$ B signaling in breast cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2010;109(6):1134-41.
16. Bergers G, Brekken R, McMahan G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature cell biology*. 2000;2(10):737-44.
17. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy: turning past failures into future successes. *Molecular cancer therapeutics* 2018;17(6):1147-55.
18. Kopytko P, Piotrowska K, Janisiak J, Tarnowski M. Garcinol—a natural histone acetyltransferase inhibitor and new anti-cancer epigenetic drug. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(6):2828.
19. Balasubramanyam K, Altaf M, Varier RA, Swaminathan V, Ravindran A, Sadhale PP, et al. Polyisoprenylated benzophenone, garcinol, a natural histone acetyltransferase inhibitor, represses chromatin transcription and alters global gene expression. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(32):33716-26.
20. Wang J, Wu M, Zheng D, Zhang H, Lv Y, Zhang L, et al. Garcinol inhibits esophageal cancer metastasis by suppressing the p300 and TGF- $\beta$ 1 signaling pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(1):82-92.
21. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics*. 2015;5(10):1122.
22. Parasramka MA, Ali S, Banerjee S, Deryavoush T, Sarkar FH, Gupta SJMn. Garcinol sensitizes human pancreatic adenocarcinoma cells to gemcitabine in association with micro RNA signatures. *Molecular nutrition food research* 2013;57(2):235-48.
23. Bolla L, Srivastava P, Ravichandiran V, Nanjappan SK. Cytochrome P450 and P-gp mediated herb-drug interactions and molecular docking studies of garcinol. *Membranes*. 2021;11(12):992.



dan 54 aya çıkardı ve serum oksidatif durumunu %40 oranında düşürdü. Hasta serumu ile memeli PC hücre dizisinin kombinasyonu, dokuz aylık bir denemenin ardından P1'nin hücre proliferasyonunda %13'lük bir azalmaya ve apoptozda %17'lik bir artışa neden olduğunu gösterdi.<sup>8</sup>

Nar çekirdeği yağlarının kolon kanseri ve insan akciğer kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksitesine kadar uzanıyor ve özellikle HT-29'a karşı önemli anti-kanser özellikleri sergileyen nar çekirdeği yağı bazlı nanopartiküllerden hazırlanan yoğurt formunda umut verici sonuçlar gösteriyor. Meyve kabuğu özlerinin, A549 hücre hatlarında tümör hücresi büyümesini inhibe eden anti-kanser özellikleri olduğu da tespit edilmiştir.<sup>34</sup> Aumeeruddy ve Mahomoodally tarafından yapılan karşılaştırmalı bir çalışma, çeşitli nar ekstraktlarının farklı kanser hücreleri üzerindeki etkinliğini araştırmıştır.<sup>35</sup>

Punicalagin ve ellagik asit açısından zengin nar ekstraktının, STAT3 fosforilasyonunu aşağıya regüle ettiği, hücre proliferasyonu inhibe etme ve prostat kanseri hücrelerinde apoptozu indüklemedeki rolünü ortaya koyduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup> Nar, PI3K/Akt/mTOR sinyal yollarının modülasyonu servikal, prostat ve akciğer kanseri hücreleri üzerindeki etkileriyle kanıtlandığı üzere, kanseri potansiyel olarak önleyebilir ve tedavi edebilir.<sup>37</sup> Nar ve bileşikleri de aynı şekilde NF-κB ve MAPK sinyal yollarını engelleme potansiyeline sahiptir.<sup>38</sup>

Her ne kadar çok sayıda araştırma narın kanser büyümesine ve ilerlemesine karşı in vitro ve in vivo etkinliğini desteklese de bu doğal ajanların tek başına veya mevcut tedavilerle kombinasyon halindeki faydasını doğrulamak için daha iyi tasarlanmış insan klinik deneyleri gereklidir. Gelecekteki araştırmalar, eklemeli, sinerjistik ve hatta antagonistik sonuçların gözlenip gözlenmediğini ayırt etmek için narın diğer bileşiklerle potansiyel kombinatoryal etkilerini değerlendirmeye odaklanmalıdır. Bilim camiası narın kanserin önlenmesindeki rolünün inceliklerini çözme-

ye devam ettikçe nar, deri, meme, prostat, akciğer ve kolonu etkileyenler de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin önlenmesi ve tedavisinde değerli bir bileşen olarak umut vaat ediyor. Nar meyvesi, sinyal iletim yollarını değiştirerek antitümörjenik, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkilere yol açan kemopreventif veya kemoterapötik bir ilaç olarak önerilmiştir. Klinik çalışmalar, oral nar ekstraktının kolorektal ve prostat kanseri hedef organlarındaki aktif metabolitini arttırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, birçok randomize kontrollü çalışma, nar tedavisinin plaseboya göre önemli ölçüde daha iyi performans göstermediğini göstermiştir. Nar araştırmalarında tespit edilen zayıflıklar arasında fitokimyasal alımının tedaviye müdahale edebileceği konular yer alıyor ve klinik çalışmalarda sınırlı biyoyararlanımın gözlemlendiği görülüyor.<sup>39</sup>

## KAYNAKLAR

1. Maphetu, N., Unuofin, J. O., Masuku, N. P., Olisah, C., & Lebelo, S. L. (2022). Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113256. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113256>.
2. Benedetti, G.; Zabini, F.; Tagliavento, L.; Meneguzzo, F.; Calderone, V.; Testai, L. An Overview of the Health Benefits, Extraction Methods and Improving the Properties of Pomegranate. *Antioxidants* **2023**, *12*, 1351. <https://doi.org/10.3390/antiox12071351>
3. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol*. 2007 Jan 19;109(2):177-206. doi: 10.1016/j.jep.2006.09.006. PMID: 17157480.
4. Banerjee N, Talcott S, Safe S, Mertens-Talcott SU. Cytotoxicity of pomegranate polyphenolics in breast cancer cells in vitro and vivo: potential role of miRNA-27a and miRNA-155 in cell survival and inflammation. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(1):21-34. doi: 10.1007/s10549-012-2224-0. Epub 2012 Sep 2. PMID: 22941571; PMCID: PMC3488590.
5. Kim NDMR, Yu W, Neeman I, Livney T, Amichay A, Poirier D, Nicholls P, Kirby A, Jiang W, Mangel R, Ramachandran C, Rabi T, Kaplan B, Lansky E. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res and Treat*. 2002; 71:203–217.
6. Mehta R, Lansky EP. Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fru-

- it extracts in a mouse mammary organ culture. *Eur J Cancer Prev.* 2004 Aug;13(4):345-8. doi: 10.1097/01.cej.0000130013.22393.10. PMID: 15249832.
7. Shirode AB, Kovvuru P, Chittur SV, Henning SM, Heber D, Reliene R. Antiproliferative effects of pomegranate extract in MCF-7 breast cancer cells are associated with reduced DNA repair gene expression and induction of double strand breaks. *Mol Carcinog.* 2014 Jan;53(6):458-70. doi: 10.1002/mc.21995. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22786737
  8. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, Seeram N, Liker H, Wang H, Elashoff R, Heber D, Aviram M, Ignarro L, Beldegrun A. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Jul 1;12(13):4018-26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2290. PMID: 16818701
  9. Khan N, Hadi N, Afaq F, Syed DN, Kweon MH, Mukhtar H. Pomegranate fruit extract inhibits pro-survival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis.* 2007 Feb;28(1):163-73. doi: 10.1093/carcin/bgl142. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16829574.
  10. Kasimsetty SG, Bialonska D, Reddy MK, Ma G, Khan SI, Ferreira D. Colon cancer chemopreventive activities of pomegranate ellagitannins and urolithins. *J. Agr. Food Chem.* 2010;58(4):2180-7.
  11. Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J. Agr. Food Chem.* 2006;54(3):980-5
  12. Larrosa M, Tomas-Barberan FA, Espin JC. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. *J. Nutr. Biochem.* 2006;17(9):611-25.
  13. Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci.* 2004;95(6):481-6.
  14. Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer.* 2005 Sep 20;113(3):423-33. doi: 10.1002/ijc.20643. PMID: 15729745.
  15. Hora JJ, Maydew ER, Lansky EP, Dwivedi C. Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice. *J. Med. Food.* 2003;6(3):157-61.
  16. George J, Singh M, Srivastava AK, Bhui K, Shukla Y. Synergistic growth inhibition of mouse skin tumors by pomegranate fruit extract and diallyl sulfide: evidence for inhibition of activated MAPKs/NF-kappaB and reduced cell proliferation. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49(7):1511-20.
  17. El-Ashmawy, N. E., Khedr, E. G., El-Bahrawy, H. A., & Abd El-Fattah, E. E. (2016). Effect of pomegranate hull extract on liver neoplastic changes in rats: more than an antioxidant. *Nutrition and cancer*, 68(6), 1044-1051.
  18. Bishayee, A., Thoppil, R. J., Darvesh, A. S., Ohanyan, V., Meszaros, J. G., & Bhatia, D. (2013). Pomegranate phytoconstituents blunt the inflammatory cascade in a chemically induced rodent model of hepatocellular carcinogenesis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(1), 178-187.
  19. Wu, T. F., Hsu, L. T., Tsang, B. X., Huang, L. C., Shih, W. Y., & Chen, L. Y. (2016). Clarification of the molecular pathway of Taiwan local pomegranate fruit juice underlying the inhibition of urinary bladder urothelial carcinoma cell by proteomics strategy. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-10.
  20. Lee, S. T., Lu, M. H., Chien, L. H., Wu, T. F., Huang, L. C., & Liao, G. I. (2013). Suppression of urinary bladder urothelial carcinoma cell by the ethanol extract of pomegranate fruit through cell cycle arrest and apoptosis. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 1-11.
  21. Gomez, Veronica; Shackelford, Talia; Tocchi, Autumn; and Rowland-Goldsmith, Melissa (2014) "The effect of pomegranate juice extract on the Hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer," *A Journal of Undergraduate Work*: Vol. 1: No. 2, Article 7.
  22. Nair, V., Dai, Z., Khan, M., & Ciolino, H. P. (2011). Pomegranate extract induces cell cycle arrest and alters cellular phenotype of human pancreatic cancer cells. *Anticancer research*, 31(9), 2699-2704.
  23. Modaeinama, S., Abasi, M., Abbasi, M. M., & Jahanban-Esfahlan, R. (2015). Anti tumoral properties of *Punica granatum* (pomegranate) peel extract on different human cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(14), 5697-5701.
  24. Liu, H., Zeng, Z., Wang, S., Li, T., Mastriani, E., Li, Q. H., ... & Liu, S. L. (2017). Main components of pomegranate, ellagic acid and luteolin, inhibit metastasis of ovarian cancer by down-regulating MMP2 and MMP9. *Cancer biology & therapy*, 18(12), 990-999.
  25. Wang, S. G., Huang, M. H., Li, J. H., Lai, F. I., Lee, H. M., & Hsu, Y. N. (2013). Punicalagin induces apoptotic and autophagic cell death in human U87MG glioma cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(11), 1411-1419.
  26. Nguyen, Q. T., Lee, E. J., Huang, M. G., Park, Y. I., Khullar, A., & Plodkowski, R. A. (2015). Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American health & drug benefits*, 8(1), 30.
  27. Yao, X., Cheng, X., Zhang, L., Yu, H., Bao, J., Guan, H., & Lu, R. (2017). Punicalagin from pomegranate promotes human papillary thyroid carcinoma BCPAP cell death by triggering ATM-mediated DNA damage response. *Nutrition Research*, 47, 63
  28. Guo, H., Zhang, D., & Fu, Q. (2016). Inhibition of cervical cancer by promoting IGFBP7 expression using ellagic acid from pomegranate peel. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 4881.

29. Berrington, D., & Lall, N. (2012). Anticancer activity of certain herbs and spices on the cervical epithelial carcinoma (HeLa) cell line. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
30. Fazio, Alessia, et al. "Finding solutions for agricultural wastes: Antioxidant and antitumor properties of pomegranate Akko peel extracts and  $\beta$ -glucan recovery." *Food & function* 9.12 (2018): 6618-6631.
31. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16:360.
32. H Weisburg, J., G Schuck, A., S Silverman, M., G Ovits-Levy, C., J Solodokin, L., L Zuckerbraun, H., & Babich, H. (2010). Pomegranate extract, a prooxidant with antiproliferative and proapoptotic activities preferentially towards carcinoma cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 10(8), 634-643.
33. Mansoor K, Bardees R, Alkhawaja B, Mallah E, AbuQatouseh L, Schmidt M, Matalka K. Impact of Pomegranate Juice on the Pharmacokinetics of CYP3A4- and CYP2C9-Mediated Drugs Metabolism: A Preclinical and Clinical Review. *Molecules*. 2023; 28(5):2117. <https://doi.org/10.3390/molecules28052117>
34. Lydia, D. Esther, et al. "Photo-activated synthesis and characterization of gold nanoparticles from Punica granatum L. seed oil: An assessment on antioxidant and anticancer properties for functional yoghurt nutraceuticals." *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 206 (2020): 111868.
35. Aumeeruddy, Muhammad Zakariyyah, and Mohamad Fawzi Mahomoodally. "Global documentation of traditionally used medicinal plants in cancer management: A systematic review." *South African Journal of Botany* 138 (2021): 424-494.
36. Siveen, K. S., Sikka, S., Surana, R., Dai, X., Zhang, J., Kumar, A. P., ... & Bishayee, A. (2014). Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: role of synthetic and natural inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-reviews on cancer*, 1845(2), 136-154.
37. Xia, Jinyu, Chunyu Xue, and Jie Yu. "Ellagic acid inhibited cervical cancer growth via blocking the AKT/mTOR/STAT3 pathway." *Archives of Medical Science* (2020).
38. Khan, Haroon, et al. "Targeting NF- $\kappa$ B signaling pathway in cancer by dietary polyphenols." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 60.16 (2020): 2790-2800.
39. Jurenka JS. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum L.*): a review. *Altern Med Rev*. 2008 Jun;13(2):128-44. PMID: 18590349.





gisidal, insektisidal ve aflatoksin kontrol edici olarak kullanılmıştır. Daha çok sayıda geleneksel tıpta faydası gösterilmiştir. Kişnişin bu özellikleri olağanüstü bitkisel besin içeriğine bağlanabilir. Sahip olduğu bu potansiyelleri göz önüne alındığında kişniş biyomolekülleri gelecekte sağlık endüstrisinde yer almaya devam edecektir.

C. sativum ekstraktının; apoptozisi tetikleyerek, hücrelerin hayatta kalmasını etkileyerek bir antikanser ajan ilaç gibi hareket ettiği düşünülmektedir. Geniş farmakolojik etki spektrumu nedeniyle kişniş üzerinde birçok in vitro ve in vivo çalışma yapılmıştır. Bu bulguların in vivo olarak uygulanması gerçek potansiyel değerini ortaya çıkarmak ve klinik uygulamaya dahil etmek için gelecekteki bir hedef olmaya devam etmektedir. C. sativum'un kanser tedavisinde potansiyel kullanımına ilişkin mevcut çok sınırlı veriler olmakla birlikte prostat kanseri üzerine daha etkili bir yaklaşım için çalışmaların önünü açmaktadır (36).

## KAYNAKLAR

- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils — a review. *Food Chem Toxicol* 2008;46:446–75.
- Seidemann J. *World spice plants: economic, usage, botany, taxonomy*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005 591.
- Ganesan P, Phaiphon A, Murugan Y, Baharin BS. Comparative study of bioactive compounds in curry and coriander leaves: an update. *J Chem Pharm Res* 2013;5(11):590–4.
- Sahib NG, Anwar F, Gilani AH, Abdul-Hamid A, Saari N, Alkharfy KM. Coriander (*Coriandrum sativum* L.): a potential source of high-value components for functional foods and nutraceuticals — a review. *Phytother Res* 2013;27(10):1439–56.
- Momin AH, Acharya SS, Gajjar AV. *Coriandrum sativum* — review of advances in phytopharmacology. *Int J Pharm Sci Res* 2012;3(5):1233–9.
- Bhat S, Kaushal P, Kaur M, Sharma HK. Coriander (*Coriandrum sativum* L.): processing, nutritional and functional aspects. *Afr J Plant Sci* 2014; 8(1):25–33.
- Al-Mofleh IA, Alhaidar AA, Mossa JS, Al-Sohaibani MO, Rafatullah S, Qureshi S. Protection of gastric mucosal damage by *Coriandrum sativum* L. pretreatment in Wistar albino rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2006;22(1):64–9.
- Maroufi K, Farahani HA, Darvishi HH. Importance of Coriander (*Coriandrum Sativum* L.) between the medicinal and aromatic plants. *Adv Environ Biol* 2010;4(3):433–6.
- Laribi, B., Kouki, K., M'Hamdi, M., & Bettaieb, T. (2015). Coriander (*Coriandrum sativum* L.) and its bioactive constituents. *Fitoterapia*, 103, 9–26.
- Prachayasittikul V., Prachayasittikul S., Ruchirawat S. (2018) Coriander (*Coriandrum sativum*): A promising functional food toward the well-being. *Food Research International* 105 305–323
- Ramadan MF, Mörsel JT. Oil composition of coriander (*Coriandrum sativum* L.) fruit-seeds. *Eur Food Res Technol* 2002;215:204–9.
- Nadeem M, Anjum FM, Khan MI, Tehseen S, El-Ghorab A, Sultan JI (2013). Nutritional and medicinal aspects of coriander (*Coriandrum sativum* L.) A review. *Brit. Food J.* 115(5):743-755
- Sahib NG, Anwar F, Gilani AH, Hamid AA, Saari N, Alkharfy KM. Coriander (*Coriandrum sativum* L.): A potential source of high-value components for functional foods and nutraceuticals-A review. *Phytother Res.* 2013;27(10):1439-1456.
- Mandal S, Mandal M. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: Chemistry and biological activity. *Asian Pac Trop Biomed.* 2015;5(6):421-428.
- Burdock GA, Carabin IG. Safety assessment of coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil as a food ingredient. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(1):22-34.
- Zeković Z, Kaplan M, Pavlić B, Olgun EO, Vladić J, Canli O, Vidović S. Chemical characterization of polyphenols and volatile fraction of coriander (*Coriandrum sativum* L.) Extracts obtained by subcritical water extraction. *Ind Crops Prod.* 2016;87:54-63.
- Msaada K, Taarit MB, Hosni K, Hammami M, Marzouk B. Regional and maturational effects on essential oils yields and composition of coriander (*Coriandrum sativum* L.) fruits. *Sci Hortic.* 2009;122(1):116-124.
- Zheljzkova VD, Pickett KM, Caldwell CD, Pincock JA, Roberts JC, Mapplebeck L. Cultivar and sowing date effects on seed yield and oil composition of coriander in Atlantic Canada. *Ind Crop Prod* 2008;28: 88–94.
- Nadeem M, Muhammad Anjum F, Issa Khan M, Tehseen S, El-Ghorab A, Iqbal Sultan J. Nutritional and medicinal aspects of coriander (*Coriandrum Sativum* L.) A Review. *Brit Food J.* 2013;115(5):743-755.
- Msaada K, Hosni K, Taarit MB, Chahed T, Kchouk ME, Marzouk B. Changes on essential oil composition of coriander (*Coriandrum Sativum* L.) fruits during three stages of maturity. *Food Chem.* 2007;102(4):1131-1134.
- Barros L, Duenas M, Dias MI, Sousa MJ, Santos-Buelga C, Ferreira IC. Phenolic profiles of in vivo and in vitro grown *Coriandrum sativum* L. *Food Chem.* 2012;132(2):841-818.
- Marichali A, Dallali S, Ouerghemmi S, Sebei H, Hosni K. Germination, morpho-physiological and biochemical responses of coriander (*Coriandrum sativum* L.) to zinc excess. *Ind Crops Prod.* 2014;55:248-57.

23. Telci I, Gul TO, Sahbaz N. Yield, essential oil content and composition of *Coriandrum sativum* varieties (var. *vulgare* Alef and var. *microcarpum* DC.) grown in two different locations. *J Essent Oil Res* 2006;18:189–93.
24. Kandlakunta B, Rajendran A, Thingnganing L. Carotene content of some common (cereals, pulses, vegetables, spices and condiments) an unconventional sources of plant origin. *Food Chem* 2008;106:85–9.
25. Ishikawa T, Kondo K, Kitajima J. Water-soluble constituents of coriander. *Chem Pharm Bull* 2003;51:32–9.
26. Verma A, Pandeya S, Yadav SK, Singh S, Soni P. A review on *Coriandrum sativum* (Linn.): An ayurvedic medicinal herb of happiness. *J Adv Pharm Healthcare Res.* 2011;1(3):28-48
27. Deepa B, Anuradha CV (2011). Antioxidant potential of *coriander sativum* L seed extract. *J. Exp. Biol.* 49:30-38.
28. AS Kumar; JM Joseph; M Moorthi; P Dhanapakiam; VK Ramaswamy, *J. Environ. Biol.*, **2008**, 29, 53-56.
29. V Chithra; S Leelamma, *Plant Foods Hum Nutr.*, **1997**, 51, 167-172.
30. AH El-Ghorab; T Shibamoto; MM Ozcan, *J. Essent. Oil Res.*, **2007**, 19, 72-77
31. N Uma Maheswari; N Cholaran, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2013**, 5(4), 120-123.
32. Peethambaran D, Bijesh P, Bhagyalakshmi N (2012). Carotenoid content, its stability during drying and the antioxidant activity of commercial coriander (*Coriandrum sativum* L.) varieties. *Int. J. Food Res.* 45(1):342-350.
33. Darughe F, Barzegar M, Sahari MA (2012). Antioxidant and antifungal activity of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil in cake. *Int. Food Res. J.* 19(3):1253-1260.
34. Eidi M, Eidi A, Saeidi A, Molanaei S, Sadeghipour A, Bahar M, Bahar K (2012). Effect of coriander seed (*Coriandrum sativum* L) ethanol extract on insulin release from pancreatic beta cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Phytother. Res.* 23(3):404-406.
35. Gray AM, Flatt PR (1999). Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (coriander). *Br J Nutr.* 1999;81(03):203-209.
36. Elmas L, Secme M, Mammadov R, Fahrioglu U, Dodurga Y. The determination of the potential anticancer effects of *Coriandrum sativum* in PC-3 and LNCaP prostate cancer cell lines. *J Cell Biochem.* 2019;120:3506-3513
37. Jelodar G, Mohsen M, Shahram S. Effect of walnut leaf, coriander and pomegranate on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan induced diabetic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2007;4(3): 299–305.
38. Brindis F, González-Andrade M, González-Trujano M, Estrada-Soto S, Villalobos-Molina R. Postprandial glycaemia and inhibition of  $\alpha$ -glucosidase activity by aqueous extract from *Coriandrum sativum*. *Nat Prod Res.* 2014;28(22):2021-2025.
39. Sunil C, Agastian P, Kumarappan C, Ignacimuthu S (2012). *In vitro* antioxidant, antidiabetic and antilipidemic activities of *Symplocos cochinchinensis* (Lour.) S. Moore bark. *J. Food Chem. Toxicol.* 50(5):1547-1553.
40. Chithra V, Leelamma S. *Coriandrum sativum* effect on lipid metabolism in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. *J Ethnopharmacol* 2000; 71:457–63.
41. Lal AA, Kumar T, Murthy PB, Pillai KS (2004). Hypolipidemic effect of *Coriandrum sativum* in triton-induced hyperlipidemic rats. *J. Exp. Biol.* 42(9):909-912.
42. Aissaoui A, Zizi S, Israili ZH, Lyoussi B. Hypoglycemic And hypolipidemic effects of *Coriandrum sativum* L. in meriones Shawi rats. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1):652-661.
43. A Pandey; P Bigoniya; V Raj; KK Patel, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 2011, 3, 435-441.
44. PJ Delaquis; K Stanich; B Girard, *Int J Food Microbiol*, **2002**, 74(1-2), 101-9.
45. I Kubo; K Fujita; A Kubo; K Nihei; T Ogura; *J. Agri. Food Chem.*, **2004**, 52, 3329-3332.
46. Chaudry NM, Tariq P. Bactericidal activity of black pepper, bay leaf, aniseed and coriander against oral isolates. *Pak J Pharm Sci* 2006;19(3): 214–8.
47. Debella A, Feleke A, Makonnen E, Tilahun G, Eguale T (2007). *In vitro* and *in vivo* anthelmintic activity of crude extracts of *Coriandrum sativum* against *Haemonchus contortus*, *J. Ethnopharmacol.* 110:428-433.
48. Thabrew MI, Dharmasiri MG, Senaratne L. Anti-inflammatory and analgesic activity in the polyherbal formulation Maharasnadhi Quathar. *J Ethnopharmacol* 2003;85(2–3):261–7.
49. Silva F, Ferreira S, Queiroz JA, Domingues FC. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: its antibacterial activity and mode of action evaluated by flow cytometry. *J Med Microbiol* 2011;60:1479–86.
50. Cortes-Eslava J, Gomez-Arroyo S, Villalobos-Pietrini R (2004). Antimutagenicity of coriander (*Coriandrum sativum*) juice on the mutagenesis produced by plant metabolites of aromatic amines. *J. Toxicol. Lett.* 153:283-292.
51. Jabeen Q, Bashir S, Lyoussi B, Gilani A (2009). Coriander fruit exhibits gut modulatory, blood pressure lowering and diuretic activities. *J. Ethno. Pharmacol.* 122(1):123-130.
52. Aissaoui A, El-Hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B. Acute diuretic effect of continuous intravenous infusion of an aqueous extract of *Coriandrum sativum* L. in anesthetized rats. *J Ethnopharmacol* 2008;115(1):89–95.
53. Alison MG, Peter RF (1999). Insulin releasing and insulin like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriander sativum* (coriander). *British J. Nutr.* 81(3):203-209.
54. Khan SW, Khatoon S. Ethnobotanical studies on some useful herbs of Haramosh and Bugrote valleys in Gilgit, northern areas of Pakistan. *Pak J Bot* 2008;40(1):43–58.
55. Platel K, Srinivasan K. Digestive stimulant actions of spices: a myth or reality? *Indian J Med Res* 2004;119:167–79.
56. Emamghoreishi M, Heidari-Hamedani G. Anticonvulsant effect of extract and essential oil of *Coriandrum sativum* seed in conscious mice. *Iran J Pharm Res* 2004;3(1):71.
57. Emamghoreishi M, Heidari-Hamedani G. Sedative-hypnotic activity of extracts and essential oil of coriander seeds. *Iran J Med Sci* 2006;31(1): 22–7.

58. Mahendra P, Bisht S (2011). Anti-anxiety activity of *Coriandrum sativum* assessed using different experimental anxiety models. *J. Pharmacol.* 43(5):574-577.
59. Masoumeh E, Mohammad K, Maryam FA (2005). *Coriandrum sativum* evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze. *J. Ethnopharmacol.* 96(3):365-337.
60. Zare-Shehneh M, Askarfarashah M, Ebrahimi L, Moradi Kor N, Zare- Zardini H, Soltaninejad H, et al. Biological activities of a new antimicrobial peptide from *Coriandrum sativum*. *Int J Biosci* 2014;4(6):89-99.
61. Ravizza R, Gariboldi MB, Molteni R, Monti E. Linalool, a plant-derived monoterpene alcohol, reverses doxorubicin resistance in human breast adenocarcinoma cells. *Oncol Rep* 2008;20(3):625-30.
62. Gomez-Flores R, Hernández-Martínez H, Tamez-Guerra P, Tamez-Guerra R, Quintanilla-Licea R, Monreal-Cuevas E, et al. Antitumor and immunomodulating potential of *Coriandrum sativum*, *Piper nigrum* and *Cinnamomum zeylanicum*. *J Nat Prod* 2010;3:54-
63. Tang ELH, Rajarajeswaran J, Fung SY, Kanthimathi MS. Antioxidant activity of *Coriandrum sativum* and protection against DNA damage and cancer cell migration. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:347.
64. Bickers D, Calow P, Greim H, Hanifin JM, Rogers AE, Saurat JH, et al. A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients. *Food Chem Toxicol* 2003;41:919-42.
65. Di Sotto A, Evandri MG, Mazzanti G. Antimutagenic and mutagenic activities of some terpenes in the bacterial reverse mutation assay. *Mutat Res* 2008;653(1-2):130-3.
66. Reyes MR, Reyes-Esparza J, Angeles OT, Rodríguez-Fragoso L. Mutagenicity and safety evaluation of water extract of *Coriander sativum* leaves. *J Food Sci* 2010;75(1):T6-12B.
67. Hosseinzadeh H, Madanifard M. Anticonvulsant effect of *Coriandrum sativum* L. seed extracts in mice. *Iran J Pharmacol* 2005;3:1-4.
68. Huang H, Nakamura T, Yasuzawa T, Ueshima S. (2020) Effects of *Coriandrum sativum* on Migration and Invasion Abilities of Cancer Cells, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*;66(5):468-477.



gösterilmiştir. Bu etkisini Bax/Bcl-2 gibi apoptozu düzenleyen genlerin oranını arttırarak, mitokondriyal membran potansiyelini (MMP) azaltarak, osteosarkom hücrelerinin epitelyal geçişini sağlayan matrix metalloproteinaz-2 VE 9 (MMP-2 VE 9)'u inhibe ederek sağlamaktadır. Ayrıca rosmarinik asidin birçok dokuda onkojenik özellik gösteren DJ-1 ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (28).

Rosmarinik asidin hepatoselüler karsinom(HCC) tedavisinde ki yerini araştırmak amacıyla fare deneyi yapılmıştı. 10 gün boyunca H22 hepatokarsinom ksenograft tümör modeli taşıyan erkek Kunming farelere rosmarinik asid 75, 150, 300 mg/kg dozunda intragastrik yolla ve ayrı bir gruba 2 günde bir 20 mg/kg dozunda intraperitoneal enjeksiyonla siklofosfamid verildi. Çalışma sonunda siklofosfamid ve rosmarinik asid 300mg/kg dozdan verilen H22 tümör hücresi taşıyan farelerde kanser hücrelerinin büyümesinin siklofosfamid kolunda daha fazla olarak her iki kolda da inhibe olduğu gösterildi. Mevcut çalışmada siklofosfamide bağlı immunsupresyon ve kilo kaybının rosmarinik asid kolunda daha az olduğu gözlemlendi (29).

## İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Rosmarinus officinalis; Kafur içeriğine bağlı olarak nörotoksik olabilir. Farklı fenotiplerine dikkat edilmelidir. Seyreltilmemiş hali tahriş edicidir. Hipertansiyonda kontrendike olarak bildirilmiştir. Sıçanlarda akut oral LD<sub>50</sub> 5 ml/kg; tavşanlarda akut dermal LD<sub>50</sub> >10 ml/kg. Kâfur potansiyel olarak nörotoksiktir ve insanlarda kemirgenlerden daha toksiktir. Özellikle oral kullanımını nöbetlere neden olabileceği için epileptik hastalarda çok dikkatli olunmalıdır. CYP2B1 ve CYP2B2'i indükleyicidir; fenobarbital ve propofol ile etkileşime girebilmektedir (30,31,32,33).

Biberiye fibrin ve fibronektin düzeylerini düşürüp; ACE (Anjio Coverting Enzim) inhibitörlerinin etkilerini bloke eder. Antibiyotik, an-

tikoagulan, anksiyolitik ve antiplatelet ilaçların etkilerini arttırıp; CYP450 enzimi ile metabolize olan ilaçlar, salisilat, immunsupresan antidiyabetik ilaçlar ile reaksiyona girer (34).

## SONUÇ

Sonuç olarak, biberiye ve türevlerinin neoplazm tedavisinde kullanımını büyüleyici bir çalışma alanı oluştursa da, bu maddenin klinik uygulamadaki gerçek etkisini kesin olarak açıklığa kavuşturmak için geniş ve kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Baytop, Turhan. *Türkiyede bitkiler ile tedavi (geçmişte ve bugün)*. No. 3255. İstanbul Üniversitesi, 1984.
2. Elansary, Hosam O. and Eman A. Mahmoud. "Egyptian herbal tea infusions' antioxidants and their antiproliferative and cytotoxic activities against cancer cells." *Natural product research* 29.5 (2015): 474-479.
3. Valdes, Alberto, et al. "Comprehensive foodomics study on the mechanisms operating at various molecular levels in cancer cells in response to individual rosemary polyphenols." *Analytical chemistry* 86.19 (2014): 9807-9815.
4. Swamy, Mallappa Kumara, Uma Rani Sinniah, and Ali Ghasemzadeh. "Anticancer potential of rosmarinic acid and its improved production through biotechnological interventions and functional genomics." *Applied microbiology and biotechnology* 102 (2018): 7775-7793.
5. Luo, Yinyue, et al. "Anticancer effects of rosmarinic acid in human oral cancer cells is mediated via endoplasmic reticulum stress, apoptosis, G2/M cell cycle arrest and inhibition of cell migration." *J. BUON* 25 (2020): 1245-1250.
6. Singletary, Keith W. and Joan T. Rokusek. "Tissue-specific enhancement of xenobiotic detoxification enzymes in mice by dietary rosemary extract." *Plant foods for human nutrition* 50 (1997): 47-53.
7. Al-Sereiti, M. R. K. M. Abu-Amer, and P. Sena. "Pharmacology of rosemary (Rosmarinus officinalis Linn.) and its therapeutic potentials." (1999).
8. Scientific Committee. "European Food Safety Authority. Scientific opinion of the Scientific Committee: the potential risks arising from nanoscience and nanotechnologies on food and feed safety." *EFSA J* 958 (2009): 1-39.
9. Gachkar, L, Yadegari, D. Rezaei, M., Taghizadeh, M., Astaneh, S.A., Rasooli, I. 2007. Chemical and biological characteristics of Cuminum cyminum and Rosmarinus officinalis essential oils. *Food Chemistry* 102:898-904.

10. Jindal, Archana, et al. "Radioprotective potential of Rosmarinus officinalis against lethal effects of gamma radiation: a preliminary study." *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology* 25.4 (2006).
11. Lin, Kun-I. et al. "Carnosic acid impedes cell growth and enhances anticancer effects of carmustine and lomustine in melanoma." *Bioscience reports* 38.4 (2018): BSR20180005.
12. Anusuya, Chezhiyan, and Shanmugam Manoharan. "Antitumor initiating potential of rosmarinic acid in 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis." *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 30.3 (2011).
13. O'Neill, Eric J., et al. "Inhibition of non-small cell lung cancer proliferation and survival by rosemary extract is associated with activation of ERK and AMPK." *Life* 12.1 (2021): 52.
14. Wen, L. I. U., et al. "Carnosic acid enhances the anti-lung cancer effect of cisplatin by inhibiting myeloid-derived suppressor cells." *Chinese journal of natural medicines* 16.12 (2018): 907-915.
15. Ciolino, H. P., et al. "Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of multidrug resistance in vitro by rosemary extract." *European Journal of Cancer* 35.10 (1999): 1541-1545.
16. Ozdemir MD, Gokturk D. The Effect of Rosmarinus Officinalis and Chemotherapeutic Etoposide on Glioblastoma (U87 MG) Cell Culture. *Turk Neurosurg.* 2018;28(6):853-857. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.20401-17.3. PMID: 29165747.
17. Gonzalez-Vallinas, Margarita, et al. "Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells." *Pharmacological research* 72 (2013): 61-68.
18. Jaglanian, Alina, and Evangelia Tsiani. "Rosemary extract inhibits proliferation, survival, Akt, and mTOR signaling in triple-negative breast cancer cells." *International journal of molecular sciences* 21.3 (2020): 810.
19. Jang, Yin-Gi, Kyung-A. Hwang, and Kyung-Chul Choi. "Rosmarinic acid, a component of rosemary tea, induced the cell cycle arrest and apoptosis through modulation of HDAC2 expression in prostate cancer cell lines." *Nutrients* 10.11 (2018): 1784.
20. Chou, Su-Tze, et al. "Bidirect effects from cisplatin combine with rosmarinic acid (RA) or hot water extracts of Glechoma hederacea (HWG) on renal cancer cells." *Chinese Medicine* 15.1 (2020): 1-13.
21. Han, Yongguang, et al. "Rosmarinic inhibits cell proliferation, invasion and migration via up-regulating miR-506 and suppressing MMP2/16 expression in pancreatic cancer." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 115 (2019): 108878.
22. Han, Yo-Han, Ji-Ye Kee, and Seung-Heon Hong. "Rosmarinic acid activates AMPK to inhibit metastasis of colorectal cancer." *Frontiers in pharmacology* 9 (2018): 68.
23. Jin, Bo-Ram, et al. "Rosmarinic acid represses colitis-associated colon cancer: A pivotal involvement of the TLR4-mediated NF- $\kappa$ B-STAT3 axis." *Neoplasia* 23.6 (2021): 561-573.
24. Scheckel, Kristen A., Stephanie C. Degner, and Donato F. Romagnolo. "Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and nonmalignant cell lines." *The Journal of nutrition* 138.11 (2008): 2098-2105.
25. Zhang, Yan, et al. "Anticancer effects of Rosmarinic acid in OVCAR-3 ovarian cancer cells are mediated via induction of apoptosis, suppression of cell migration and modulation of lncRNA MALAT-1 expression." *J. BUON* 23.3 (2018): 763-768.
26. Liu, Yunsheng, et al. "Rosmarinic acid inhibits cell proliferation, migration, and invasion and induces apoptosis in human glioma cells." *International Journal of Molecular Medicine* 47.5 (2021): 1-11.
27. Han, Shuai, et al. "Anti-Warburg effect of rosmarinic acid via miR-155 in gastric cancer cells." *Drug Design, Development and Therapy* (2015): 2695-2703.
28. Ma, Zhanjun, et al. "Rosmarinic acid exerts an anticancer effect on osteosarcoma cells by inhibiting DJ-1 via regulation of the PTEN-PI3K-Akt signaling pathway." *Phytomedicine* 68 (2020): 153186.
29. Cao, Wen, et al. "Rosmarinic acid inhibits inflammation and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by suppression of NF- $\kappa$ B signaling in H22 tumor-bearing mice." *Journal of pharmacological sciences* 132.2 (2016): 131-137.
30. Tisserand, Robert, and Rodney Young. *Essential oil safety: a guide for health care professionals*. Elsevier Health Sciences, 2013.
31. Buckle, Jane. "Clinical aromatherapy, essential oil in healthcare." *Churchill Livingstone, New York* (2015): 2-90.
32. Elmi, Alberto, et al. "Thymbra capitata (L.) cav. and Rosmarinus officinalis (L.) essential oils: In vitro effects and toxicity on swine spermatozoa." *Molecules* 22.12 (2017): 2162.
33. Rašković, Aleksandar, et al. "Antioxidant activity of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) essential oil and its hepatoprotective potential." *BMC complementary and alternative medicine* 14.1 (2014): 1-9.
34. Zeybek A. Ulvi, Özgüç Serdar *Modern ve Rasyonel Fitoterapi-1*. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi;2019



şide baş ağrısı (%7,14) olduğu bildirilmiştir (26). Başka bir çalışmada da alanin aminotransferazın serum düzeyleri iki denekte anlamlı derecede artmış (27).

## SONUÇ

Zencefilin ulaşılabilirliği, düşük maliyeti ve güvenli tüketimi nedeniyle daha ileri kanser tedavi araştırmaları için muazzam bir potansiyele sahip bir baharat olduğunu söylemek yerinde olacaktır. İn vitro çalışmalar, zencefilin hücre kültürü modellerinde kanser hücrelerinin tedavisi ve önlenmesi üzerindeki yararlı etkisini tutarlı bir şekilde göstermiştir, ancak bu konuda klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarsızdır. Klinik araştırma çalışmalarının bir kısmında zencefilin antikanser etkisi kanıtlanmış, diğer kısmında ise bu hipotez reddedilmiştir. Bu durum zencefilin kanserin önlenmesinde ve tedavisinde rol oynayabileceğini ancak bunun baskın bir rol olmadığını gösterdi.

Kıscası şifalı bitkilerden izole edilen ham ve fitokimyasal ekstraktların kullanımı giderek yaygınlaşıyor ve kabul edilebilir hale geliyor; ancak moleküler yolların ve araçların tanımlanması ve anlaşılması, koruyucu veya tedavi edici potansiyelin yanı sıra doz yanıtı, toksisite ve biyolojik yanıtın aydınlatılmasında çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, Izzo AA (2003) Phytotherapy. A quick reference to herbal medicine. SpringerVerlag, Heidelberg .
2. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Changchien CS, Lu SN, Chiu YC, Chiu KW, Lee CM (2008) Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20: 436–440
3. Baliga MS, Haniadka R, Pereira MM, D'Souza JJ, Palaty PL, Bhat HP, Popuri S (2011) Update on the chemopreventive effects of ginger and its phytochemicals. *Crit Rev Food Scinutr* 51(6):499–523
4. Rahmani AH (2014) Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 6(2): 125
5. Tuntiwechapikul, W., Taka, T., Songsomboon, C., Kawtunjai, N., Imsumran, A., & Makonkawkeyoon, L. (2010). Ginger extract inhibits human telomerase reverse transcriptase and c-Myc expression in A549 lung cancer cells. *Journal of Medicinal Food*, 13(6), 1347–1354
6. Arablou, T., Aryaeian, N., Valizadeh, M., Sharifi, F., Hosseini, A., & Djalali, M. (2014). The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(4), 515–520
7. Lee, H. S., Seo, E. Y., Kang, N. E., & Kim, W. K. (2008). [6]-gingerol inhibits metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(5), 313–319
8. Chaikunapruk, N., Kitikannakorn, N., Nathisuwan, S., Leepakoboon, K., & Leelasettagool, C. (2006b). The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(1), 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.046>
9. Chaikunapruk, N., Kitikannakorn, N., Nathisuwan, S., Leepakoboon, K., & Leelasettagool, C. (2006a). The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 194(1), 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.046>
10. Marx, W., McCarthy, A. L., Ried, K., Vitetta, L., McKavanagh, D., Thomson, D., ... Isenring, L. (2014). Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 134. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-134>
11. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials
12. Mook ORF, Frederiks WM, van Noorden CJF. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochem Biophys Acta* 2004;1705:69–89.
13. Kim EC, Min JK, Kim TY, Lee SJ, Yang HO, Han S, et al. [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;335: 300–8.
14. Dias, C. A. R., Moura, P. M. S. S., & D'Angeliz, C. E. M. (2011). A complexa interação entre radicais livres, suplementação e doenças. *Revista Multidisciplinar das FIPMoc*, 10, 34–43.
15. Machado, H., Nagem, T. J., Peters, V. M., Fonseca, C. S., & Oliveira, T. T. (2010). Flavonóides e seu potencial terapêutico. *Boletim Do Centro de Biologia da Reprodução*, 27(1/2), 33–3
16. Lin, A., & Karin, M. (2003). NF-κB in cancer: A marked target. *Seminars in Cancer Biology*, 13(2), 107–114
17. Prasad, S., Tyagi, A.K. (2015). Ginger and its constituents: Role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, 142979, 1–11



18. Elkady, A. I., Hussein, R. A. E. H., Abu-Zinadah, O. A. (2014b). Effects of crude extracts from medicinal herbs *Rhazya stricta* and *Zingiber officinale* on growth and proliferation of human brain cancer cell line in vitro. *BioMed Research International*, 2014, 260210, 1–16
19. Jeong CH, Bode AM, Pugliese A, et al.: [6]-Gingerol suppresses colon cancer growth by targeting leukotriene A4 hydrolase. *Cancer Res* 2009;69:5584–5591
20. Lee SH, Cekanova M, Baek SJ: Multiple mechanisms are involved in 6-gingerol-induced cell growth arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells. *Mol Carcinog* 2008;47:197–208
21. Hung JY, Hsu Y, Li CT, et al.: 6-Shogaol, an active constituent of dietary ginger, induces autophagy by inhibiting the AKT= mTOR pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells. *J Agric Food Chem* 2009;57:9809–9816
22. Vemuri, S. K., Banala, R. R., Subbaiah, G. P. V., Srivastava, S. K., Reddy, A. V. G., & Malarvili, T. (2017). Anti-cancer potential of a mix of natural extracts of turmeric, ginger and garlic: A cell-based study. *Egyptian Journal of Basic and Applied Science*, 4, 332–344
23. Rondanelli, M., Fossari, F., Vecchio, V., Gasparri, C., Peroni, G., Spadaccini, D., Riva, A., Petrangolini, G., Iannello, G., Nichetti, M., Infantino, V., & Perna, S. (2020). Clinical trials on pain lowering effect of ginger: A narrative review. *Phytotherapy Research*, 34(11), 2843–2856
24. Kimura, Y., Ito, H. And Hatano, T.: Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Biol. Pharm. Bull.*, 33: 1977-1982 (2010).
25. Bruno Revol, Elodie Gautier-Veyret, Pharmacokinetic herb-drug interaction between ginger and crizotinib, *British Journal of Clinical Pharmacology* Volume 86, Issue 9 p. 1892-1893
26. Zick, S. M., Turgeon, D. K., Vareed, S. K., Ruffin, M. T., Litzinger, A. J., Wright, B. D., Alrawi, S., Normolle, D. P., Djuric, Z., & Brenner, D. E. (2011). Phase II study of the effects of ginger root extract on eicosanoids in colon mucosa in people at normal risk for colorectal cancer. *Cancer Prevention Research*, 4(11), 1929–1937
27. Danwilai, K., Konmun, J., Sripanidkulchai, B.-O., & Subongkot, S. (2017). Antioxidant activity of ginger extract as a daily supplement in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot study. *Cancer Management and Research*, 9, 11–18



van deneyleri düzeyinde bir kısmı ise kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılmış çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda nane ekstraktlarının kemoterapiye bağlı bulantı, kusma, öğürme, oral mukozit gibi semptomları azaltmada; radyoterapiye bağlı gelişen gastrointestinal, hematopoetik, ürogenital ve kromozomal hasarı gidermede etkili olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalara rağmen henüz herhangi bir kansere veya kemoterapi/radyoterapi yan etkilerine karşı, monoterapi ya da kombinasyon şeklinde geliştirilmiş, nane ve ekstraktları ile ilgili bir terapötik ajan çalışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Bal Krishnan A. Therapeutic uses of peppermint –A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7, 474–476. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015;7:474–6.
- Spirling LI, Daniels IR. Botanical perspectives on health peppermint: more than just an after-dinner mint. *J R Soc Promot Health* [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 24];121(1):62–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11329700/>
- Mahendran G, Rahman LU. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (*Mentha × piperita* L.)—A review. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 24];34(9):2088–139. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.6664>
- Hussain A, Anwar F, ... PNJ of the, 2010 undefined. Seasonal variation in content, chemical composition and antimicrobial and cytotoxic activities of essential oils from four *Mentha* species. *Wiley Online Library* AI Hussain, F Anwar, PS Nigam, M Ashraf, AH Gilani *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2010 •Wiley Online Library [Internet]. 2010 Aug 30 [cited 2023 Dec 24];90(11):1827–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jsfa.4021>
- Malek Mohammad K, Rafieian-Kopaei M, Sardari S, Sewell RDE. Toxicological effects of *Mentha x piperita* (peppermint): a review. *Toxin Rev* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 31];40(4):445–59. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15569543.2019.1647545>
- Shah PP, Mello D. A review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*. *Natural Product Radianc* [Internet]. 2004 [cited 2023 Dec 31];3(4). Available from: <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/9437>
- Research SAJ of P and C, 2009 undefined. A review on peppermint oil. *researchgate.net* Alankar *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2009 •researchgate.net [Internet]. [cited 2023 Dec 31];2(2). Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Alankar-Shrivastava/publication/237842903\\_A\\_REVIEW\\_ON\\_PEPPERMINT\\_OIL/links/00b7d51be7e-c239993000000/A-REVIEW-ON-PEPPERMINT-OIL.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Alankar-Shrivastava/publication/237842903_A_REVIEW_ON_PEPPERMINT_OIL/links/00b7d51be7e-c239993000000/A-REVIEW-ON-PEPPERMINT-OIL.pdf)
- Unger M, mass AFR communications in, 2004 undefined. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass. *Wiley Online Library* M Unger, A Frank *Rapid communications in mass spectrometry*, 2004 •Wiley Online Library [Internet]. 2004 [cited 2023 Dec 31];18(19):2273–81. Available from: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rcm.1621>
- Lexicomp® Drug Interactions - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Dec 31]. Available from: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze)
- Jain D, Pathak N, Khan S, Raghuram GV, Bhargava A, Samarth R, et al. Evaluation of cytotoxicity and anticarcinogenic potential of *Mentha* leaf extracts. *Int J Toxicol* [Internet]. 2011 Mar 7 [cited 2023 Dec 24];30(2):225–36. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1091581810390527>
- Pavlović MO, Kolarević S, Đorđević J, Marić JJ, Lunić T, Mandić M, et al. A study of phytochemistry, genoprotective activity, and antitumor effects of extracts of the selected lamiaceae species. *Plants* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 24];10(11):2306. Available from: <https://www.mdpi.com/2223-7747/10/11/2306/html>
- Kumar A, Samarth RM, Yasmeen S, Sharma A, Sugahara T, Terado T, et al. Anticancer and radioprotective potentials of *Mentha piperita*. *Biofactors* [Internet]. 2004 [cited 2023 Dec 24];22(1–4):87–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630259/>
- Kasem RF, Hegazy RH, Arafa MAA, Abdelmohsen MM. Chemopreventive effect of *Mentha piperita* on dimethylbenz[a]anthracene and formaldehyde-induced tongue carcinogenesis in mice (histological and immunohistochemical study). *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2014;43(7):484–91.
- Yi W, Wetzstein HY. Anti-tumorigenic activity of five culinary and medicinal herbs grown under greenhouse conditions and their combination effects. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2011 Aug 15 [cited 2023 Dec 25];91(10):1849–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jsfa.4394>
- Sun Z, Wang H, Wang J, Zhou L, Yang P. Chemical Composition and Anti-Inflammatory, Cytotoxic and Antioxidant Activities of Essential Oil from Leaves of *Mentha piperita* Grown in China.
- Berdowska I, Zielin'ski B, Zielin'ski Z, Fecka I, Kulbacka J, Saczko J, et al. Cytotoxic impact of phenolics from Lamiaceae species on human breast cancer cells. *Elsevier* [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814613004354>

17. Saravanan R, Natesan R, ... SSB and, 2021 undefined. Anti-Oxidant, Anti-Bacterial and Anti-Cancer Activity of Mentha Piperita Against MCF-7 Cells. *go.gale.com* R Saravanan, R Natesan, SC Samiappan, S Ramalingam *Biomedical and Pharmacology Journal*, 2021. *go.gale.com* [Internet]. [cited 2023 Dec 26]; Available from: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA680407468&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=09746242&p=AONE&sw=w>
18. Singh T, Aggarwal N, Thakur K, Chhokar A, Yadav J, Tripathi T, et al. Evaluation of Therapeutic Potential of Selected Plant-Derived Homeopathic Medicines for their Action against Cervical Cancer. *Homeopathy*. 2023 Mar 24;
19. Rossato Viana A, Jacob-Lopes E, Zepka LQ, Rodrigo C, Rhoden B. Phytochemical analysis of carotenoid profile in Mentha piperita and Artemisia vulgaris: cytotoxicity in tumoral cells and evaluation of plasmid DNA cleavage. Taylor & Francis A Rossato Viana, J Eduardo Lago Londero, PN Pinheiro, P Acosta, L Duailibe Silva *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2023. Taylor & Francis [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 25]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2023.2291513>
20. Flores-Villaseñor SE, Peralta-Rodríguez RD, Padilla-Vaca F, Meléndez-Ortiz HI, Ramirez-Contreras JC, Franco B. Preparation of peppermint oil-based nanodevices loaded with paclitaxel: Cytotoxic and apoptosis studies in hela cells. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2019 May 24 [cited 2023 Dec 26]; 20(5):1-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-019-1399-7>
21. Abedinpour N, Ghanbariasad A, Taghinezhad A, Osanloo M. Preparation of Nanoemulsions of Mentha piperita Essential Oil and Investigation of Their Cytotoxic Effect on Human Breast Cancer Lines. *Bionanoscience*. 2021 Jun 1; 11(2):428-36.
22. Zhao Y, Pan H, Liu W, Liu E, Pang Y, Gao H, et al. Menthol: An underestimated anticancer agent. *Front Pharmacol*. 2023; 14.
23. Faridi U, Sisodia BS, Shukla AK, Shukla RK, Darokar MP, Dwivedi UN, et al. Proteomics indicates modulation of tubulin polymerization by L-menthol inhibiting human epithelial colorectal adenocarcinoma cell proliferation. *Wiley Online Library* U Faridi, BS Sisodia, AK Shukla, RK Shukla, MP Darokar, UN Dwivedi, AK Shasany *Proteomics*, 2011. Wiley Online Library [Internet]. 2011 May [cited 2023 Dec 28]; 11(10):2115-9. Available from: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pmic.201000691>
24. Sidhu H, Gautam LK, Capalash N. Unraveling the molecular mechanism of l-menthol against cervical cancer based on network pharmacology, molecular docking and in vitro analysis. *Mol Divers*. 2023 Feb 1; 27(1):323-40.
25. Fatima K, Masood N, Wani Z, ... AMJ of advanced, 2021 undefined. Neomenthol prevents the proliferation of skin cancer cells by restraining tubulin polymerization and hyaluronidase activity. *Elsevier* [Internet]. [cited 2023 Dec 27]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123221000990>
26. Beck B, Bidaux G, Bavencoffe A, Lemonnier L, Thebault S, Shuba Y, et al. Prospects for prostate cancer imaging and therapy using high-affinity TRPM8 activators. *Cell Calcium*. 2007 Mar 1; 41(3):285-94.
27. Yang Z, Wang X, Wang H, andrology LHA *journal of*, 2009 undefined. Effects of TRPM8 on the proliferation and motility of prostate cancer PC-3 cells. *ncbi.nlm.nih.gov* ZH Yang, XH Wang, HP Wang, LQ Hu *Asian journal of andrology*, 2009. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2023 Dec 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735032/>
28. Gkika D, Flourakis M, Lemonnier L, Oncogene NP, 2010 undefined. PSA reduces prostate cancer cell motility by stimulating TRPM8 activity and plasma membrane expression. *nature.com* D Gkika, M Flourakis, L Lemonnier, N Prevarskaya *Oncogene*, 2010. *nature.com* [Internet]. 2010 [cited 2023 Dec 28]; Available from: <https://www.nature.com/articles/onc2010210>
29. Effects of TRPM8 on the proliferation and angiogenesis of prostate cancer PC-3 cells in vivo - Google. Ara [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Effects+of+TRPM8+on+the+proliferation+and+angiogenesis+of+prostate+cancer+PC-3+cells+in+vivo&rlz=1C1GCEA\\_enTR1061TR1061&oq=Effects+of+TRPM8+on+the+proliferation+and+angiogenesis+of+prostate+cancer+PC-3+cells+in+vivo&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg8MgYIAhBFGDwyBggDEUYPNIBBzQ4NmowajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Effects+of+TRPM8+on+the+proliferation+and+angiogenesis+of+prostate+cancer+PC-3+cells+in+vivo&rlz=1C1GCEA_enTR1061TR1061&oq=Effects+of+TRPM8+on+the+proliferation+and+angiogenesis+of+prostate+cancer+PC-3+cells+in+vivo&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg8MgYIAhBFGDwyBggDEUYPNIBBzQ4NmowajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
30. Store depletion and store-operated Ca<sup>2+</sup> current in human prostate cancer LNCaP cells: involvement in apoptosis. *ncbi.nlm.nih.gov*, F Van Coppenolle, Y Shuba, FV Abeele, G Legrand, S Humez, B Boilly, N Prevarskaya *The Journal of physiology*, 2000. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2023 Dec 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2270062/>
31. Bcl-2-dependent modulation of Ca<sup>2+</sup> homeostasis and store-operated channels in prostate cancer cells. *cell.com*, R Skryma, Y Shuba, F Van Coppenolle, C Słomianny, M Roudbaraki, B Mauroy, F Wuytack... *Cancer cell*, 2002. *cell.com* [Internet]. [cited 2023 Dec 28]; Available from: [https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/fulltext/S1535-6108\(02\)00034-X](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/fulltext/S1535-6108(02)00034-X)
32. Thebault S, Lemonnier L, Bidaux G, ... MFJ of B, 2005 undefined. Novel role of cold/menthol-sensitive transient receptor potential melastatine family member 8 (TRPM8) in the activation of store-operated channels in LNCaP. *ASBMB* [Internet]. [cited 2023 Dec 28]; Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)59154-0/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)59154-0/abstract)

33. Wang Y, Wang X, Yang Z, Zhu G, ... DCP& O, 2012 undefined. Menthol inhibits the proliferation and motility of prostate cancer DU145 cells. SpringerY Wang, X Wang, Z Yang, G Zhu, D Chen, Z MengPathology & Oncology Research, 2012•Springer [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 28];18(4):903–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12253-012-9520-1>
34. Kim SH, Nam JH, Park EJ, Kim BJ, Kim SJ, So I, et al. Menthol regulates TRPM8-independent processes in PC-3 prostate cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2009 Jan;1792(1):33–8.
35. Nazıroğlu M, Blum W, Jósvey K, Çiğ B, Henzi T, biology ZOR, et al. Menthol evokes Ca<sup>2+</sup> signals and induces oxidative stress independently of the presence of TRPM8 (menthol) receptor in cancer cells. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Dec 29]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231717307541>
36. Liu Z, Shen C, Tao Y, Wang S, Wei Z, Cao Y, et al. Chemopreventive efficacy of menthol on carcinogen-induced cutaneous carcinoma through inhibition of inflammation and oxidative stress in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2015 Aug 1;82:12–8.
37. Santo SGE, Romualdo GR, Santos LA dos, Grassi TF, Barbisan LF. Modifying effects of menthol against benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in female Swiss mice. *Environ Toxicol*. 2021 Nov 1;36(11):2245–55.
38. Ertürk N, Medicine STCT in, 2021 undefined. The effects of peppermint oil on nausea, vomiting and retching in cancer patients undergoing chemotherapy: An open label quasi-randomized controlled pilot. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Dec 30]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229920318549>
39. Ali B, Al-Wabel N, Shams S, ... AAAPJ of, 2015 undefined. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Dec 30]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115001033>
40. Zorba P, nursing LOC, 2018 undefined. The preliminary effects of massage and inhalation aromatherapy on chemotherapy-induced acute nausea and vomiting: a quasi-randomized controlled pilot trial. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2023 Dec 30]; Available from: [https://journals.lww.com/cancernursingonline/Full-Text/2018/09000/The\\_Preliminary\\_Effects\\_of\\_Massage\\_and\\_Inhalation.2.aspx](https://journals.lww.com/cancernursingonline/Full-Text/2018/09000/The_Preliminary_Effects_of_Massage_and_Inhalation.2.aspx)
41. Toniolo J, Delaide V, Beloni P. Effectiveness of Inhaled Aromatherapy on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2021 Dec 1;27(12):1058–69.
42. 2020 CMN 2/April, 2020 undefined. Peppermint oil: evaluating efficacy on nausea in patients receiving chemotherapy in the ambulatory setting. *cjon.ons.orgCP MappNumber 2/April 2020, 2020•cjon.ons.org* [Internet]. [cited 2023 Dec 30]; Available from: <http://cjon.ons.org/cjon/24/2/peppermint-oil-evaluating-efficacy-nausea-patients-receiving-chemotherapy-ambulatory>
43. Eghbali M, Varaei S, ... MY... of H&, 2017 undefined. To what extent aromatherapy with peppermint oil effects on chemotherapy induced nausea and vomiting in patient diagnosed with breast cancer? A. *m23michael.com* [Internet]. [cited 2023 Dec 30]; Available from: <https://m.23michael.com/abstract/to-what-extend-aromatherapy-with-peppermint-oil-effects-on-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-in-patient-diagnosed-24867.html>
44. Jafarimanesh H, ... MAIC, 2020 undefined. The Effect of Peppermint (*Mentha piperita*) Extract on the Severity of Nausea, Vomiting and Anorexia in Patients with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: A. *journals.sagepub.comH Jafarimanesh, M Akbari, R Hoseinian, M Zarei, M HaroraniIntegrative Cancer Therapies, 2020•journals.sagepub.com* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 30];19. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1534735420967084>
45. Ardakani M, Ghassemi S, Medicine MM... T in, 2016 undefined. Evaluating the effect of *Matricaria recutita* and *Mentha piperita* herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Dec 30]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229916301066>
46. Hall E, Giaccia A. Radiobiology for the Radiologist. 2006 [cited 2023 Dec 30]; Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(06\)01124-2/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(06)01124-2/abstract)
47. Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, et al. Radioprotection by plant products: present status and future prospects. *Wiley Online LibraryR Arora, D Gupta, R Chawla, R Sagar, A Sharma, R Kumar, J Prasad, S Singh, N SamantaPhytotherapy Research: An International Journal Devoted to ... , 2005•Wiley Online Library* [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Dec 30];19(1):1–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.1605>
48. Samarth RM, Saini MR, Maharwal J, Dhaka A, Kumar A. *Mentha piperita* (Linn) leaf extract provides protection against radiation induced alterations in intestinal mucosa of Swiss albino mice. *Indian J Exp Biol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 30];40:1245–9. Available from: <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/23572>
49. Haksar A, Sharma A, Chawla R, Kumar R, Lahiri SS, Islam F, et al. Mint oil (*Mentha spicata* Linn.) offers behavioral radioprotection: A radiation-induced conditioned taste aversion study. *Phytotherapy Research*. 2009 Feb;23(2):293–6.
50. Samarlh RM, Kumar A. *Mentha piperita* (Linn .) leaf extract provides protection against radiation induced chromosomal damage in bone marrow of mice. 2003 [cited 2023 Dec 30];229–37. Available from: <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/17058>

51. research RSJ of radiation, 2007 undefined. Protection against radiation induced hematopoietic damage in bone marrow of Swiss albino mice by *Mentha piperita* (Linn). *ieeexplore.ieee.org* [Internet]. 2007 [cited 2023 Dec 30];48(6):523–8. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8150198/>
52. Research P, Samarth RM, Goyal PK, Kumar A, Kumar DA. Protection of swiss albino mice against whole-body gamma irradiation by *Mentha piperita* (Linn.). *Wiley Online Library* RM Samarth, PK Goyal, A Kumar *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to*, 2004•*Wiley Online Library* [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Dec 30];18(7):546–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.1483>
53. Samarth R, & MSB& clinical pharmacology, 2009 undefined. Protection against Radiation-induced Testicular Damage in Swiss Albino Mice by *Mentha piperita* (Linn.). *Wiley Online Library* RM Samarth, M Samarth *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2009•*Wiley Online Library* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Dec 30];104(4):329–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-7843.2009.00384.x>
54. Karpiński T, ... AAACA in, 2022 undefined. Radioprotective effects of plants from the Lamiaceae family. *ingentaconnect.com* TM Karpiński, A Adamczak, M Ożarowski *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current*, 2022•*ingentaconnect.com* [Internet]. [cited 2023 Dec 30]; Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/acamc/2022/00000022/00000001/art00005>



nıf C ilaç grubu olarak yer verilmiştir(29,30).Antispazmodik ve antienflamatuvar olarak British Herbal Pharmacopesinde'de belirtilmiştir(30).

Türkiyede bulunan formları: Kurutulmuş kapitulular, uçucu yağ, granül ve paket şeklindedir. Erişkinler için kuru ekstre, sıvı ekstre, infüzyon ve tentür şeklinde kullanım formları mevcuttur(31).

## YAN ETKİ-TOKSİSİTE – KONTRENDİKASYONLAR

Papatya çayı ile yapılan göz pansumanı sonucu, papatya poleni kaynaklı alerjik konjunktivit gelişen vakalar bildirilmiştir(32). Compositae allerjisi olan 30 kişiden 17'sinde papatya çiçeği ekstresine karşı alerji gelişmiştir(33).Başka bir vaka bildirisinde de Compositae allerjisi saptanmış 14 kişinin 11'inde sıvı ekstreya karşı alerji saptanmıştır (34). Papatya çayı içtikten 1 saat sonra şiddetli dispne ve anjioödem gelişen 38 yaşında bir vaka tespit edilmiştir(35). 8 yaşında olan atopik bir erkek çocukta, papatya çayı içtikten sonra şiddetli anafilaktik reaksiyon gelişmiştir.(36).

Papatya bitkisel preparatlarının, opioid analjeziklerle birlikte kullanıldığında santral sinir sistemi depresyonu yaptığı görülmüştür(29). İlaçlarla etkileşimi net bilinmemekle birlikte, kumarin içeren ilaçlarla papatya çayı içildikten sonra çok sayıda iç kanama odağı saptanmıştır(37).

Papatyanın diğer gıdalarla etkileşimi bilinmemektedir. F.D.A. papatyaya A.B.D'de GRAS (Generally Recognized as Safe) listesinde yer vermiştir (29).

Kontrendikasyonlar: Gebelik ve emzirme süresince kullanımı ile ilgili bilinen zararlı etkisi yoktur. Doz aşımı ile ilgili etkileri bilinmemektedir. Papatya, krizantem, yıldız çiçeği ve Ambrosia gibi Compositae familyası bitkilerine allerjisi olan kişilerde kontrendikedir ve kullanılmaktan kaçınılmalıdır(13,29)

## SONUÇ

Papatyanın aktif flavonoit bileşenlerinden olan Apigenin etkisi sınırlı da olsa birçok in vivo ve in vitro teknikleriyle yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Apigenin aynı zamanda çok sayıda meyve ve sebze de bulunduğu için , tüketimi kolay bir bileşendir. Apigenin'in, yapılan in vitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde anti-proliferatif aktivite, apoptoz indüksiyonu, oksidasyonun önlenmesi, detoksifikasyon enzimlerin indüksiyonu, ve hücrel sinyal değişiklikleri gibi birtakım etkilerinin olabileceği sonucuna ulaşılmış olmasına rağmen, insanlarda da nasıl seyredeceğini görmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır(38).Papatya ile ilgili randomize faz 3 insan çalışması yoktur ve çalışmaların çoğu hücrel bazda in vivo çalışmadır. O yüzden yeterli kanıt elde edinceye kadar papatya bileşenlerinin tıbbi tedavi alanında ne ölçüde yararlı olacağı belirsizliğini koruyacaktır.

## KAYNAKLAR

1. European Pharmacopeia, 5th edition, Council Europe, Strasbourg (2005)
2. Janmejai K. Srivastava ,Sanjay Gupta Antiproliferative and Apoptotic Effects of Chamomile Extract in Various Human Cancer cells 2007 Nov 14,55(23):9470-80
3. Baytop T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
4. Redaelli C, Formentini L, Santaniello E. Reversed-Phase HighPerformance Liquid Chromatography Analysis of Apigenin and its Glucosides in Flowers of *Matricaria chamomilla* and Chamomile Extracts. *Planta Med.* 1981 Jul;42(7):288-292
5. Parker S. Pediatric Herb Compendium [internette]. 2002 [9.11.2005 okundu]. [www.naturallyhealthy.org/pedherbs.php](http://www.naturallyhealthy.org/pedherbs.php)
6. Lucassen PL, Assedelft WJ, vn Ejk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic Review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arc Dis Child.* 2001 May; 84(5): 398- 403.
7. Clifford TJ, Campell MK, Speechly KN, Gorozinsky F. Evidence of Transient Infant Distress And Absence of Lasting Effects on Maternal Mental Health. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156: 1183-1188. 123
8. Brazelton T.B. Crying in infancy. *Pediatrics.* 1962 April; 29(4): 579- 588.
9. Geertsma MA, Jeffrey SH. Colic-A Pain Syndrome of Infancy? *Pediatric Clinics of North America.* 1989 November; 36(4): 905-919



10. Nabavi SF, Khan H, D'onofrio G, Šamec D, Shirooie S, Dehpour AR et al. Apigenin as neuroprotective agent: Of mice and men. *Pharmacological Research*. 2018;128:359-65.
11. Arts, I.C. and P.C. Hollman. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*, 2005. 81(1 Suppl): p. 317S-325S.---reaktif
12. Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Figueiredo MS, Folador P, Damazio RG, Pizzolatti MG, Silva FR (2008). "Flavonoids: Prospective Drug Candidates". *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 8 (13). ss. 1429-1440.
13. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. *Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs* [online] 2000.
14. Avallone, R. ; Zanolli, P. ; Corsi, L.; *Matricaria chamomilla* Phytother'in çiçek başlarındaki benzodiazepin benzeri bileşikler ve GABA . Res. 1996 10 S177 S179
15. Svehlikova, V. ; Bennett, RN ; Mellon, FA ; İhtiyaçlar, PW ; Piacente, S. ; Kroon, Pensilvanya ; Bao, Y. Papatyadan ( *Chamomilla recutita* [L.] Rauschert) apigenin 7-O-glukozitin asile edilmiş türevlerinin izolasyonu, tanımlanması ve stabilitesi Fitokimya 2004 65 2323 2332
16. Apigenin'in potansiyel 16.farmakolojik etkileri üzerine bir derleme Yıl 2023.Cilt:32 Sayı:2,113-119, 30.06.2023
17. Yin F, Giuliano AE, Law RE, Van Herle AJ. 2001 *Antikanser Arş.* 21:413-420
18. Wang W, Heideman L, chung CS, Pelling JC, Koehler KJ, Birt DF, 2000 *Mol. Kansorejen.* 28:102-110
19. Caltagirone S, Rossi C, Poggi A, Ranelletti FO, Natali PG, Brunetti M, Aiello FB, Piantelli M . 2000 *Uluslararası J. Kanser* 87: 595-600
20. Yin F, Giuliano AE, Van Herle AJ.1999 *Tiroid* 9:369-376
21. Iran J Pharm Res Mitochondrial Apoptosis Induced by *Chamaemelum Nobile* Extract in Breast Cancer Cells 2016 Winter; 15(Sunl):197-204 .
22. Liang YC,Huang YT,Tsai SH,Lim-Shiau SY,Chen CFR,Lin JK.1999 *Karsinogenez* 20:1945-1952
23. Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 1984 Aug;22(8).623-636.
24. Involvement of nuclear factor-kappa B, Bax and Bcl-2 in induction of cell cycle arrest and apoptosis by apigenin in human prostate carcinoma cells.Saniya Gupta,-Farrukh Afag
25. Wu K, Yuan LH and Xia W (2005). Inhibitory effects of apigenin on the growth of gastric carcinoma SGC-7901 cells. *World J Gastroenterol* 11: 4461-4464,.
26. Antigenotoxicity, Cytotoxicity, and Apoptosis Induction by Apigenin, Bisabolol, and Protocatechuic Acid Jaouad Anter,1 Magdalena Romero-Jime'nez,1 Zahira Ferná'ndez-Bedmar,1 Myriam Villatoro-Pulido,2 Mohamed Analla,3 A' ngeles Alonso-Moraga,1 and Andre's Mun'oz-Serrano
27. Cavalieri E, Mariotto S, Fabrizi C, de Patri AC, Gottardo R, Leone S, Berra LV, Lauro GM, Ciampa AR, Suzuki H: Alphabisabolol, a nontoxic natural compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:
28. Ostad SN, Soodi M, Shariffzadeh M, Khorshidi N, Marzban H. The effect of essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *J. Ethnopharmacol.* 2001 Aug; 76839: 299-304.
29. ESCOP Monographs The Scientific Foundation For Herbal Medicinal Products, second edition, New York, USA,Thieme; 2003.
30. *Matricaria Flower*. British Herbal Pharmacopoeia (BHP). 1996. Exeter, U.K. British Herbal Medicine, p.131.
31. [http://www.otrehberi.com/dizin\\_bitkisel\\_droglar](http://www.otrehberi.com/dizin_bitkisel_droglar)
32. Subiza J, Subiza JL, Alonso M, Hinojosa M, Garcia R, Jerez M, Subiza E. Allergic conjunctivitis to Chamomile tea. *Ann Allergy.* 1990 Aug;65(2):127-132.
33. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year (1). Results of routine patch testing with the sesquiterpene lactone mix supplemented with aimed patch testing with extracts and sesquiterpene lactones of Compositae plants. *Contact Dermatitis.* 1993 Jul;29(1):6-10.
34. de Jong NW, Vermuelen AM, Gerth van Wijk R, de Groot H. Occupational allergy caused by flowers. *Allergy.*1998 Feb;53(2):204-209. 132
35. Andres C, Chen WC, Ollert M, Mempel M, Darsow U, Ring J. Anaphylactic reaction to Chamomile tea. *Allergol Int.* 2009 Mar;58(1):135-136.
36. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, Garcia R, Jerez M, Valdivieso R, Subiza E. Anaphlactic reaction after the ingestion of Chamomile tea: a study of cross-reactivity with other compositae pollens. *J. Allergy Clin Immunol.* 1989 Sep;84(3):353-358.
37. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ.* 2006 Apr 25;174(9):1281-1282.
38. Shukla S. ve Gupta S. (2010).Apigenin: A Promising Molecule for Cancer Prevention *Pharm Res.* ; 27(6): 962-978



## SONUÇ

Doğal bitki polifenollerinin insan vücudundaki faydalı rolleri uzun zamandır bilinmektedir. Oleuropein, hidroksitirosol ve türevleri zeytinyağında bol miktarda bulunan polifenolik bileşikler olup antikanser, antianjiyogenik ve antiinflamatuar özellikler gösteren güçlü antioksidanlardır. Zeytinyağı ağırlıklı beslenme ile birlikte meme kanseri başta olmak üzere gastrointestinal kanserler, üriner sistem kanserleri ve üst solunum yolu kanserleri gibi malignitelere yakalanma olasılığının azalmakta olduğu bazı çalışmalar ve metaanalizlerle desteklenmiştir. Zeytinyağı tüketiminin kanserin önlenmesi açısından faydalı etkiler gösterdiği görülmektedir. Çeşitli kanser türleri üzerine ilave prospektif kohort çalışmalarının yanı sıra büyük randomize çalışmalarla daha fazla desteklenmesi gerektiği görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Fernandez A.G., Adams M.R., Fernandez-Diez M.J. *Table Olives: Production and Processing*. Springer; New York, USA: 1997.
2. Gorzysnik-Debicka M., Przychodzen P., Cappello F., Kuban-Jankowska A., Marino Gammazza A., Knap N., Wozniak M., Gorska-Ponikowska M. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:686. doi: 10.3390/ijms19030686.
3. Kalogeropoulos N., Tsimidou M.Z. Antioxidants in Greek Virgin Olive Oils. *Antioxidants*. 2014;3:387–413. doi: 10.3390/antiox3020387.
4. Corona G., Spencer J.P.E., Dessì M.A. Extra virgin olive oil phenolics: Absorption, metabolism, and biological activities in the GI tract. *Toxicol. Ind. Health*. 2009;25:285–293. doi: 10.1177/0748233709102951.
5. World Health Organization. Available online: who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Accessed on May 15, 2020.
6. WCRF. World Cancer Research Fund International. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective Third Expert Report summary. Available online: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>. Accessed on May 20, 2020. doi: 10.1017/S002966510800712X
7. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease. *Lancet*. 2016;388(10053):1990–2015. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8
8. Trichopoulou A., Lagiou P., Kuper H., Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(9):869–73
9. Echeverría F., Ortiz M., Valenzuela R., Videla L.A. Hydroxytyrosol and Cytoprotection: A Projection for Clinical Interventions. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:930.
10. Omar S.H. Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects. *Sci. Pharm.* 2010;78:133–154. doi: 10.3797/scipharm.0912-18.
11. Tunca B., Tezcan G., Cecener G., Egeli U., Ak S., Malyer H., Tumen G., Bilir A. Olea europaea leaf extract alters microRNA expression in human glioblastoma cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012;138:1831–1844.
12. D'Amore S., Vacca M., Cariello M., Graziano G., D'Orazio A., Salvia R., Sasso R.C., Sabbà C., Palasciano G., Moschetta A. Genes and miRNA expression signatures in peripheral blood mononuclear cells in healthy subjects and patients with metabolic syndrome after acute intake of extra virgin olive oil. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1861:1671–1680.
13. Mateos R., Pereira-Caro G., Bacon J.R., Bongaerts R., Sarriá B., Bravo L., Kroon P.A. Anticancer activity of olive oil hydroxytyrosyl acetate in human adenocarcinoma Caco-2 cells. *J. Agric. Food Chem.* 2013;61:3264–3269.
14. Li S., Han Z., Ma Y., Song R., Pei T., Zheng T., Wang J., Xu D., Fang X., Jiang H., et al. Hydroxytyrosol inhibits cholangiocarcinoma tumor growth: An in vivo and in vitro study. *Oncol. Rep.* 2014;31:145–152.
15. Terzuoli E., Giachetti A., Ziche M., Donnini S. Hydroxytyrosol, a product from olive oil, reduces colon cancer growth by enhancing epidermal growth factor receptor degradation. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016;60:519–529.
16. Omar S.H. Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects. *Sci. Pharm.* 2010;78:133–154. doi: 10.3797/scipharm.0912-18.
17. Yan X., Qi M., Li P., Zhan Y., Shao H. Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell Biosci.* 2017;7:50. doi: 10.1186/s13578-017-0179-x.
18. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):E1063. doi: 10.3390/nu9101063
19. Markellos C., Ourailidou M.E., Gavriatopoulou M. Olive oil intake and cancer risk: A systematic review and meta-analysis 2022; 17(1): e0261649. doi:10.1371/journal.pone.0261649
20. Fung T.T., Hu F.B., McCullough M.L., Newby P.K., Willett W.C., Holmes M.D. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J. Nutr.* 2006;136:466–472. doi: 10.1093/jn/136.2.466.
21. Van den Brandt P.A., Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: Results of a cohort study and meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2017;140:2220–2231. doi: 10.1002/ijc.30654.

22. Menendez J.A., Martin A.V., Villalba R.G. Anti-HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil. 2008; 8: 377 doi: 10.1186/1471-2407-8-377
23. Borzi A.M., Biondi A., Basile F. Olive oil effects on colorectal cancer. *Nutrients*. 2019 Jan; 11(1): 32. doi:10.3390/nu11010032
24. Santangelo C., Vari R., Sczzocchio B., Di Benedetto R., Filesi C., Masella R. Polyphenols, intracellular signaling and inflammation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2007;43:394–405.
25. Bartolí R., Fernández-Bañares F., Navarro E., Castellà E., Mañé J., Alvarez M., Pastor C., Cabré E., Gassull M.A. Effect of olive oil on early and late events of colon carcinogenesis in rats: Modulation of arachidonic acid metabolism and local prostaglandin E(2) synthesis. *Gut*. 2000;46:191–199.
26. Konstandi M (2013) Psychophysiological stress: a significant parameter in drug pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 9:1317–1334.
27. Malliou F, Andreadou I, Gonzalez FJ, (2018) The olive constituent oleuropein, as a PPAR $\alpha$  agonist, markedly reduces serum triglycerides. *J Nutr Biochem* 59:17–28.
28. Malliou F, Andriopoulou C.E., Gonzalez F.J., Oleuropein-induced acceleration of cytochrome P450-catalyzed drug metabolism: central role for nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , September 2021, 49 (9) 833–843
29. Daskalopoulos EP, Lang MA, Marselos M, (2012a) D<sub>2</sub>-dopaminergic receptor-linked pathways: critical regulators of CYP3A, CYP2C, and CYP2D. *Mol Pharmacol* 82:668–678



## KAYNAKLAR

1. Basch, Ethan, et al. "Thyme (Thymus vulgaris L.), thymol." *Journal of herbal pharmacotherapy* 4.1 (2004): 49-67.
2. Satyal P, Murray BL, McFeeters RL, Setzer WN. Essential Oil Characterization of Thymus vulgaris from Various Geographical Locations. *Foods*. 2016 Oct 27;5(4):70. doi: 10.3390/foods5040070. PMID: 28231164; PMCID: PMC5302419.
3. Patil, Shashank M., et al. "A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological aspects of Thymus vulgaris Linn." *Heliyon* 7.5 (2021).
4. Sourgens H, Winterhoff H, Gumbinger HG, et al. Antihormonal effects of plant extracts. TSH-and prolactin-suppressing properties of Lithospermum officinale and other plants. *Planta Med* 1982;45(2):78-86.
5. Zava, David T., Charles M. Dollbaum, and Marilyn Blen. "Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 217.3 (1998): 369-378.
6. Gao S, Singh J. Mechanism of transdermal transport of 5-fluorouracil by terpenes: carvone, 1,8-cineole, and thymol. *Int J Pharmaceutics* 1997;154:67-77.
7. Anitha R., Persia A., & Lakshmi T. (2018). Evaluation of the cytochrome p450 inhibitory effect of thyme oleoresin from thymus vulgaris l.-an in vitro study. *Evaluation*, 11(9).
8. "Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma." *European Journal of Cancer* 47.9 (2011): 1287-1298.
9. Uptodate®, Lexicomp®,13/11/2023 14:00, [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)
10. Deb, Dipanwita Dutta et al. "Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60." *Chemico-biological interactions* vol. 193,1 (2011): 97-106. doi:10.1016/j.cbi.2011.05.009
11. Ayesh, Basim M., Abdalla A. Abed, and Doa'A. M. Faris. "In vitro inhibition of human leukemia THP-1 cells by Origanum syriacum L. and Thymus vulgaris L. extracts." *BMC research notes* 7.1 (2014): 1-6.
12. Butnariu, Monica et al. "The effects of thymoquinone on pancreatic cancer: Evidence from preclinical studies." *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 153 (2022): 113364. doi:10.1016/j.biopha.2022.113364
13. Catauro, Michelina, et al. "Chemical analysis and anti-proliferative activity of Campania Thymus Vulgaris essential oil." *Journal of essential oil research* 29.6 (2017): 461-470.
14. Vassiliou, E.; Awolaye, O.; Davis, A.; Mishra, S. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Properties of Thyme Oil and Its Main Constituents. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6936. <https://doi.org/10.3390/ijms24086936>
15. Qoorchi Moheb Seraj, Farid et al. "Thymol has anti-cancer effects in U-87 human malignant glioblastoma cells." *Molecular biology reports* vol. 49,10 (2022): 9623-9632. doi:10.1007/s11033-022-07867-3
16. Alanazi, Rahmah, et al. "Inhibition of TRPM7 with carvacrol suppresses glioblastoma functions in vivo." *European Journal of Neuroscience* 55.6 (2022): 1483-1491.
17. Ait M'Barek, L., et al. "Cytotoxic effect of essential oil of thyme (Thymus broussonettii) on the IGR-OV1 tumor cells resistant to chemotherapy." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 40 (2007): 1537-1544.
18. Dash, Khirabdhi Tanaya, et al. "Chemical Composition of Carvacrol Rich Leaf Essential Oil of Thymus vulgaris from India: Assessment of Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Potential." *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 24.5 (2021): 1134-1145.
19. =Li, Yi et al. "Thymol inhibits bladder cancer cell proliferation via inducing cell cycle arrest and apoptosis." *Bi-chemical and biophysical research communications* vol. 491,2 (2017): 530-536. doi:10.1016/j.bbrc.2017.04.009
20. Al-Menhali, Afnan, et al. "Thymus vulgaris (thyme) inhibits proliferation, adhesion, migration, and invasion of human colorectal cancer cells." *Journal of medicinal food* 18.1 (2015): 54-59.
21. Zeng, Qiongyao et al. "Thymol Isolated from Thymus vulgaris L. Inhibits Colorectal Cancer Cell Growth and Metastasis by Suppressing the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway." *Drug design, development and therapy* vol. 14 2535-2547. 1 Jul. 2020, doi:10.2147/DDDT.S254218
22. Baran, Munevver, et al. "Cell proliferation, apoptosis and inflammation response of Melissa officinalis and Thymus vulgaris in SW480 colon cancer cells." *South African Journal of Botany* 162 (2023): 282-295.
23. Zu, Y.; Yu, H.; Liang, L.; Fu, Y.; Efferth, T.; Liu, X.; Wu, N. Activities of Ten Essential Oils towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 Cancer Cells. *Molecules* **2010**, *15*, 3200-3210. <https://doi.org/10.3390/molecules15053200>
24. Tabatabaei, Seyed Mahdi, et al. "In vitro inhibition of MCF-7 human breast cancer cells by essential oils of Rosmarinus officinalis, Thymus vulgaris L., and Lavender x intermedia." *Archives of breast Cancer* (2018): 81-89.
25. Hajebi, Sasan, Abdolkarim Chehregani Rad, and Hossein Lariyazdi. "Study of cytotoxic effect of Essential oil of Tymus vulgaris L by MTT and Trypan blue assay on breast cancer cell line MCF-7." *Developmental Biology* 9.4 (2017): 1-12.
26. N. Adham, Aveen, et al. "Induction of apoptosis, autophagy and ferroptosis by Thymus vulgaris and Arctium lappa extract in leukemia and multiple myeloma cell lines." *Molecules* 25.21 (2020): 5016.
27. Abaza, Mohamed Salah I., et al. "Growth inhibitory and chemo-sensitization effects of naringenin, a natural flavanone purified from Thymus vulgaris, on human breast and colorectal cancer." *Cancer cell international* 15 (2015): 1-19.
28. Pujante-Galián, María Angeles et al. "p-Cymene Complexes of Ruthenium(II) as Antitumor Agents." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25,21 5063. 31 Oct. 2020, doi:10.3390/molecules25215063

29. Niksic, Haris, et al. "Cytotoxicity screening of Thymus vulgaris L. essential oil in brine shrimp nauplii and cancer cell lines." *Scientific Reports* 11.1 (2021): 13178.
30. Esmaeilbeig, Maryam, Seyed Amin Kouhpayeh, and Zahra Amirghofran. "An investigation of the growth inhibitory capacity of several medicinal plants from Iran on tumor cell lines." *Iranian journal of cancer prevention* 8.5 (2015).
31. Benedetti, Serena, et al. "New insights into the cytotoxic effects of Thymus vulgaris essential oil on the human triple-negative breast cancer cell line MDA-MB-231." *Toxicology in Vitro* 93 (2023): 105705.
32. Kubatka, Peter, et al. "Anticancer activities of Thymus vulgaris L. in experimental breast carcinoma in vivo and in vitro." *International journal of molecular sciences* 20.7 (2019): 1749.
33. Al-Shahrani, Mohammed Hamed, et al. "Evaluation of antifungal activity and cytotoxicity of Thymus vulgaris essential oil." *Pharmacognosy Communications* 7.1 (2017).
34. Ali, Abuzer. "Chemical composition,  $\alpha$ -glucosidase inhibitory and anticancer activity of essential oil of Thymus vulgaris leaves." *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 24.4 (2021): 695-703.
35. Al-seragy, Ibrahim MH, Kiran R. Kharat, and Arvind S. Dhabe. "Cell cycle arrest and induction of apoptosis in human breast cancer cells (T-47D) by Annona squamosa L. and Thymus vulgaris L. ethanolic extract." *Journal of Biologically Active Products from Nature* 9.1 (2019): 47-56.
36. Ghazzafi, Safiyeh, and Ahmad Hamta. "The study of Thymus vulgaris Cytotoxicity effects on breast cancer cell's line." *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 21.1 (2014): 122-130.
37. Bitgen, Nazmiye, et al. "Cytotoxicity screening of Thymus vulgaris L. in breast cancer: in vitro study." *Toxicology Research* 12.4 (2023): 584-590.
38. Celikok, Yasin, et al. "The cytotoxic and apoptotic effects of Thymus vulgaris extracts on human breast cancer cell lines." *Istanbul Journal of Pharmacy* 53.2 (2023): 186-192.
39. Hemmati, Saba, et al. "Green synthesis and chemical characterization of Thymus vulgaris leaf aqueous extract conjugated gold nanoparticles for the treatment of acute myeloid leukemia in comparison to doxorubicin in a leukemic mouse model." *Applied Organometallic Chemistry* 34.2 (2020): e5267.
40. Ali Thamer, Neran, Ban H. Adil, and A. S. Obaid. "Gold nanoparticles synthesis using environmentally friendly approach for inhibition human breast cancer." *International Journal of Nanoscience* 19.05 (2020): 1950040.
41. Heidari, Zahra, et al. "Anti-cancer and anti-oxidant properties of ethanolic leaf extract of Thymus vulgaris and its bio-functionalized silver nanoparticles." *3 Biotech* 8 (2018): 1-14.
42. Güneş Çimen C., et al. "Enhancement of PCL/PLA electrospun nanocomposite fibers comprising silver nanoparticles encapsulated with Thymus Vulgaris L. molecules for antibacterial and anticancer activities." *ACS Biomaterials Science & Engineering* 8.9 (2022): 3717-3732.
43. Doghish, Ahmed S., et al. "Thymus Vulgaris Oil Nanoemulsion: Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Anticancer Activities." *Molecules* 28.19 (2023): 6910.
44. Abed, Reema M. "Cytotoxic, cytogenetics and immunomodulatory effects of thymol from Thymus vulgaris on cancer and normal cell lines in vitro and in vivo." *Al-Mustansiriyah J Sci* 22.4 (2011): 41-53.
45. Abdelli, Wafae, et al. "Chemical composition, antimicrobial and cytotoxic activity of essential oils of Algerian Thymus vulgaris L." *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research* 76.6 (2019): 1051-1059.
46. Khalaf, Alsafa N., and Ibrahim J. Abed. "Evaluating the in vitro cytotoxicity of Thymus vulgaris essential oil on MCF-7 and HeLa cancer cell lines." *Iraqi Journal of Science* (2021): 2862-2871.
47. Sertel, Serkan, et al. "Cytotoxicity of Thymus vulgaris essential oil towards human oral cavity squamous cell carcinoma." *Anticancer research* 31.1 (2011): 81-87.
48. Berdowska, Izabela, et al. "Cytotoxic impact of phenolics from Lamiaceae species on human breast cancer cells." *Food chemistry* 141.2 (2013): 1313-1321.
49. Amirghofran, Z., and M. H. Karimi. "Cytotoxic activity of Thymus vulgaris, Achillea millefolium and Thuja orientalis on different growing cell lines." *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI)* 15.3 (2001): 149-154.
50. Keramati, Keivan, et al. "Effect of Thymus Vulgaris hydro-alcoholic extraction on DMBA induced prostate cancer in Wistar rat." *Research in Medicine* 35.3 (2011): 135-140.
51. Saleem, Ayesha, et al. "HPLC, FTIR and GC-MS Analyses of Thymus vulgaris Phytochemicals Executing in vitro and in vivo Biological Activities and Effects on COX-1, COX-2 and Gastric Cancer Genes Computationally." *Molecules* 27.23 (2022): 8512.
52. Nikolić, Miloš, et al. "Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of Thymus serpyllum L., Thymus algeriensis Boiss. and Reut and Thymus vulgaris L. essential oils." *Industrial Crops and Products* 52 (2014): 183-190.
53. Doosti, Mohammad-Hossein, Kazem Ahmadi, and Mahdi Fasihi-Ramandi. "The effect of ethanolic extract of Thymus kotschyanus on cancer cell growth in vitro and depression-like behavior in the mouse." *Journal of traditional and complementary medicine* 8.1 (2018): 89-94.
54. Oliviero, Marinelli, et al. "Evaluations of thyme extract effects in human normal bronchial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line." *Chemico-biological interactions* 256 (2016): 125-133.
55. Soomro, Samreen, et al. "Immunomodulating, anti-bacterial and anti-cancer potential of Za'atar (Thymus vulgaris) and its combination with essential oil (Olive and Balsam Oil)." *Int J Pharm Sci* 10.8 (2019): 3721-3726.
56. Bahri, Sana, et al. "Thymus vulgaris inhibit lung fibrosis progression and oxidative stress induced by bleomycin in wistar rats." *Nutrition and Cancer* 74.4 (2022): 1420-1430.





Faz-3, randomize, tek merkezli, bir çalışmada illeri evre, tedavi naif 220 pankreas kanseri hastası dahil edilmiş. Kemoterapi kabul etmeyen veya kemoterapiye uygun olmayan 110 hastaya haftada 3 defa subkutan mistletoe ekstraktı(iscador®) diğer 110 hasta ise kontrol grubuna alınmış. Tedavi grubunda ortanca genel sağkalım 4,8 ay iken kontrol grubunda 2,7 ay olarak görülmüş ( $p<0.001$ ). Mistletoe tedavisi pankreas kanserli hastalarda genel sağkalımı artırdığı ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmüş (34). Randomize , kontrolü başka bir çalışmada 70 gastrointestinal kanserli(kolorektal, mide, özefagus, pankreas) hasta iki gruba ayrılmış. Tedavi grubunda 40 hastaya preoperatif ve postoperatif mistletoe ekstraktı(isorel®) verilmiş ve preoperatif ve postoperatif immün sistemi değerlendirmek için kan örnekleri alınmış. Tedavi grubunda mistletoe ekstraktı (isorel®) bağlı NK hücreleri,T ve B lenfositlerde artış saptanmış. Preoperatif isorel kullanımı gastrointestinal malignitesi olan hastalarda immün sistemi geliştirdiği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmüş (35). Rektum kanseri nedeniyle kemoradyoterapi (KRT) alan 52 hastalık kohorta tedaviye mistletoe ekstraktı(Abnoba Viscum Q®) eklemenin faydası retrospektif olarak incelenmiş. Çalışmada 15 hasta KRT alırken eş zamanlı haftada 3 defa mistletoe ekstraktı almıştı. Tedavi grubunda kontrol grubuna göre hastaların patolojik tam yanıtları anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüş ( $p:0.044$ )(36)

Serviks kanserinde mistletoe ekstraktı (iscador®) etkinliği randomize, non-randomize, metastatik ve non-metastatik hasta gruplarının olduğu çalışmada değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda, geleneksel tedaviye iscador eklemenin sağkalıma etkisinin olabileceği ve psikosomatik durum üzerine olumlu etkisinin olduğu görülmüş (37). Benzer dizaynli çalışmalarda uterin kanserli ve over kanserli hastalarda da iscador vermenin psikosomatik durum üzerine olumlu etkisi görülmüş (38, 39).

## SONUÇ

Mistletoe ekstraktının bazı ülkelerde standart hazır formları mevcuttur. geleneksel halk tıbbında hipertansiyon, diyabet, nörolojik hastalık ve malign hastalıklarında kullanılmış. Onkolojide meme, gastrointestinal kanserlerde, jinekolojik kanserlerde, akciğer kanseri, malign melanom, osteosarkom ve baş-boyun kanserlerinde randomize çalışmaları mevcuttur. Çalışmalarda, standart tedaviye eklenmesi durumunda kemoterapinin yan etkilerini azalttığı ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı görülmüş. Ancak uluslararası kanser tedavi kılavuzlarında standart önerilen bir tedavi değildir.

## KAYNAKLAR

1. Türe C, Böcük H, Aşan Z. Nutritional relationships between hemi-parasitic mistletoe and some of its deciduous hosts in different habitats. *Biologia*. 2010;65:859-67.
2. Zänker KS, Kaveri SV. Mistletoe: From mythology to evidence-based medicine: Karger Medical and Scientific Publishers; 2015.
3. Peadar PA. Mistletoe, The Genus Viscum Edited by Arndt Büssing (University Witten Herdecke, Germany). Harwood Academic Publishers, The Netherlands. 2000. xv+ 266 pp. 17× 24.5 cm. \$105.00. ISBN 90-5823-092-9. ACS Publications; 2001.
4. Szurpnicka A, Kowalczyk A, Szterk A. Biological activity of mistletoe: in vitro and in vivo studies and mechanisms of action. *Arch Pharm Res*. 2020;43:593-629.
5. Freudling M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:695-707.
6. Mishra R, Sharma S, Sharma RS, Singh S, Sardesai MM, Sharma S, et al. Viscum articulatum Burm. f. aqueous extract exerts antiproliferative effect and induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemia cells. *J Ethnopharmacol*. 2018;219:91-102.
7. Khan T, Ali S, Qayyum R, Hussain I, Wahid F, Shah AJ. Intestinal and vascular smooth muscle relaxant effect of Viscum album explains its medicinal use in hyperactive gut disorders and hypertension. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1-8.
8. Park J-H, Kim YN, Kim J-K, Park H-Y, Song B-S. Viscothionin purified from mistletoe (Viscum album var. coloratum Ohwi) induces insulin secretion from pancreatic beta cells. *J Ethnopharmacol*. 2019;234:172-9.
9. Jiang Y, Wang C, Li Y-Y, Wang X-C, An J-D, Wang Y-J, et al. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of

- hepatic stellate cell activation via TGF- $\beta$ /Smad interference. *J Ethnopharmacol.* 2014;158:230-8.
10. Jäger AK, Saaby L. Flavonoids and the CNS. *Molecules.* 2011;16(2):1471-85.
  11. Kim MJ, Park J-H, Kwon DY, Yang HJ, Kim DS, Kang S, et al. The supplementation of Korean mistletoe water extracts reduces hot flushes, dyslipidemia, hepatic steatosis, and muscle loss in ovariectomized rats. *Exp Biol Med.* 2015;240(4):477-87.
  12. Lee S-H, Kim I-B, Kim J-B, Park D-H, Min K-J. The effects of Korean mistletoe extract on endurance during exercise in mice. *Animal Cells and Systems.* 2014;18(1):34-40.
  13. Sakalli Çetin E, Tetiker H, İlhan Çelik Ö, Yılmaz N, Ciğerci İH. Methotrexate-induced nephrotoxicity in rats: protective effect of mistletoe (*Viscum album L.*) extract. *Complementary medicine research.* 2017;24(6):364-70.
  14. Kuonen R, Weissenstein U, Urech K, Kunz M, Hostanska K, Estko M, et al. Effects of lipophilic extract of *Viscum album L.* and oleanolic acid on migratory activity of NIH/3T3 fibroblasts and on HaCat keratinocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013.
  15. Hussain MA, Khan MQ, Hussain N, Habib T. Antibacterial and antifungal potential of leaves and twigs of *Viscum album L.* *Journal of Medicinal Plants Research.* 2011;5(23):5545-9.
  16. Schink M, Dehus O. Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):521.
  17. Doehmer J, Eisenbraun J. Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *Phytother Res.* 2012;26(1):11-7.
  18. Weissenstein U, Kunz M, Urech K, Baumgartner S. Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:6.
  19. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schahd F. Adverse Drug Reactions and Expected Effects to Therapy with Subcutaneous Mistletoe Extracts (*Viscum album L.*) in Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:724258.
  20. Grossarth-Maticcek R, Ziegler R. Prospective Controlled Cohort Studies on Long-Term Therapy of Breast Cancer Patients with a Mistletoe Preparation (Isca-dor®). *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine.* 2006;13(5):285-92.
  21. Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res.* 2004;24(1):303-9.
  22. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U. Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res.* 2006;26(2b):1519-29.
  23. Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, et al. Influence of postoperative complementary treatment with lectin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrolective cohort study. *Anticancer Res.* 2003;23(6d):5081-7.
  24. Pelzer F, Tröger W, Nat DR. Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *J Altern Complement Med.* 2018;24(9-10):954-61.
  25. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Mengs U. The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res.* 2004;24(2c):1293-302.
  26. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. [Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland]. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(8):456-66.
  27. Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, Mihailov A, Cipak A, Klinger R, et al. The influence of isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003;18(1):27-34.
  28. Grossarth-Maticcek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med.* 2001;7(3):57-66, 8-72, 4-6 passim.
  29. Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, Beuth J. Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Res.* 1996;16(6b):3799-802.
  30. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosy P, Scholz M, Neiss A, Strutz J, et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer.* 2001;37(1):23-31.
  31. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N. Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *Eur J Cancer.* 2013;49(5):1058-64.
  32. Kleeberg UR, Suciü S, Bröcker EB, Rüter DJ, Chartier C, Liénard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN- $\alpha$ 2b versus rIFN- $\gamma$  versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):390-402.

33. Longhi A, Reif M, Mariani E, Ferrari S. A Randomized Study on Postrelapse Disease-Free Survival with Adjuvant Mistletoe versus Oral Etoposide in Osteosarcoma Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:210198.
34. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Miličević M. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer.* 2013;49(18):3788-97.
35. Enesel MB, Acalovschi I, Grosu V, Sbarcea A, Rusu C, Dobre A, et al. Perioperative application of the *Viscum album* extract Isorel in digestive tract cancer patients. *Anticancer Res.* 2005;25(6c):4583-90.
36. Baek JH, Jeon Y, Han KW, Jung DH, Kim KO. Effect of mistletoe extract on tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):178.
37. Grossarth-Maticsek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed.* 2007;14(3):140-7.
38. Grossarth-Maticsek R, Ziegler R. Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Eur J Med Res.* 2008;13(3):107-20.
39. Grossarth-Maticsek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album* L.) extracts iscador. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(10):665-78.



$\mu\text{g}/\text{mL}$  konsantrasyonlarda DNA hasarına neden olmadığı ancak  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  konsantrasyonunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli bir genotoksik etkiye sahip olduğu görülmüş.

Yine son yıllarda keçiboynuzu ekstraktları ile sentezlenen çinko oksit nanopartiküllerinin (ZnO-NP'ler) farklı insan meme kanseri hücre dizileri üzerinde sitotoksitesini, apoptotik ve anti-anjiyogenik etkilerini ve ilgili genlerin ekspresyonunu değerlendiren çalışma yayınlanmıştır (34). Bu çalışmada hücrelerin ZnO-NP'lere maruz bırakılması, doza bağlı olarak hücre canlılığının kaybına neden olduğu görüldü. ZnO-NP'lerle tedavi edilen hücreler, floresan mikroskopunda ZnO-NP'lerin apoptozu tetiklediği gözlemlendi ve Bax geninde *upregulation*, Bcl-2'de *downregulation* ortaya çıktığı görüldü. Aynı zamanda ZnO-NP'ler VEGF gen ekspresyonunu arttırdığı izlendi. ZnO-NP'lerin antioksidan etkileri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek ve doz bağımlı olduğu gözlemlendi.

## KEÇİBOYNUZU VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Keçiboynuzu bitki ekstraktında zengin olarak bulunan gallik asitin karaciğerde CYP3 enzimini inhibe ettiğini gösteren yayınlar mevcuttur (35). Literatürde gallik asit ve keçiboynuzu bitkisinin diğer aktif bileşenlerinin diğer ilaçlar ve kemoteropatik ajanlarla etkileşimini net gösteren yayınlar olmasa da gallik asitin potansiyel CYP3 enzim inhibisyonu sebebiyle olası ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak keçiboynuzunun kabuk, bakla, meyve ve yaprak ekstraktlarının antiproliferatif maddeler içerdiğinin bilinmesi, fonksiyonel gıdaların ve kemopreventif ilaçların geliştirilmesinde pratik öneme sahip olabilir. Yapılan bir çok araştırmanın sonuçlarına istinaden keçiboynuzundan elde edilen ekstraktların besin takviyeleri ve farmasö-

tiklerin geliştirilmesinde potansiyel kullanımlara sahip olabileceğini göstermektedir. Keçiboynuzu bitkisi bileşenlerinin anti-oksidan, anti-prolifera-tif, anti-mikrobiyal, apoptoz indükleyici etkilerini gösteren bir çok çalışma mevcuttur ancak bu çalışmaların çoğu *in vitro* ortamda hücresel bazda yapılmıştır ve bu sebeple literatürdeki veriler kanser tedavisinde keçiboynuzu bitkisinin kullanımını için yetersizdir. Tıbbi Onkoloji alanında keçiboynuzunun kullanılabilmesi için daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak olan prospektif, randomize, faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Battle, Ignacio, and Joan Tous. Carob tree *Ceratonia siliqua* L. 1997.
2. Goulas V, Stylos E, Chatziathanasiadou M V, Mavroumoustakos T, Tzakos AG. Functional components of carob fruit: Linking the chemical and biological space. Vol. 17, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2016.
3. Kotrotsios N, Christaki E, Bonos E, Florou-Paneri P. Dietary carob pods on growth performance and meat quality of fattening pigs. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2012;25(6):880-5.
4. Faramarzi A, Aghazadeh F, Golestan Jahromi M, Bakhtiari M, Khazaei M. Does supplementation of sperm freezing/thawing media with *Ceratonia siliqua* improve detrimental effect of cryopreservation on sperm parameters and chromatin quality in normozoospermic specimens? *Cell Tissue Bank*. 2019.
5. ] Ferguson, L.R., 2005. Does a diet rich in dietary fibre really reduce the risk of colon cancer? *Digestive and Liver Disease* 37: 139-141.
6. Zunft, F.J.H., Lüder, W., Harde, B., Haber, B., Graubaum, H.J., Gruenwald, J., 2001. Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia. *Advances in Therapy* 18(5): 230-236.
7. Zunft, F.J.H., Lüder, W., Harde, B., Graubaum, J.H., Kobnick, C., Grünwald, J., 2003. Carob pulp preparation rich in insoluble fibre lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients. *European Journal of Nutrition* 42(5): 235-242.
8. Rahmoun, N. M., Ziane, H., & Boucherit-Otmani, Z. (2014). Antibacterial and antifungal screening of four medicinal plants. *Journal of Coastal Life Medicine*, 2(12), 975-979.
9. Aissani, N., Coroneo, V., Fattouch, S., & Caboni, P. (2012). Inhibitory effect of carob (*Ceratonia siliqua*) leaves methanolic extract on *Listeria monocytogenes*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(40), 9954-9958.
10. Meziani, S., Oomah, B. D., Zaidi, F., Simon-Levert, A., Bertrand, C., & Zaidi-Yahiaoui, R. (2015). Antibacterial activity of carob (*Ceratonia siliqua* L.) extracts against

- phytopathogenic bacteria *Pectobacterium atrosepticum*. *Microbial Pathogenesis*, 78, 95– 102.
11. Souli, A., Sebai, H., Chehimi, L., Rtibi, K., Tounsi, H., Baubaker, S., Sakly, M., El-Benna, J., Amri, M., 2013. Hepatoprotective effect of carob against acute ethanol-induced oxidative stress in rat. *Toxicology and Industrial Health* doi:10.1177/0748233713475506 .
  12. Ahmed, M.M., 2010. Biochemical studies on nephroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) growing in Egypt. *Nature and Science* 8(3): 41- 47.
  13. Roseiro, L. B., Duarte, L. C., Oliveira, D. L., Roque, R., Bernardo-Gil, M. G., Martins, A. I., Sepúlveda, C., Almeida, J., Meireles, M., Gírio, F. M., & Rauter, A. P. (2013). Supercritical, ultrasound and conventional extracts from carob (*Ceratonia siliqua* L.) biomass: Effect on the phenolic profile and antiproliferative activity. *Industrial Crops and Products*, 47, 132– 138.
  14. Dhaouadi, K., Belkhir, M., Akinochi, I., Raboudi, F., Pamies, D., Barrajon, E., Estevan, C., & Fattouch, S. (2014). Sucrose supplementation during traditional carob syrup processing affected its chemical characteristics and biological activities. *LWT-Food Science and Technology*, 57(1), 1– 8.
  15. Abu Hafsa, S. H., Ibrahim, S. A., & Hassan, A. A. (2017). Carob pods (*Ceratonia siliqua* L.) improve growth performance, antioxidant status and caecal characteristics in growing rabbits. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(6), 1307– 1315.
  16. Kim, J.I., Kim, J.C., Kang, M.J., Lee, M.S., Kim, J.J., Cha, I.J., 2005. Effects of Pinitol isolated from soybeans on glycemic control and cardiovascular risk factors in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition* 59: 456-458.
  17. Gruendel, S., Otto, B., Garcia, A. L., Wagner, K., Mueller, C., Weickert, M. O., Heldwein, W., & Koebnick, C. (2007). Carob pulp preparation 3652 [IKRAMetal.rich in insoluble dietary fibre and polyphenols increases plasma glucose and serum insulin responses in combination with a glucose load in humans. *British Journal of Nutrition*, 98(1), 101– 105.
  18. Sassi A, Bouhlel I, Mustapha N, et al. Assessment in vitro of the genotoxicity, antigenotoxicity and antioxidant of *Ceratonia siliqua* L. extracts in murine leukaemia cells L1210 by comet assay. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 77: 117- 24.
  19. Sarmiento-Salinas, F.L.; Delgado-Magallón, A.; Montes-Alvarado, J.B.; Ramírez-Ramírez, D.; Flores-Alonso, J.C.; Cortés-Hernández, P.; Reyes-Leyva, J.; Herrera-Camacho, I.; Anaya-Ruiz, M.; Pelayo, R.; et al. Breast Cancer Subtypes Present a Differential Production of Reactive Oxygen Species (ROS) and Susceptibility to Antioxidant Treatment. *Front. Oncol.* 2019, 9, 480.
  20. Hecht, F.; Pessoa, C.F.; Gentile, L.B.; Rosenthal, D.; Carvalho, D.P.; Fortunato, R.S. The Role of Oxidative Stress on Breast Cancer Development and Therapy. *Tumor Biol.* 2016, 37, 4281–4291. .
  21. Lin, Tien-Huang, et al. 'D-pinitol inhibits prostate cancer metastasis through inhibition of  $\alpha V\beta 3$  integrin by modulating FAK, c-Src and NF- $\kappa B$  pathways.' *International journal of molecular sciences* 14.5 (2013): 9790-9802.
  22. Custódio, Luísa, et al. 'Antioxidant activity and in vitro inhibition of tumor cell growth by leaf extracts from the carob tree (*Ceratonia siliqua*).' *Pharmaceutical biology* 47.8 (2009): 721-728.
  23. Klenow, S., et al. 'Carob fibre compounds modulate parameters of cell growth differently in human HT29 colon adenocarcinoma cells than in LT97 colon adenoma cells.' *Food and Chemical Toxicology* 46.4 (2008): 1389-1397.
  24. Khazaei AH, Faramarzi A, Khazaei M. Therapeutic and functional application of ceratonia siliqua: tradition remedies and new research finding. *Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences* 2022;17(3):18-25. doi.org/10.22100/jkh.v17i3.2862.
  25. Gurel, Furkan, Husamettin Ekici, and Begum Yurdakok Dikmen. 'Cytotoxic and antitumoral effect of *Ceratonia siliquaracta* L.(carob) extract.' *Journal of Applied Biological Sciences* 15.2 (2021): 225-234.
  26. Corsi, Lorenzo, et al. 'Antiproliferative effects of *Ceratonia siliqua* L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line.' *Fitoterapia* 73.7-8 (2002): 674-684.
  27. Gregoriou, Gregoria, et al. 'Anti-cancer activity and phenolic content of extracts derived from Cypriot carob (*Ceratonia siliqua* L.) pods using different solvents.' *Molecules* 26.16 (2021): 5017.
  28. Custódio, Luísa, et al. 'In vitro cytotoxic effects and apoptosis induction by a methanol leaf extract of carob tree (*Ceratonia siliqua* L.)'. *Journal of Medicinal Plant Research* 5.10 (2011): 1987-1996.
  29. Custódio, Luísa, et al. 'Phytochemical profile, antioxidant and cytotoxic activities of the carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) germ flour extracts.' *Plant foods for human nutrition* 66 (2011): 78-84.
  30. Ohno, Yasushi, et al. 'Induction of apoptosis by gallic acid in lung cancer cells.' *Anti-cancer drugs* 10.9 (1999): 845-852.
  31. Chiu, Chun-Tang, et al. 'Hibiscus sabdariffa leaf polyphenolic extract induces human melanoma cell death, apoptosis, and autophagy.' *Journal of food science* 80.3 (2015): H649-H658.
  32. Satoh, Motohiko, et al. 'EGCG induces human mesothelioma cell death by inducing reactive oxygen species and autophagy.' *Cancer cell international* 13.1 (2013): 1-8.
  33. Elbouzidi, Amine, et al. 'Exploring the Multi-Faceted Potential of Carob (*Ceratonia siliqua* var. *Rahma*) Leaves from Morocco: A Comprehensive Analysis of Polyphenols Profile, Antimicrobial Activity, Cytotoxicity against Breast Cancer Cell Lines, and Genotoxicity.' *Pharmaceuticals* 16.6 (2023): 840.
  34. Pouresmaeil, Vahid, et al. 'The anti-breast cancer effects of green-synthesized zinc oxide nanoparticles using carob extracts.' *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 21.3 (2021): 316-326.
  35. Stupans, Ieva, et al. 'Inhibition of CYP3A-mediated oxidation in human hepatic microsomes by the dietary derived complex phenol, gallic acid.' *Journal of pharmacy and pharmacology* 54.2 (2002): 269-275.



mi, bazı insanlarda sindirim sorunlarına neden olabilir. Hurmalar enerji yoğun olduğu için aşırı tüketildiğinde kilo kontrolü konusunda dikkatli olunmalıdır.

## HURMANIN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Hurma, bazı ilaçlarla etkileşime girebilir. Özellikle antidiyabetik ilaçlarla etkileşime girebileceği için diyabetik hastalarda dikkat edilmelidir. Hurmalar, potasyum bakımından zengindir. Potasyum dengesini etkileyen ilaçlar kullanılıyorsa, aşırı miktarda hurma tüketimi potasyum düzeylerini etkileyebilir. Yine yüksek potasyum içeriği nedeniyle, antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında potansiyel bir etkileşim olabilir. Hurmalar, bazı kişilerde mide asidini artırabilir, bu nedenle mide proton pompa inhibitörü ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

## SONUÇ

Sonuç olarak hurmanın içeriğindeki zengin besin öğeleri, antioksidanlar, fenolik bileşenler ve diğer biyoaktif maddeler sayesinde kanserle mücadelede potansiyel bir yardımcı olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Hurmanın antioksidan özellikleri, oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunabilir ve kanserle ilişkili hücre hasarı önleyebilir. Ayrıca, hurmanın anti-anjiyojenik aktivitesi ve çeşitli kanser türlerinde gösterdiği antikanser etkiler, bu meyvenin kanser tedavisi ve önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun küçük çapta invitro çalışmalar ve prelinik hayvan deneylerinden ibaret olması daha fazla araştırma gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ek olarak ilaç olarak kullanılması için faz 3 klinik çalışmalarla potansiyel faydalarının kanıtlanması gerekmektedir. Bununla birlikte gıda olarak kullanılması potansiyel faydaları nedeniyle teşvik edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Aslan S, Şanlıer N, Hurmanın (Phoenix dactylifera) Bileşimi ve Antioksidan Özellikleri, *Bes Diy Derg* 2018;46(2):176-182 DOI: 10.33076/2018.BDD
2. Baliga S, Baliga V, Kandathil S. A Review of the Chemistry and Pharmacology of The Date Fruits (Phoenix Dactylifera L.). *Food Res Int* 2011;44:1812-1822.
3. El-Sohaimy SA, Hafez EE. Biochemical and nutritional characterization of date palm fruits (Phoenix Dactylifera L.). *J Appl Sci Res* 2010;6:1060-1067.
4. Al-Shahib W, Marshall RJ. The fruit of the date palm: its possible use as the best food for the future? *Int J Food Sci Nutr*. 2003 Jul;54(4):247-259. doi: 10.1080/09637480120091982. PMID: 12850886.
5. Arem AE, Guido F, Behija SE, et al. Chemical and aroma volatile compositions of date palm (Phoenix dactylifera L.) fruits at three maturation stages. *Food Chem* 2011;127:1744-1754.
6. Ahmed IA, Ahmed WK. Chemical composition of date varieties as influenced by the stage of ripening. *Food Chem* 1995;54:305-309.
7. Aslam J, Khan SH, Khan SA. Quantification of water soluble vitamins in six date palm (Phoenix dactylifera L.) cultivar's fruits growing in Dubai, United Arab Emirates, through high performance liquid chromatography. *J Saudi Chem Soc* 2011;17:9-16.
8. Guendez R, Kallithraka S, Makris DP, et al. An analytical survey of the polyphenols of seeds of varieties of grape (*Vitis vinifera*) cultivated in Greece: implications for exploitation as a source of value-added phytochemicals. *Phytochem Anal*. 2005 Jan-Feb;16(1):17-23. doi: 10.1002/pca.804. PMID: 15688951.
9. Afiq A, Abdul-Rahman R, Che-Man Y, et al. Date seed and date seed oil. *Int Food Res J* 2013;20(5):2035-2043.
10. Akbari M, Razavizadeh R, Mohebbi GH, et al. Oil characteristics and fatty acid profile of seeds from three varieties of date palm (Phoenix dactylifera) cultivars in Bushehr-Iran. *Afr J Biotechnol* 2012;11(57):12088. DOI:10.5897/AJB12.1084
11. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, et al. Screening of foods containing proanthocyanidins and their structural characterization using LC-MS/MS and thiolytic degradation. *J Agric Food Chem*. 2003 Dec 3;51(25):7513-7521. doi: 10.1021/jf034815d. PMID: 14640607.
12. Mansouri A, Embarek G, Kokkalou E, et al. Phenolic profile and antioxidant activity of the algerian ripe date palm fruit (Phoenix Dactylifera). *Food Chem* 2005;89(3):411-420. doi:10.1016/j.foodchem.2004.02.051
13. Tapas AR, Sakarkar, AM, Kakde, RB. Flavonoids as nutraceuticals: A review. *Trop J Pharm Res* 2008;7:1089-1099. DOI:10.4314/tjpr.v7i3.14693
14. Shivashankara KS, Isobe S, Al-Haq MI, et al. Fruit antioxidant activity, ascorbic acid, total phenol, quercetin, and carotene of Irwin mango fruits stored at low temperature after high electric field pretreatment. *J Agric Food Chem*. 2004 Mar 10;52(5):1281-1286. doi: 10.1021/jf030243l. PMID: 14995134.



15. Castenmiller JJ, West CE. Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Annu Rev Nutr.* 1998;18:19-38. doi: 10.1146/annurev.nutr.18.1.19. PMID: 9706217.
16. Taleb H, Maddocks SE, Morris RK, et al. Chemical characterisation and the anti-inflammatory, anti-angiogenic and antibacterial properties of date fruit (Phoenix dactylifera L.). *J Ethnopharmacol.* 2016 Dec 24;194:457-468. doi: 10.1016/j.jep.2016.10.032. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27729284.
17. Peterson J, Dwyer J. (1998) Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nutr Res.* 1998;18(12):1995–2018. DOI:10.1016/S0271-5317(98)00169-9
18. Taleb H, Morris RK, Withycombe CE, et al. Date syrup-derived polyphenols attenuate angiogenic responses and exhibits anti-inflammatory activity mediated by vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 expression in endothelial cells. *Nutr Res.* 2016 Jul;36(7):636-647. doi: 10.1016/j.nutres.2016.02.010. Epub 2016 Feb 22. PMID: 27333954.
19. Puri A, Sahai R, Singh KL, et al. Immunostimulant activity of dry fruits and plant materials used in indian traditional medical system for mothers after child birth and invalids. *J Ethnopharmacol.* 2000 Jul;71(1-2):89-92. doi: 10.1016/s0378-8741(99)00181-6. PMID: 10904150.
20. Rock, W, Rosenblat, M, Borochoy-Neori, H et al. Effects of date (Phoenix dactylifera L., Medjool or Hallawi variety) consumption by healthy subjects on serum glucose and lipid levels and on serum oxidative status: A pilot study. *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 8010–8017. [CrossRef] [PubMed]
21. Dammak I, Boudaya S, Abdallah, FB, et al. Date seed oil inhibits hydrogen peroxide-induced oxidative stress in normal human epidermal melanocytes. *Connect. Tissue Res.* 2009, 50, 330–335. [CrossRef] [PubMed]
22. Ines, D, Sonia B, Fatma BA, et al. Date seed oil inhibits hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human epidermal keratinocytes. *Int. J. Dermatol.* 2010, 49, 262–268. [CrossRef] [PubMed]
23. Vayalil PK, Antioxidant and antimutagenic properties of aqueous extract of date fruit (Phoenix dactylifera L. Arecaceae). *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 610–617. [CrossRef] [PubMed]
24. Ishurd O, Kennedy JF. The anti-cancer activity of polysaccharide prepared from Libyan dates (Phoenix dactylifera L.). *Carbohydr. Polym.* 2005, 59, 531–535. [CrossRef]
25. Diab KA, Aboul-Ela EI. In vivo comparative studies on antigenotoxicity of date palm (Phoenix dactylifera L.) pits extract against DNA damage induced by N-nitroso-N-methylurea in mice. *Toxicol. Int.* 2012, 19, 279–286. [CrossRef] [PubMed]
26. Saafi EB, Louedi M, Elfeki A, et al. Protective effect of date palm fruit extract (Phoenix dactylifera L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2011, 63, 433–441. [CrossRef] [PubMed]
27. Yasin BR, El-Fawal HA, Mousa SA. Date (Phoenix dactylifera) Polyphenolics and Other Bioactive Compounds: A Traditional Islamic Remedy's Potential in Prevention of Cell Damage, Cancer Therapeutics and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec 17;16(12):30075-30090. doi: 10.3390/ijms161226210. PMID: 26694370; PMCID: PMC4691153.
28. Oves M, Aslam M, Rauf MA, et al. Antimicrobial and anticancer activities of silver nanoparticles synthesized from the root hair extract of Phoenix dactylifera. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2018 Aug 1;89:429-443. doi: 10.1016/j.msec.2018.03.035. Epub 2018 Apr 4. Erratum in: *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021 Feb;119:111499. PMID: 29752116.
29. Banu H, Renuka N, Faheem SM, et al. Gold and Silver Nanoparticles Biomimetically Synthesized Using Date Palm Pollen Extract-Induce Apoptosis and Regulate p53 and Bcl-2 Expression in Human Breast Adenocarcinoma Cells. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Nov;186(1):122-134. doi: 10.1007/s12011-018-1287-0. Epub 2018 Mar 18. PMID: 29552710.
30. Khan F, Ahmed F, Pushparaj PN, et al. Ajwa Date (Phoenix dactylifera L.) Extract Inhibits Human Breast Adenocarcinoma (MCF7) Cells In Vitro by Inducing Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *PLoS One.* 2016 Jul 21;11(7):e0158963. doi: 10.1371/journal.pone.0158963. PMID: 27441372; PMCID: PMC4956039.
31. Khan MA, Siddiqui S, Ahmad I, et al. Phytochemicals from Ajwa dates pulp extract induce apoptosis in human triple-negative breast cancer by inhibiting AKT/mTOR pathway and modulating Bcl-2 family proteins. *Sci Rep.* 2021 May 14;11(1):10322. doi: 10.1038/s41598-021-89420-z. PMID: 33990623; PMCID: PMC8121835.
32. Godugu K, El-Far AH, Al Jaouni S, et al. Nanoformulated Ajwa (Phoenix Dactylifera) Bioactive Compounds Improve the Safety of Doxorubicin without Compromising its Anticancer Efficacy in Breast Cancer. *Molecules.* 2020 Jun 3;25(11):2597. doi: 10.3390/molecules25112597. Erratum in: *Molecules.* 2022 Dec 09;27(24): PMID: 32503143; PMCID: PMC7321378.
33. Zein N, Elewa YHA, Alruwaili MK, et al. Barhi date (Phoenix dactylifera) extract ameliorates hepatocellular carcinoma in male rats. *Biomed Pharmacother.* 2022 Dec;156:113976. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113976. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36411668.
34. Siddiqui S, Ahmad R, Khan MA, et al. Cytostatic and Anti-tumor Potential of Ajwa Date Pulp against Human Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells. *Sci Rep.* 2019 Jan 21;9(1):245. doi: 10.1038/s41598-018-36475-0. PMID: 30664656; PMCID: PMC6341075.
35. Khan F, Khan TJ, Kalamegam G, et al. Anti-cancer effects of Ajwa dates (Phoenix dactylifera L.) in diethylnitrosamine induced hepatocellular carcinoma in Wistar rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Aug 22;17(1):418. doi: 10.1186/s12906-017-1926-6. PMID: 28830415; PMCID: PMC5567468.
36. Raish M, Kalam MA, Ahmad A, et al. Eudragit-Coated Sporopollenin Exine Microcapsules (SEMC) of *Phoenix dactylifera* L. of 5-Fluorouracil for Colon-Specific Drug

- Delivery. *Pharmaceutics*. 2021 Nov 12;13(11):1921. doi: 10.3390/pharmaceutics13111921. PMID: 34834336; PMCID: PMC8621040.
37. Eid N, Osmanova H, Natchez C, et al. Impact of palm date consumption on microbiota growth and large intestinal health: a randomised, controlled, cross-over, human intervention study. *Br J Nutr*. 2015 Oct 28;114(8):1226-1236. doi: 10.1017/S0007114515002780. PMID: 26428278.
  38. Eid N, Enani S, Walton G, et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci*. 2014 Oct 8;3:e46. doi: 10.1017/jns.2014.16. PMID: 26101614; PMCID: PMC4473134.
  39. Al Alawi R, Alhamdani MSS, Hoheisel JD et al. Antifibrotic and tumor microenvironment modulating effect of date palm fruit (*Phoenix dactylifera* L.) extracts in pancreatic cancer. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jan;121:109522. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109522. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31675539.
  40. Ghazzawy HS, Gouda MM, Awad NS, et al. Potential bioactivity of *Phoenix dactylifera* fruits, leaves, and seeds against prostate and pancreatic cancer cells. *Front Nutr*. 2022 Oct 28;9:998929. doi: 10.3389/fnut.2022.998929. PMID: 36386915; PMCID: PMC9650284.
  41. Mirza MB, Elkady AI, Al-Attar AM, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by ethyl acetate fraction of *Phoenix dactylifera* L. (Ajwa dates) in prostate cancer cells. *J Ethnopharmacol*. 2018 May 23;218:35-44. doi: 10.1016/j.jep.2018.02.030. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29476962.
  42. Chakroun M, Khemakhem B, Mabrouk HB, et al. Evaluation of anti-diabetic and anti-tumoral activities of bioactive compounds from *Phoenix dactylifera* L's leaf: in vitro and in vivo approach. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:415-422. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.062>



## Bölüm 28

# İNCİR (FICUS CARICA)

Erkam KOCAASLAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser, anormal çok hücreli genişleme ile tanımlanan bir hastalıktır ve dünya genelinde insanlarda en yüksek ölüm oranlarından birine sahiptir (1). Ancak, kanseri etkili bir şekilde tedavi etmek için kullanılan tekniklerin tam anlamıyla anlaşılması hala bilinmemektedir. Önemli tıbbi ve teknolojik ilerlemelere rağmen, geleneksel kanser hedefli ilaçların kabul edilemez toksisite ve direnç gelişimi gibi hala önemli sınırlamaları bulunmaktadır (2).

Taze sebze ve meyvelerin tüketiminin azalması, kanser riskinde artışla orantılıdır (3). Bitkilerin antitümör aktivitelere sahip olduğu ve bu bağlamda kemoterapinin etkinliğinde rol oynadığı bulunmuştur (4). Kanser tedavisindeki en önemli hedeflerden biri, sağlıklı hücrelere zarar vermeden tümör hücrelerini seçici bir şekilde hedefleyen ve kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara karşı direncini azaltan yeni terapötik stratejiler geliştirmektir.

Ficus, terapötik özelliklere sahip olduğu bilinen birçok şifalı bitki arasında önemli bir cinstir.

*Ficus carica*, en çok bilinen *Ficus* türüdür (5). Sub-Himalaya bölgesi ve Orta Hindistan'a özgüdür, ancak dünya genelinde geniş bir şekilde yetiştirilmektedir. *F. carica*, genellikle incir olarak bilinen meyveleri için besin değerleri nedeniyle yaygın olarak yetiştirilen ılıman bir türdür (6). Yapraklar, kabuk, meyveler ve meyve özütü (lateks) gibi bitkinin farklı bölümleri çeşitli tıbbi uygulamalara sahiptir. Örneğin, *F. carica* meyvesi burun kanamaları ve cüzzam için kullanılmakta aynı zamanda afrodizyak, ateş düşürücü, sakinleştirici ve laksatif olarak kullanılmaktadır. Lateks; idrar söktürücü, balgam söktürücü, anemi ve anti helmintik olarak kullanılabilirken kökleri ise; mantar enfeksiyonu ve lökoderma tedavisinde kullanılabilir. Yaprakları da anti helmintik, antidiyabetik ve kontakt dermatiti için kullanılabilir (7-9).

### Ficus Carica'nın Farklı Kanser Türleri Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalarda, *F. carica* meyve lateksinin in vitro antikanser etkileri araştırılmıştır. Bulgulara göre, meyve lateksi U251 hücrelerinde toksik

<sup>1</sup> Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, erkamkocaaslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8994-2904

şik içeriği sayesinde cisplatinin etkilerini testis, karaciğer ve kemik iliğinde hafiflettiği bulunmuştur. Ayrıca, *Ficus carica*'nın kemo-fotodinamik tedaviyle rabdomyosarkoma hücrelerinde sinerjistik etkiler gösterdiği ve kanser tedavisinde kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada ise, 5-Fluorouracil (5-FU) nedeniyle oluşan kardiyak ve renal hasara karşı incir ekstresi ve sızma zeytinyağının sinerjistik etkilerinin incelendiği ve 5-FU'nun olumsuz etkilerine karşı koruyucu özellik gösterdikleri belirlenmiştir. *Ficus carica*, birçok biyoaktif bileşeni içeren umut vaat eden bir adaydır ve kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılarak bunların yıkıcı etkilerini hafifletmede kullanılabilir.

*F. carica* özütlerinin kanserle savaşma özellikleri, NF- $\kappa$ B/IL-6/STAT3, IKK/NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt/mTOR, ERK, Bcl-2, VEGF, CREB, Ki67 ve IL'ler gibi çeşitli sinyal yollarının modülasyonuna bağlanmıştır. *F. carica*'nın potansiyel sınırlamaları, yenilikçi stratejilerinin geliştirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, *F. carica*'nın kanser önleme ve müdahalede tam kapasitesine ulaşmak için, azalan kanser hücre çoğalmasına neden olan sinyal yollarını ve moleküler hedefleri belirlemek için daha derinlemesine mekanistik araştırmalara ihtiyaç vardır. *F. carica*'nın yeni bir terapötik ajan olarak geliştirilmesindeki en büyük zorluk, çoğu *F. carica* antitümör kanıtının kanserle ilgili *in vitro* modellere dayanması ve sınırlı sayıda *in vivo* ve randomize klinik çalışma sonuçlarına dayanmasıdır. Ayrıca, *F. carica*'dan izole edilen çok az sayıda saf bileşen, antikanser özellikleri açısından test edilmiştir. Çoğu durumda, yalnızca ham özütler ya *in vitro* ya da *in vivo* olarak test edilmiştir. Bu nedenle, bitkinin belirli bölümlerinden, örneğin yapraklar veya çiçeklerden izole edilen saf bileşenlere odaklanan kapsamlı araştırmaların yanı sıra yeni formülasyonlar üzerine yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*. 2008;134(5):703-7.
2. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox R, et al. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1983;19(2):203-8.
3. Huang X, Zhang Q, Kang X, Song Y, Zhao W. Factors associated with cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy in an urban setting: a cross-sectional study. *BMC cancer*. 2010;10(1):1-7.
4. Ferguson PJ, Kurowska E, Freeman DJ, Chambers AF, Koropatnick DJ. A flavonoid fraction from cranberry extract inhibits proliferation of human tumor cell lines. *The Journal of nutrition*. 2004;134(6):1529-35.
5. Chawla A, Kaur R, Sharma AK. *Ficus carica* Linn.: A review on its pharmacognostic, phytochemical and pharmacological aspects. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. 2012;1(4):215-32.
6. Herre EA, Jandér KC, Machado CA. Evolutionary ecology of figs and their associates: recent progress and outstanding puzzles. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. 2008;39:439-58.
7. Khare CP. *Indian medicinal plants: an illustrated dictionary*: Springer Science & Business Media; 2008.
8. Idolo M, Motti R, Mazzoleni S. Ethnobotanical and phytomedicinal knowledge in a long-history protected area, the Abruzzo, Lazio and Molise National Park (Italian Apennines). *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;127(2):379-95.
9. Solomon A, Golubowicz S, Yablowicz Z, Grossman S, Bergman M, Gottlieb HE, et al. Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(20):7717-23.
10. Wang J, Wang X, Jiang S, Lin P, Zhang J, Lu Y, et al. Cytotoxicity of fig fruit latex against human cancer cells. *Food and chemical toxicology*. 2008;46(3):1025-33.
11. Tezcan G, Tunca B, Bekar A, Yalcin M, Sahin S, Budak F, et al. *Ficus carica* latex prevents invasion through induction of let-7d expression in GBM cell lines. *Cellular and molecular neurobiology*. 2015;35:175-87.
12. Amessis-Ouchemoukh N, Ouchemoukh S, Meziant N, Idiri Y, Hernanz D, Stinco CM, et al. Bioactive metabolites involved in the antioxidant, anticancer and antipain activities of *Ficus carica* L., *Ceratonia siliqua* L. and *Quercus ilex* L. extracts. *Industrial Crops and Products*. 2017;95:6-17.
13. Jacob SJP, Prasad VS, Sivasankar S, Muralidharan P. Biosynthesis of silver nanoparticles using dried fruit extract of *Ficus carica*-Screening for its anticancer activity and toxicity in animal models. *Food and Chemical Toxicology*. 2017;109:951-6.

14. Abdel-Rahman R, Ghoneimy E, Abdel-Wahab A, Eldeeb N, Salem M, Salama E, et al. The therapeutic effects of *Ficus carica* extract as antioxidant and anticancer agent. *South African Journal of Botany*. 2021;141:273-7.
15. AlGhalban FM, Khan AA, Khattak MNK. Comparative anticancer activities of *Ficus carica* and *Ficus salicifolia* latex in MDA-MB-231 cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(6):3225-34.
16. Ergül M, Ergül M, Eruygur N, Mehmet A, Esra U. In vitro evaluation of the chemical composition and various biological activities of *Ficus carica* leaf extracts. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;16(4):401.
17. Ghandehari F, Fatemi M. The effect of *Ficus carica* latex on 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced breast cancer in rats. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2018;8(4):286.
18. Ghanbari A, Le Gresley A, Naughton D, Kuhnert N, Sirbu D, Ashrafi GH. Biological activities of *Ficus carica* latex for potential therapeutics in Human Papillomavirus (HPV) related cervical cancers. *Scientific reports*. 2019;9(1):1013.
19. Boyacıoğlu O, Kara B, Tecimen S, Kılıç M, Delibaş M, Erdoğan R, et al. Antiproliferative effect of *Ficus carica* latex on cancer cell lines is not solely linked to peroxidase-like activity of ficin. *European Journal of Integrative Medicine*. 2021;45:101348.
20. Abdel-Aty AM, Hamed MB, Salama WH, Ali MM, Fahmy AS, Mohamed SA. *Ficus carica*, *Ficus sycamoros* and *Euphorbia tirucalli* latex extracts: Phytochemical screening, antioxidant and cytotoxic properties. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2019;20:101199.
21. Liu Y-P, Guo J-M, Yan G, Zhang M-M, Zhang W-H, Qiang L, et al. Anti-inflammatory and antiproliferative prenylated isoflavone derivatives from the fruits of *Ficus carica*. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2019;67(17):4817-23.
22. Sharma SH, Kumar JS, Chellappan DR, Nagarajan S. Molecular chemoprevention by morin-A plant flavonoid that targets nuclear factor kappa B in experimental colon cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;100:367-73.
23. Hashemi SA, Abediankenari S. Suppressing effect of fig (*Ficus carica*) latex on esophageal cancer cell proliferation. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2013;30(2):93.
24. Lu X, Wo G, Li B, Xu C, Wu J, Jiang C, et al. The anti-inflammatory NHE-06 restores antitumor immunity by targeting NF- $\kappa$ B/IL-6/STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;102:420-7.
25. Jing L, Zhang Y-M, Luo J-G, Kong L-Y. Tirucallane-type triterpenoids from the fruit of *Ficus carica* and their cytotoxic activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;63(3):237-43.
26. Menichini G, Alfano C, Provenzano E, Marrelli M, Atti G, Somma F, et al. Fig latex (*Ficus carica* L. cultivar Dottato) in combination with UV irradiation decreases the viability of A375 melanoma cells in vitro. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2012;12(8):959-65.
27. Marrelli M, Menichini F, Atti GA, Bonesi M, Duez P, Menichini F, et al. Changes in the phenolic and lipophilic composition, in the enzyme inhibition and antiproliferative activity of *Ficus carica* L. cultivar Dottato fruits during maturation. *Food and Chemical Toxicology*. 2012;50(3-4):726-33.
28. Conforti F, Menichini G, Zanfini L, Tundis R, Atti G, Provenzano E, et al. Evaluation of phototoxic potential of aerial components of the fig tree against human melanoma. *Cell Proliferation*. 2012;45(3):279-85.
29. Hashemi S, Abediankenari S, Ghasemi M, Azadbakht M, Yousefzadeh Y, Dehpour A. The effect of fig tree latex (*Ficus carica*) on stomach cancer line. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011;13(4):272.
30. Fahmy MA, Hassan EE, Ibrahim NE, Hassan EM, Hassan ZM, Omara EA. Protective role of *Ficus carica* extract against hepato-testicular side effects and genotoxicity induced by cisplatin. *Pharmacognosy Journal*. 2020;12(3).
31. Aziz B, Khurshid A, Mahmood R, Khan JA, Javaid S, Alam M, et al. Study of synergistic effects of *Ficus Carica* leaves extract mediated chemo-photodynamic therapy on rhabdomyosarcoma cells. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021;36:102565.
32. Elghareeb MM, Elshopakey GE, Hendam BM, Rezk S, Lashen S. Synergistic effects of *Ficus Carica* extract and extra virgin olive oil against oxidative injury, cytokine liberation, and inflammation mediated by 5-Fluorouracil in cardiac and renal tissues of male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;28:4558-72.



# Bölüm 29

## SARIMSAK (ALLIUM SATIVUM) VE SOĞAN (ALLIUM CEPA)

Ahmet AYDIN<sup>1</sup>  
Sabine GÖKTAŞ AYDIN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Giderek artan bir şekilde devlet kurumları ve diğer kuruluşlar sağlığı geliştirmek için çeşitli gıda politikaları önermektedir. Bunlar, esansiyel ve esansiyel olmayan gıda bileşenlerinin kişinin genetik potansiyeline ulaşmasına, fiziksel ve bilişsel performansını artırmasına ve hastalık riskini azaltmasına izin verdiği inancından kaynaklanmaktadır. Bu tür gıdalar tıbbi özellikleri nedeniyle, yararları veya neden oldukları zararları değişen derecelerde kanıtlarla savunulmuştur. Gıdalar ve bileşenleri hakkında bilgi; sağlığı iyileştirmek, tarım ve üretim yaklaşımlarını değiştirmek için heyecan verici fırsatlar sunmaktadır.

Beslenme alışkanlıklarını değiştirmek, kanser riskini azaltmanın ve tümör davranışını değiştirmenin pratik ve uygun maliyetli bir yolu olabilir. Kanserlerin yaklaşık %30-40'ı uygun gıda ve beslenme, fiziksel aktivite ve sağlıklı vücut ağırlığının korunması ile önlenir (1).

Beslenme ile ilgili bilgiler geçmişe dayanmaktadır. Antik çağlardan itibaren kanserin çözümlenmiş bir hastalık olma inancı sebebiyle çeşitli bit-

kiler kullanılmaktaydı ve bununla ilgili Hilal Said ve arkadaşları 2010 yılında kansere karşı Arap geleneksel bitkisel tıbbının en çok kullanılan 6 bitkisini derledi (2,3). Bu bitkiler; sarımsak, soğan, çörek otu, nar, zeytinyağı, yaprak ve buğday ekmeğiydi. Bu bitkisel ürünler kanser yayılmasını kontrol etmek için kullanıldı (2).

### ALLIUM SATIVUM (SARIMSAK) VE ALLIUM CEPA (SOĞAN)

Allium bitkileri, antik çağlardan beri geleneksel tıpta kullanılmaktadır (4,5). Özellikle Allium türlerinin fitoterapotik özellikleri hakkında allium özlerinin biyoaktif bileşiklerin etkilerini araştırmaktadır (4). Allium türlerinin fitoterapotik özellikleri hakkındaki çoğu çalışma, allium sativum (sarımsak) ve allium cepa (soğan) üzerinde yoğunlaşmıştır. Allium bitkileri, alliin, allicin, ajoen, steroller, flavonoidler, polifenoller ve polikarboksilik asitler gibi biyoaktif bileşikler bakımından zengindir. Bu bileşikler farklı allium türlerinin biyolojik etkilerinden sorumludur. Sarımsak, en çok yetiştirilen terapötik bitkilerden biridir (7). Sarımsağın iyileştirici yeteneklerine

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., uzm.dr.ahmetaydin@gmail.com ,  
ORCID iD: 0000-0002-8610-768X

<sup>2</sup> Uzm. Dr., İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma hastanesi, Tıbbi Onkoloji, drsabinogoktas@gmail.com,  
ORCID iD: 0000-0002-0077-6971

**Tablo 1. Soğan ve sarımsak bioaktif bileşenleri ile yapılan çalışmalar ve sonuçları (55)**

Çalışmada kullanılan Bileşken	Doz	Katılımcı Sayısı	Yıl	Sonuç
DATS	200 mg/gün	5033	2004	Mide kanser riskinde anlamlı azalma
AGE	500mg/gün	42	2006	Mide kanser insidansı üzerine etkisiz
AGE	2.4 ml/dl	51	2006	Kolorektal adenom sayısında anlamlı azalma
AGE+ sarımsak yağı	800 mg/gün+ 4 mg/gün	4326	2006	Prekanseroz mide lezyonlarında progresyonu durdurma
Çiğ Sarımsak	Haftada 4 defa	66227	2011	Hematolojik malignite riskinde azalma
Çiğ Sarımsak	Haftada 2 defa	865	2016	Akciğer kanser riskinde azalma
Çiğ Sarımsak	Haftada 1-5 defa	292	2018	Mide kanseri insidansı üzerine etkisiz

kileşimi olduğu bilinen ve birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar, sakınavir ve izoniaziddir. Sarımsak ile birlikte kullanıldığında anti-HIV ilaç olan sakınavir etkinliği azalmaktadır, izoniazidin ise absorpsiyonunu azaltmaktadır. Karaciğerde Sitokrom P450 2E1 ve 3A4 enzimleri üzerinden metabolize edilen ilaçlar ile etkileşir ve etkinliklerini azaltabilir. Antihipertansif ilaçlar, antikoagülan ilaçlardan özellikle warfarin, atazanavir, proteaz inhibitörleri, takrolimus ve sofospuvir ile etkileşimi bulunmaktadır.

Tablo 1'de sarımsak ve soğan preparatlarının kullanımları ve ilgili Uzakdoğu çalışmaları özetlenmiştir.

## SONUÇ

Sarımsak ve soğan gibi Allium bitkileri, geleneksel tıpta uzun bir geçmişe sahiptir ve modern araştırmalar, bu bitkilerin sağlık açısından potansiyel faydalarını göstermektedir. Özellikle sarımsak, allicin ve diğer biyoaktif bileşikler içermesi nedeniyle antioksidan, antikanser, anti-inflamatuar ve diğer olumlu etkilere sahip olabilir. Araştırmalar, sarımsak ve soğanın kanserle mücadelede potansiyel bir katkı sağlayabileceğini gösterse de randomize kontrollü faz 3 çalışmalarının olmadığı akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007.
2. Zaid H, Rayan A, Said O, Saad B. Cancer treatment by Greco-Arab and Islamic herbal medicine. The Open Nutraceuticals Journal. 2010;3(1).
3. Drogosis A, Mamoulakis C, Chrysos E et al. Medicinal plants in the treatment of urinary tract malignancies during the Arabo-Islamic period (7th- 14th century AD). Arab J Urol. 2022;20(4):219-223.
4. Vimal V, Devaki T. Hepatoprotective effect of allicin on tissue defense system in galactosamine/endotoxin challenged rats. J Ethnopharmacol. 2004;90(1):151-4.
5. Pan Y, Zheng YM, Ho WS. Effect of quercetin glucosides from Allium extracts on HepG2, PC-3 and HT-29 cancer cell lines. Oncol Lett. 2018;15(4):4657-4661
6. Duke JA. Handbook of medicinal herbs. CRC press; 2002 Jun 27.
7. Corzo-Martínez M, Corzo N, Villamiel M. Biological properties of onions and garlic. Trends in food science & technology. 2007 Dec 1;18(12):609-25.5.
8. Shang A, Cao SY, Xu XY
9. et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (Allium sativum L.). Foods. 2019;8(7):246.
10. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. Nutrition journal. 2002;1(1):1-4.
11. Ota A, Ulrich NP. An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. Frontiers in pharmacology. 2017;8:436.
12. Isbilen O., Volkan E. Allium Species in the Fight Against Cancer. MedDocs Publisher LLC; Reno, NV, USA: 2020.
13. D'Argenio G, Mazzone G, Ribocco MT et al. Garlic extract attenuating rat liver fibrosis by inhibiting TGF-β1. Clinical Nutrition. 2013;32(2):252-8.
14. Pârnu M, Moț CA, Pârnu AE et al. Allium sativum extract chemical composition, antioxidant activity and an-

- tifungal effect against *Meyerozyma guilliermondii* and *Rhodotorula mucilaginosa* causing onychomycosis. *Molecules*. 2019;24(21):3958.
15. Iciek M, Kwiecień I, Włodek L. Biological properties of garlic and garlic-derived organosulfur compounds. Environmental and molecular mutagenesis. 2009;50(3):247-65.
  16. Tıgu AB, Toma VA, Moț AC et al. The synergistic antitumor effect of 5-fluorouracil combined with allicin against lung and colorectal carcinoma cells. *Molecules*. 2020;25(8):1947.
  17. Rosas-González VC, Téllez-Bañuelos MC, Hernández-Flores G et al. Differential effects of alliin and allicin on apoptosis and senescence in luminal A and triple-negative breast cancer: Caspase,  $\Delta\Psi_m$ , and pro-apoptotic gene involvement. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2020;34(6):671-86.
  18. Choi YH, Park HS. Apoptosis induction of U937 human leukemia cells by diallyl trisulfide induces through generation of reactive oxygen species. *Journal of biomedical science*. 2012;19:1-1.
  19. Trio PZ, You S, He X et al. Chemopreventive functions and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds. *Food & function*. 2014;5(5):833-44.
  20. Zimta AA, Cenariu D, Irimie A et al. Berindan-Neagoe I. The role of Nrf2 activity in cancer development and progression. *Cancers*. 2019;11(11):1755.
  21. Sobolewska D, Michalska K, Podolak I et al. Steroidal saponins from the genus *Allium*. *Phytochemistry Reviews*. 2016;15:1-35.
  22. Kothari D, Lee WD, Kim SK. *Allium* flavonols: Health benefits, molecular targets, and bioavailability. *Antioxidants*. 2020;9(9):888.
  23. Toma VA, Tıgu AB, Farcaș AD et al. New aspects towards a molecular understanding of the allicin immunostimulatory mechanism via Colec12, MARCO, and SCARB1 receptors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3627.
  24. Gruhlke MC, Nicco C, Batteux F, Slusarenko AJ. The effects of allicin, a reactive sulfur species from garlic, on a selection of mammalian cell lines. *Antioxidants*. 2016 Dec 26;6(1):1.
  25. Huang L, Song Y, Lian J et al. Allicin inhibits the invasion of lung adenocarcinoma cells by altering tissue inhibitor of metalloproteinase/matrix metalloproteinase balance via reducing the activity of phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling. *Oncology letters*. 2017;14(1):468-74.
  26. 53. Chen H, Zhu B, Zhao L, Liu Y, Zhao F, Feng J, Jin Y, Sun J, Geng R, Wei Y et al. Allicin inhibits proliferation and invasion in vitro and in vivo via SHP-1-mediated STAT3 signaling in cholangiocarcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018 Jun 18;47(2):641-53
  27. Hirsch K., Danilenko M., Giat J. Et al. Effect of purified allicin, the major ingredient of freshly crushed garlic, on cancer cell proliferation. *Nutr. Cancer*. 2000;38:245-254.
  28. Oommen S., Anto R.J., Srinivas G., Karunagaran D et al. Allicin (from garlic) induces caspase-mediated apoptosis in cancer cells. *Eur.J.Pharm.* 2004;485:97-103.
  29. Bat-Chen W, Golan T, Peri I et al. Allicin purified from fresh garlic cloves induces apoptosis in colon cancer cells via Nrf2. *Nutrition and cancer*. 2010;62(7):947-57
  30. Zhang W, Ha M, Gong Y, Xu Y, Dong N, Yuan Y. Allicin induces apoptosis in gastric cancer cells through activation of both extrinsic and intrinsic pathways. *Oncology reports*. 2010;24(6):1585-92.
  31. Ha M.W., Yuan Y et al. Allicin induced cell cycle arrest in human gastric cancer cell lines. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi Chin. J. Oncol.* 2004;26:585-589.
  32. Zhang ZM, Yang XY, Deng SH et al. Anti-tumor effects of polybutylcyanoacrylate nanoparticles of diallyl trisulfide on orthotopic transplantation tumor model of hepatocellular carcinoma in BALB/c nude mice. *Chinese medical journal*. 2007;120(15):1336-42.
  33. Park SY, Cho SJ, Kwon HC et al. Caspase-independent cell death by allicin in human epithelial carcinoma cells: involvement of PKA. *Cancer Letters*. 2005;224(1):123-32.
  34. Cha J.H., Choi Y.J., Cha S.H. et al. Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis in U87MG human glioblastoma cells through an ERK-dependent pathway. *Oncol. Rep.* 2012;28:41-48.
  35. Arditti FD, Rabinkov A, Miron T et al. Apoptotic killing of B-chronic lymphocytic leukemia tumor cells by allicin generated in situ using a rituximab-alliinase conjugate. *Molecular cancer therapeutics*. 2005;4(2):325-32.
  36. Miron T, Wilchek M, Sharp A et al. Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis through the mitochondrial pathway in HL60 and U937 cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2008;19(8):524-35.
  37. Vemuri SK, Banala RR, Subbaiah GP et al. Apoptotic efficiency of aqueous extracts of turmeric, garlic and their active compounds in combination with Tamoxifen in lung and oral cancers: A comparative study. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2018;7(2):184-97.
  38. Khazaei S, Abdul Hamid R, Ramachandran V et al. Cytotoxicity and proapoptotic effects of allium atrovioleaceum flower extract by modulating cell cycle arrest and caspase-dependent and p53-independent pathway in breast cancer cell lines. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017.
  39. Khazaei S, Esa NM, Ramachandran V et al. In vitro antiproliferative and apoptosis inducing effect of *Allium atrovioleaceum* bulb extract on breast, cervical, and liver cancer cells. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:5.
  40. Gholipour N, Mashjoor S, Naderi M et al. In vitro cytotoxic and apoptotic activities of *Allium paradoxum* (M. Bieb.)2018; G. Don extract on human breast cancer cell line.
  41. Isbilen O, Rızaner N, Volkan E. Anti-proliferative and cytotoxic activities of *Allium autumnale* PH Davis (Amaryllidaceae) on human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. *BMC complementary and alternative medicine*. 2018;18:1-3.



42. Perez-Ortiz JM, Galan-Moya EM, de la Cruz-Morcillo MA et al. Cost effective use of a thiosulfinate-enriched *Allium sativum* extract in combination with chemotherapy in colon cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Apr;21(8):2766.
43. Jasamai M, Hui CS, Azmi N et al. Effect of *Allium sativum* (garlic) methanol extract on viability and apoptosis of human leukemic cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016;15(7):1479-85.
44. Szychowski KA, Binduga UE, Rybczyńska-Tkaczyk K et al. Cytotoxic effects of two extracts from garlic (*Allium sativum* L.) cultivars on the human squamous carcinoma cell line SCC-15. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018;25(8):1703-12.
45. Ohkubo S, Dalla Via L, Grancara S et al. The antioxidant, aged garlic extract, exerts cytotoxic effects on wild-type and multidrug-resistant human cancer cells by altering mitochondrial permeability. *International Journal of Oncology*. 2018;53(3):1257-68.
46. Vlase L, Parvu M, Parvu EA et al. Phytochemical analysis of *Allium fistulosum* L. and *A. ursinum* L. *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*. 2013;8(1).
47. Park HS, Choi EJ, Lee JH et al. Evaluation of *Allium* vegetables for anti-Adipogenic, anti-Cancer, and anti-inflammatory activities InVitro. *Journal of Life Sciences*. 2013;5(2):127-32.
48. Țigu AB, Moldovan CS, Toma VA et al. Phytochemical analysis and in vitro effects of *Allium fistulosum* L. and *Allium sativum* L. extracts on human normal and tumor cell lines: A comparative study. *Molecules*. 2021;26(3):574.
49. Yuan P, Lin L, Zheng K et al. Risk factors for gastric cancer and related serological levels in Fujian, China: hospital-based case-control study. *BMJ open*. 2020;10(9):e042341.
50. Dalmartello M, Turati F, Zhang ZF et al. *Allium* vegetables intake and the risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *British journal of cancer*. 2022;126(12):1755-64.
51. Malagoli C, Malavolti M, Farnetani F et al. Food and beverage consumption and melanoma risk: A population-based case-control study in northern Italy. *Nutrients*. 2019;11(9):2206.
52. Wan Q, Li N, Du L et al. *Allium* vegetable consumption and health: An umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *Food science & nutrition*. 2019;7(8):2451-70.
53. Galeone C, Pelucchi C, Levi F et al. Onion and garlic use and human cancer. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(5):1027-32.
54. Desai G, Schelske-Santos M, Nazario CM et al. Onion and garlic intake and breast cancer, a case-control study in Puerto Rico. *Nutrition and cancer*. 2020;72(5):791-800.
55. Zhang Y, Liu X, Ruan J et al. Phytochemicals of garlic: Promising candidates for cancer therapy. *Biomed Pharmacother*. 2020;123:109730.



Bu anlamda literatürde bazı bileşiklerden bahsedilmektedir. Bu nedenle flavokavain B, in vivo bitki-ilaç etkileşimlerinden sorumlu olabilir (54), ancak bildiğimiz kadarıyla hiçbir insan çalışması rapor edilmemiştir. Öte yandan, esas olarak kava yapraklarında bulunan, suda çözünmeyen bir madde olan pipermetistin, insan kava hepatotoksitesinin başka bir olası kaynağı olduğu belirtildi. Bununla birlikte, bu olasılığı destekleyen in vitro kanıtlar hala azdır (55). Ayrıca küf hepatotoksinlerinin (örn. aflatoksinler) etkisi hala tartışmalı bir olasılıktır (56). Her ne kadar DSÖ kılavuzları bu toksikolojik hususların azaltılmasına açıkça yardımcı olsa da, yapılan tüm çalışmalarda veya klinik araştırmalarda bu konunun değerlendirilmesi hala önemlidir ve ayrıca ihracat süreci için standartlaştırılmış kuralların sağlanması da gereklidir.

Genel olarak, olumsuz toksik etkiler, özellikle kava kaynaklı hepatotoksitesite, kavanın kansere karşı bir anksiyolitik veya kemoterapötik / kemopreventif ajan olarak kullanılmasıyla ilgili bir endişe olmuştur. Kava'nın kanser alanındaki son derece karmaşık rollerinden bahsetmek gerekir. İnsanlardaki kanserojenlik verileri yetersiz olsa da deney hayvanlarında elde edilen yeterli kanıtlar nedeniyle kava ekstraktlarının insanlar için muhtemelen kanserojen olduğu düşünülmektedir (21).

Öte yandan, belirli kava bileşenlerinin ilginç antikanser özelliklere sahip olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Henüz Kava ile yapılmış faz 3 çalışma bulunmamasına karşın çeşitli çalışmalarda, kava ekstraktlarının veya bunların izole edilmiş bileşenlerinin kullanımı, hücre çoğalmasının engellenmesine, hücre döngüsünün durdurulmasına ve apoptozun indüklenmesine yol açarak kansere karşı umut verici sonuçlar göstermektedir. Son olarak, burada sunulan çalışmalar kavanın umut verici bir kemoterapötik / kemopreventif ajan olarak işaret etmesine rağmen, kava ve bileşenlerinin kanser hücreleriyle ya da kanserle ilişkili moleküler mekanizmalarla nasıl etkileşime girdiği hala büyük ölçüde bilinmemektedir ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. E. Johnston, H. Rogers (Eds.), *Hawaiian awa: views of an ethnobotanical treasure*, Association for Hawaiian Awa, Hilo, Hawaii (2006)
2. Angelique F. Showman, Jonathan D. Baker, Christina Linares, et al. Contemporary Pacific and Western perspectives on `awa (Piper methysticum) toxicology, *Fitoterapia*, Volume 100, 2015, Pages 56-67, ISSN 0367-326X, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.012>.
3. Shaver J.H., Sosis R. How Does Male Ritual Behavior Vary Across the Lifespan?: An Examination of Fijian Kava Ceremonies. *Hum. Nat.* 2014;25:136–160. doi: 10.1007/s12110-014-9191-6.
4. Soares RB, Dinis-Oliveira RJ, Oliveira NG. An Updated Review on the Psychoactive, Toxic and Anticancer Properties of Kava. *J Clin Med.* 2022 Jul 12;11(14):4039. doi: 10.3390/jcm11144039. PMID: 35887801; PMCID: PMC9315573.
5. Pittler MH, Ernst E (2000) Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 20:84–89
6. Leitzman P, et al. (2014). Kava blocks 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in association with reducing O6-methylguanine DNA adduct in A/J mice. *Cancer Prev. Res. (Phila.)*, 7, 86–96
7. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: An update. *Arch. Toxicol.* 2015;89:851–865. doi: 10.1007/s00204-015-1471-3.
8. Singh Y.N., Singh N.N. Therapeutic Potential of Kava in the Treatment of Anxiety Disorders. *CNS Drugs.* 2002;16:731–743. doi: 10.2165/00023210-200216110-00002.
9. Bilia A.R., Scalise L., Bergonzi M.C., et al. Analysis of kavalactones from Piper methysticum (kava-kava) *Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2004;812:203–214. doi: 10.1016/S1570-0232(04)00644-0.
10. Celentano A., Tran A., Testa C., et al. The protective effects of Kava (Piper methysticum) constituents in cancers: A systematic review. *Iou9p6y.* 2019;48:510–529. doi: 10.1111/jop.12900.
11. Narayanapillai S.C., Balbo S., Leitzman P, et al. Dihydromethysticin from kava blocks tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis and differentially reduces DNA damage in A/J mice. *Carcinogenesis.* 2014;35:2365–2372. doi: 10.1093/carcin/bgu149.
12. Hegazy N.H., Breiting H.-G., Breiting U. Kavalactones from Kava (Piper methysticum) root extract as modulators of recombinant human glycine receptors. *Biol. Chem.* 2019;400:1205–1215. doi: 10.1515/hsz-2019-0112.
13. Kuo Y.-F., Su Y.-Z., Tseng Y.-H., et al. Flavokawain B, a novel chalcone from *Alpinia pricei* Hayata with potent apoptotic activity: Involvement of ROS and GADD153 upstream of mitochondria-dependent apoptosis in HCT116 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2010;49:214–226. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.005.]

14. Lebot V., Do T., Legendre L. Detection of flavokavins (A, B, C) in cultivars of kava (Piper methysticum) using high performance thin layer chromatography (HPTLC) *Food Chem.* 2014;151:554–560. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.11.120.
15. Kuchta K., de Nicola P., Schmidt M. Randomized, dose-controlled double-blind trial: Efficacy of an ethanolic kava (Piper methysticum rhizome) extract for the treatment of anxiety in elderly patients. *Tradit. Kamp Med.* 2017;5:3–10. doi: 10.1002/tkm2.1079.
16. Guo L., Li Q., Xia Q., et al. Analysis of gene expression changes of drug metabolizing enzymes in the livers of F344 rats following oral treatment with kava extract. *Food Chem. Toxicol.* 2009;47:433–442. doi: 10.1016/j.fct.2008.11.037.
17. Pantano F., Tittarelli R., Mannocchi G., et al. Hepatotoxicity Induced by “the 3Ks”: Kava, Kratom and Khat. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:580. doi: 10.3390/ijms17040580.
18. Anke J., Razman I. Pharmacokinetic and pharmacodynamics drug interactions with kava (Piper methysticum Forst. f.). *J Ethnopharmacol.* 2004; 93: 153–160.
19. Weiss J., Sauer A., Frank A., et al. Extracts and kavalactones of Piper methysticum G. Forst (kava-kava) inhibit P-glycoprotein in vitro. *Drug Metab Disp.* 2005; 33: 1580–1583.
20. Herberg, KW. Effect of kava-special extract WS 1490 combined with ethyl alcohol on safety-relevant performance parameters. *Blutalkohol.* 1993; 30: 96–105.
21. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Some Drugs and Herbal Products. IARC Monogr. Eval. *Carcinog. Risks Hum.* 2016;108:7–419.
22. Einbond L., Negrin A., Kulakowski D., et al. Traditional preparations of kava (Piper methysticum) inhibit the growth of human colon cancer cells in vitro. *Phytomedicine.* 2017;24:1–13. doi: 10.1016/j.phymed.2016.11.002.
23. Leitzman P., Narayanapillai S.C., Balbo S., et al. Kava Blocks 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-Butanone-Induced Lung Tumorigenesis in Association with Reducing O6-methylguanine DNA Adduct in A/J Mice. *Cancer Prev. Res.* 2014;7:86–96. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0301.
24. Hu Q., Corral P., Narayanapillai S.C., et al. Oral Dosing of Dihydromethysticin Ahead of Tobacco Carcinogen NNK Effectively Prevents Lung Tumorigenesis in A/J Mice. *Chem. Res. Toxicol.* 2020;33:1980–1988. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00161.
25. Martin A.C., Johnston E., Xing C., et al. Measuring the Chemical and Cytotoxic Variability of Commercially Available Kava (Piper methysticum G. Forster) *PLoS ONE.* 2014;9:e111572. doi: 10.1371/journal.pone.0111572.
26. Johnson T.E., Hermanson D., Wang L., et al. Lung Tumorigenesis Suppressing Effects of a Commercial Kava Extract and Its Selected Compounds in A/J Mice. *Am. J. Chin. Med.* 2011;39:727–742. doi: 10.1142/S0192415X11009202.
27. Wang Y., Narayanapillai S.C., Tessier K.M., et al. The Impact of One-week Dietary Supplementation with Kava on Biomarkers of Tobacco Use and Nitrosamine-based Carcinogenesis Risk among Active Smokers. *Cancer Prev. Res.* 2020;13:483–492. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0501.
28. Triolet J., Shaik A.A., Gallaher D., et al. Reduction in Colon Cancer Risk by Consumption of Kava or Kava Fractions in Carcinogen-Treated Rats. *Nutr. Cancer.* 2012;64:838–846. doi: 10.1080/01635581.2012.689917.
29. Jandial D.D., Krill L.S., Chen L., et al. Induction of G2M Arrest by Flavokawain A, a Kava Chalcone, Increases the Responsiveness of HER2-Overexpressing Breast Cancer Cells to Herceptin. *Molecules.* 2017;22:462. doi: 10.3390/molecules22030462.
30. Wang K., Zhang W., Wang Z., et al. Flavokawain A inhibits prostate cancer cells by inducing cell cycle arrest and cell apoptosis and regulating the glutamine metabolism pathway. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020;186:113288. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113288.
31. Abu N., Akhtar M.N., Yeap S.K., et al. Flavokawain A Induces Apoptosis in MCF-7 and MDA-MB231 and Inhibits the Metastatic Process In Vitro. *PLoS ONE.* 2014;9:e105244. doi: 10.1371/journal.pone.0105244.
32. Zi X., Simoneau A.R. Flavokawain A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice. *Cancer Res.* 2005;65:3479–3486. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3803.
33. Liu Z., Xu X., Li X., et al. KAVA Chalcone, Flavokawain A, Inhibits Urothelial Tumorigenesis in the UPII-SV40T Transgenic Mouse Model. *Cancer Prev. Res.* 2013;6:1365–1375. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0219.
34. Sakai T., Eskander R.N., Guo Y., et al. Flavokawain B, a kava chalcone, induces apoptosis in synovial sarcoma cell lines. *J. Orthop. Res.* 2012;30:1045–1050. doi: 10.1002/jor.22050.
35. Eskander R.N., Randall L.M., Sakai T., et al. Flavokawain B, a novel, naturally occurring chalcone, exhibits robust apoptotic effects and induces G2/M arrest of a uterine leiomyosarcoma cell line. *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2012;38:1086–1094. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01841.x.
36. Abu N., Mohamed N.E., Yeap S.K., et al. In vivo anti-tumor and antimetastatic effects of flavokawain B in 4T1 breast cancer cell-challenged mice. *Drug Des. Dev. Ther.* 2015;9:1401–1417. doi: 10.2147/dddt.s67976
37. Abu N., Akhtar M.N., Yeap S.K., et al. Flavokawain B induced cytotoxicity in two breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB231 and inhibited the metastatic potential of MDA-MB231 via the regulation of several tyrosine kinases in vitro. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016;16:86. doi: 10.1186/s12906-016-1046-8.
38. Hua R., Pei Y., Gu H., et al. Antitumor effects of flavokawain-B flavonoid in gemcitabine-resistant lung cancer cells are mediated via mitochondrial-mediated apoptosis, ROS production, cell migration and cell in-

- vasion inhibition and blocking of PI3K/AKT Signaling pathway. *J. Buon.* 2020;25:262–267.
39. Phang C.-W., Karsani S.A., Sethi G., Malek S.N.A. Flavokawain C Inhibits Cell Cycle and Promotes Apoptosis, Associated with Endoplasmic Reticulum Stress and Regulation of MAPKs and Akt Signaling Pathways in HCT 116 Human Colon Carcinoma Cells. *PLoS ONE.* 2016;11:e0148775. doi: 10.1371/journal.pone.0148775.
  40. Phang C.-W., Karsani S.A., Malek S.N.A. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by flavokawain C on HT-29 human colon adenocarcinoma via enhancement of reactive oxygen species generation, upregulation of p21, p27, and Gadd153, and inactivation of inhibitor of apoptosis proteins. *Pharmacogn. Mag.* 2017;13:S321–S328. doi: 10.4103/0973-1296.210180.
  41. Wang J., Qi Q., Zhou W., et al. Inhibition of glioma growth by flavokawain B is mediated through endoplasmic reticulum stress induced autophagy. *Autophagy.* 2018;14:2007–2022. doi: 10.1080/15548627.2018.1501133.
  42. Hseu Y.-C., Lin R.-W., Shen Y.-C., et al. Flavokawain B and Doxorubicin Work Synergistically to Impede the Propagation of Gastric Cancer Cells via ROS-Mediated Apoptosis and Autophagy Pathways. *Cancers.* 2020;12:2475. doi: 10.3390/cancers12092475.
  43. Liu Z., Ha U.S., Yu K., et al. Kavalactone yangonin induces autophagy and sensitizes bladder cancer cells to flavokawain A and docetaxel via inhibition of the mTOR pathway. *J. Biomed. Res.* 2017;31:408–418. doi: 10.7555/jbr.31.20160160.
  44. Hecht S.S., Kassie F., Hatsukami D.K. Chemoprevention of lung carcinogenesis in addicted smokers and ex-smokers. *Nat. Cancer.* 2009;9:476–488. doi: 10.1038/nrc2674.
  45. Hu Q., Corral P., Narayanapillai S.C., Leitzman P., et al. Oral Dosing of Dihydromethysticin Ahead of Tobacco Carcinogen NNK Effectively Prevents Lung Tumorigenesis in A/J Mice. *Chem. Res. Toxicol.* 2020;33:1980–1988. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00161.
  46. Pan H., Liu F., Wang J., et al. Dihydromethysticin, a natural molecule from Kava, suppresses the growth of colorectal cancer via the NLR3/PI3K pathway. *Mol. Carcinog.* 2020;59:575–589. doi: 10.1002/mc.23182.
  47. Humberston C.L., Akhtar J., Krenzelok E.P. Acute Hepatitis Induced by Kava Kava. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2003;41:109–113. doi: 10.1081/CLT-120019123.
  48. Showman A.F., Baker J.D., Linares C., et al. Contemporary Pacific and Western perspectives on 'awa (Piper methysticum) toxicology. *Fitoterapia.* 2015;100:56–67. doi: 10.1016/j.fitote.2014.11.012.
  49. World Health Organization (WHO) Assessments of the Risk of Hepatotoxicity with Kava Products. *WHO Document Production Services*; Geneva, Switzerland: 2007.
  50. Ulbricht C., Basch E., Boon H., et al. Safety review of kava (Piper methysticum) by the Natural Standard Research Collaboration. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005;4:779–794. doi: 10.1517/14740338.4.4.779.
  51. Nerurkar P.V., Dragull K., Tang C.-S. In Vitro Toxicity of Kava Alkaloid, Pipermethystine, in HepG2 Cells Compared to Kavalactones. *Toxicol. Sci.* 2004;79:106–111. doi: 10.1093/toxsci/kfh067.
  52. Tugcu G., Kırmızıbekmez H., Aydın A. The integrated use of in silico methods for the hepatotoxicity potential of Piper methysticum. *Food Chem. Toxicol.* 2020;145:111663. doi: 10.1016/j.fct.2020.111663.
  53. Zhou P., Gross S., Liu J.-H., et al. Flavokawain B, the hepatotoxic constituent from kava root, induces GS-H-sensitive oxidative stress through modulation of IKK/NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways. *FASEB J.* 2010;24:4722–4732. doi: 10.1096/fj.10-163311.
  54. Narayanapillai S.C., Leitzman P., O'Sullivan M.G., et al. Flavokawains A and B in Kava, Not Dihydromethysticin, Potentiate Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in C57BL/6 Mice. *Chem. Res. Toxicol.* 2014;27:1871–1876. doi: 10.1021/tx5003194.
  55. Teschke R., Qiu S.X., Lebot V. Herbal hepatotoxicity by kava: Update on pipermethystine, flavokawain B, and mould hepatotoxins as primarily assumed culprits. *Dig. Liver Dis.* 2011;43:676–681. doi: 10.1016/j.dld.2011.01.018.
  56. Rowe A., Ramzan I. Are Mould Hepatotoxins Responsible for Kava Hepatotoxicity? *Phytotherapy Res.* 2012;26:1768–1770. doi: 10.1002/ptr.4620.
  57. Norton S.A., Ruze P. Kava dermatopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994;31:89–97. doi: 10.1016/S0190-9622(94)70142-3.
  58. White C.M. The Pharmacology, Pharmacokinetics, Efficacy, and Adverse Events Associated with Kava. *J. Clin. Pharmacol.* 2018;58:1396–1405. doi: 10.1002/jcph.1263.
  59. Sarris J., Stough C., Teschke R., et al. Kava for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder RCT: Analysis of Adverse Reactions, Liver Function, Addiction, and Sexual Effects. *Phytotherapy Res.* 2013;27:1723–1728. doi: 10.1002/ptr.4916.
  60. Baker J.D. Tradition and toxicity: Evidential cultures in the kava safety debate. *Soc. Stud. Sci.* 2011;41:361–384. doi: 10.1177/0306312710395341.
  61. Meseguer E., Taboada R., Sánchez V., et al. Life-threatening parkinsonism induced by kava-kava. *Mov. Disord.* 2002;17:195–196. doi: 10.1002/mds.1268.
  62. Vignier N., Lert F., Salomon C., et al. Kava drinking associated with suicidal behaviour among young Kanaks using kava in New Caledonia. *Aust. N. Z. J. Public Health.* 2011;35:427–433. doi: 10.1111/j.1753-6405.2011.00737.x.
  63. Sarris J., Laporte E., Scholey A., et al. Does a Medicinal Dose of Kava Impair Driving? A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Traffic Inj. Prev.* 2013;14:13–17. doi: 10.1080/15389588.2012.682233.
  64. Foo H., Lemon J. Acute effects of kava, alone or in combination with alcohol, on subjective measures of impairment and intoxication and on cognitive performance. *Drug Alcohol Rev.* 1997;16:147–155. doi: 10.1080/09595239700186441.
  65. Wainiqolo I., Kafoa B., Kool B., et al. Driving following Kava Use and Road Traffic Injuries: A Population-Based Case-Control Study in Fiji (TRIP 14) *PLoS ONE.* 2016;11:e0149719. doi: 10.1371/journal.pone.0149719.



## Bölüm 31

# MEYAN KÖKÜ (GLYCTRRHİZA URALENSİS)

Altay ALİYEV<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kadim Çin tababetinin en önemli bitkilerinden olan Meyan kökü, Asya ve Avrupa'da yabancı olarak yetişir. Meyan kökünün botanik adı *Glycyrrhiza*dır (Fabaceae) (1). *Glycyrrhiza* cinsi 30 türden oluşmakta olup bunların çoğu Çin'de bulunmaktadır (2). Adı "tatlı kök" anlamına gelen Yunanca kelimelerden türetilmiştir. Çince adı "tatlı ot" anlamına gelen "gancao"dur. Meyan kökü kullanımına ilişkin en eski yazılı referans M.Ö. 2100 yılına dayanır (3).

Günümüze kadar bir çok medeniyet tarafından çeşitli sebeplerle kullanılan meyan kökü tarih boyunca kendinden bir çok kez bahs ettirmiştir (1). 1923 yılında Mısır'da ünlü bir Firavun'un mezarında yapılan kazıda büyük miktarda meyan kökü bulunmuştur (4). Akdeniz ülkelerinde meyan kökü Theophrastus zamanında bile iyi biliniyordu. Meyan kökünü Yunanca literatürde ilk kez tanımlayan kişi Yunan bir doktordur. Yunanların "*Inquiry Into Plants*"(MÖ 270) kitabında meyan kökünün detoksifikasyon, antiülser, anti-inflamatuar, antiviral, antiaterojenik ve antikanserojenik etkilerinden bahs edilmiştir (1).

Günümüzde meyan kökü, çeşitli hastalıkların tedavisi için en sık reçete edilen bitkilerden biri olmaya devam etmektedir. Meyan kökünün güvenli günlük dozu 60 g/gün kadar tespit edilmiştir (Liu ve ark., 2014) (5).

Meyan kökünün antikanserojenik etkisiyle ilgili insanlar üzerinde klinik çalışmalar yapılmamış ve etkisi ispatlanmamış olsa da, hücre düzeyinde yapılan prelinik çalışmalarda meyan kökünün ve türevlerinin antikanserojenik etkisi gösterilmiştir. Bu derleme meyan kökü ve türevlerinin kansere karşı kimyasal önleme etkisinin değerlendirilmesine odaklanacaktır.

### PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

#### Meme Kanseri

Meyan kökü, antikanserojenik madde olduğu kanıtlanmış farklı türde flavinoidler içerir (6). Bunlardan biri meyan kökü ekstraktlarının ana bileşeni olan Glisirizik asittir (GA) (6). GA'nın hücre proliferasyonunu baskıladığı ve çeşitli kanser türlerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (6). Shu-Chuan Lin ve arkadaşlarının yürüttüğü labo-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Liv Bona Dea Hastanesi Onkoloj, draltayaliyev@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2024-7751

GA hem de 18 $\beta$ -GA'nın, uzun süreli alım sonrasında glukuronidasyonu indüklemeye kapasitesine sahip olduğunu ve bunun, UGT'lerin ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanabileceğini belirtmişler (30).

Bu sebepten gıda katkı maddesi veya bitkisel ilaç olarak kullanılmasına bakılmaksızın, bitki/ilaç etkileşimiyle ilgili potansiyel güvenlik sorunları dikkate alınmalıdır (25,30).

## SONUÇ

Sonuç olarak, bahs edilen çalışmalarda, meyan kökünün içeriğinde bulunan Glisirizik asit, 18 $\beta$ -glisirretinik asit, Liquiritigenin, İsoliquiritigenin, Neoisoliquiritin, Glycyrrhizin, Neoisoliquiritin, GPI1, Licochalcone A, Licochalcone B gibi içeriklerin laboratuvar ortamında kanser hücrelerine karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmaların neredeyse tamamı prelinik ve uzak doğu kökenli çalışmalar olduğu görülmektedir. Mevcut literatürde bu konuyla ilgili klinik faz 3 çalışma yapılmamıştır. Mevcut veriler, diğer ilaç ve kemoterapötikler ile etkileşimi de dikkate alındığında Meyan kökünün klinik kullanımını içi henüz yeterli veri olmadığı sonucuna varılabilir.

## KAYNAKLAR

- Zhi Y, Wang & Daniel W. Nixon (2001) Licorice and Cancer, Nutrition and Cancer, 39:1, 1-11, DOI: 10.1207/S15327914nc391\_1
- Jiangshu New Medical School: *Cyclopedia of Chinese Traditional Medicine*. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1979.
- Gibson, MR: *Glycyrrhiza* in old and new perspectives. *Lloydia* 41, 348–354, 1978.
- Reid, D: *A Handbook of Chinese Healing Herbs*. Boston: Shambhala, 1995, pp 149–152.
- Chen X, Liu Z, Meng R, Shi C, Guo N. Antioxidative and anticancer properties of Licochalcone A from licorice. *J Ethnopharmacol*. 2017;198:331-337. doi:10.1016/j.jep.2017.01.028
- Lin SC, Chu PY, Liao WT, et al. Glycyrrhizic acid induces human MDA-MB-231 breast cancer cell death and autophagy via the ROS-mitochondrial pathway. *Oncol Rep*. 2018;39(2):703-710. doi:10.3892/or.2017.6123
- Hsu YC, Hsieh WC, Chen SH, et al. 18 $\beta$ -glycyrrhetic Acid Modulated Autophagy is Cytotoxic to Breast Cancer Cells. *Int J Med Sci*. 2023;20(4):444-454. Published 2023 Feb 13. doi:10.7150/ijms.80302
- Jo EH, Hong HD, Ahn NC, et al. Modulations of the Bcl-2/Bax family were involved in the chemopreventive effects of licorice root (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) in MCF-7 human breast cancer cell. *J Agric Food Chem*. 2004;52(6):1715-1719. doi:10.1021/jf035012t
- Liu J, Viswanadhapalli S, Garcia L, et al. Therapeutic utility of natural estrogen receptor beta agonists on ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(30):50002-50014. doi:10.18632/oncotarget.18442
- Chen C, Huang S, Chen CL, Su SB, Fang DD. Isoliquiritigenin Inhibits Ovarian Cancer Metastasis by Reversing Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Molecules*. 2019;24(20):3725. Published 2019 Oct 16. doi:10.3390/molecules24203725
- Hirchaud F, Hermetet F, Ablise M, et al. Isoliquiritigenin induces caspase-dependent apoptosis via down-regulation of HPV16 E6 expression in cervical cancer Ca Ski cells. *Planta Med*. 2013;79(17):1628-1635. doi:10.1055/s-0033-1350956
- Ye L, Zhang J, Zhang Y, Gu B, Zhu H, Mao X. Isoliquiritigenin Suppressed Esophageal Squamous Carcinoma Growth by Blocking EGFR Activation and Inducing Cell Cycle Arrest. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9259852. Published 2020 Mar 8. doi:10.1155/2020/9259852
- Ma J, Fu NY, Pang DB, Wu WY, Xu AL. Apoptosis induced by isoliquiritigenin in human gastric cancer MGC-803 cells. *Planta Med*. 2001;67(8):754-757. doi:10.1055/s-2001-18361
- Zhang XR, Wang SY, Sun W, Wei C. Isoliquiritigenin inhibits proliferation and metastasis of MKN28 gastric cancer cells by suppressing the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;18(3):3429-3436. doi:10.3892/mmr.2018.9318
- Tang ZH, Li T, Chang LL, et al. Glycyrrhetic Acid triggers a protective autophagy by activation of extracellular regulated protein kinases in hepatocellular carcinoma cells. *J Agric Food Chem*. 2014;62(49):11910-11916. doi:10.1021/jf503968k
- Cai Y, Xu Y, Chan HF, Fang X, He C, Chen M. Glycyrrhetic Acid Mediated Drug Delivery Carriers for Hepatocellular Carcinoma Therapy. *Mol Pharm*. 2016;13(3):699-709. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00677
- Wang G, Hiramoto K, Ma N, et al. Glycyrrhizin Attenuates Carcinogenesis by Inhibiting the Inflammatory Response in a Murine Model of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2609. Published 2021 Mar 5. doi:10.3390/ijms22052609
- Chen C, Shao R, Li B, et al. Neoisoliquiritin exerts tumor suppressive effects on prostate cancer by repressing androgen receptor activity. *Phytomedicine*. 2021;85:153514. doi:10.1016/j.phymed.2021.153514
- Cao ZX, Wen Y, He JL, et al. Isoliquiritigenin, an Orally Available Natural FLT3 Inhibitor from Licorice, Exhibits Selective Anti-Acute Myeloid Leukemia Efficacy In Vitro and In Vivo. *Mol Pharmacol*. 2019;96(5):589-599. doi:10.1124/mol.119.116129

20. Shen H, Zeng G, Sun B, et al. A polysaccharide from *Glycyrrhiza inflata* Licorice inhibits proliferation of human oral cancer cells by inducing apoptosis via mitochondrial pathway. *Tumour Biol.* 2015;36(6):4825-4831. doi:10.1007/s13277-015-3135-6
21. Shen H, Zeng G, Tang G, et al. Antimetastatic effects of licochalcone A on oral cancer via regulating metastasis-associated proteases. *Tumour Biol.* 2014;35(8):7467-7474. doi:10.1007/s13277-014-1985-y
22. Kang TH, Yoon G, Kang IA, Oh HN, Chae JI, Shim JH. Natural Compound Licochalcone B Induced Extrinsic and Intrinsic Apoptosis in Human Skin Melanoma (A375) and Squamous Cell Carcinoma (A431) Cells. *Phytother Res.* 2017;31(12):1858-1867. doi:10.1002/ptr.5928
23. Qiu C, Zhang T, Zhang W, et al. Licochalcone A Inhibits the Proliferation of Human Lung Cancer Cell Lines A549 and H460 by Inducing G2/M Cell Cycle Arrest and ER Stress. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1761. Published 2017 Aug 12. doi:10.3390/ijms18081761
24. Chen C, Shenoy AK, Padia R, et al. Suppression of lung cancer progression by isoliquiritigenin through its metabolite 2, 4, 2', 4'-Tetrahydroxychalcone. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):243. Published 2018 Oct 3. doi:10.1186/s13046-018-0902-4
25. Wang X, Zhang H, Chen L, Shan L, Fan G, Gao X. Licorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions. *J Ethnopharmacol.* 2013 Dec 12;150(3):781-90. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.055. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24201019.
26. Satoh T, Watanabe Y, Ikarashi N, Ito K, Sugiyama K. Effects of Kampo medicines on P-glycoprotein. *Biol Pharm Bull.* 2009 Dec;32(12):2018-21. doi: 10.1248/bpb.32.2018. PMID: 19952421.
27. Hou YC, Lin SP, Chao PD. Licorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A. *Food Chem.* 2012 Dec 15;135(4):2307-12. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.061. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22980806.
28. Huang BB, Li GF, Ren F, Tang ZK, Ma HF, Sun YB, Chen LJ, Yang L. [Effect of *Glycyrrhiza inflata* and *Daphne genkwa* on permeabilities of rhodamine 123, a P-glycoprotein substrate across rat jejunum membranes in vitro]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2008 Nov;33(21):2521-6. Chinese. PMID: 19149264.
29. Ha Y, Wang T, Li J, Li J, Lu R, Li J, Chen L, Gan P. Herb-Drug Interaction Potential of Licorice Extract and Paclitaxel: A Pharmacokinetic Study in Rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020 Apr;45(2):257-264. doi: 10.1007/s13318-019-00593-5. PMID: 31820303.
30. Feng X, Ding L, Qiu F. Potential drug interactions associated with glycyrrhizin and glycyrrhetic acid. *Drug Metab Rev.* 2015 May;47(2):229-38. doi: 10.3109/03602532.2015.1029634. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25825801.





## KAYNAKLAR

1. Marrelli, M., Statti, G., & Conforti, F. (2020). *Hypericum spp.: An Update on the Biological Activities and Metabolic Profiles*. Mini reviews in medicinal chemistry, 20(1), 66-87.
2. ŞENGÜL F, ÇAKIR M, ÖZTÜRK B, ÇAKMAK A, VATANSEV H (01 Temmuz 2021) Sarı Kantaron'a Dair (*Hypericum Perforatum L.*): Morfoloji, Etki Mekanizmaları, Aktivite, Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi. *Doğal Yaşam Tıbbi Dergisi* 3 1 1-37.
3. Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. X. (2017). Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 210, 211-221.
4. Biber A., Fischer H., Römer A., Chatterjee S.S. Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(Suppl. 1):36-43. doi: 10.1055/s-2007-979344.
5. Menegazzi M, Masiello P, Novelli M. Anti-Tumor Activity of *Hypericum perforatum L.* and Hyperforin through Modulation of Inflammatory Signaling, ROS Generation and Proton Dynamics. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 28;10(1):18.
6. Hammer K.D.P., Hillwig M.L., Solco A.K.S., Dixon P.M., Delate K., Murphy P.A., Wurtele E.S., Birt D.F. Inhibition of prostaglandin E(2) production by anti-inflammatory hypericum perforatum extracts and constituents in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. *J. Agric. Food Chem.* 2007;55:7323-7331. doi: 10.1021/jf0710074.
7. Schempp C.M., Kirkin V., Simon-Haarhaus B., Kersten A., Kiss J., Termeer C.C., Gilb B., Kaufmann T., Borner C., Sleeman J.P., et al. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*. 2002;21:1242-1250. doi: 10.1038/sj.onc.1205190
8. Quiney C., Billard C., Faussat A.M., Salanoubat C., Ensaf A., Naït-Si Y., Fourneron J.D., Kolb J.-P. Pro-apoptotic properties of hyperforin in leukemic cells from patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2006;20:491-497.
9. You M.-K., Kim H.-J., Kook J.H., Kim H.-A. St. John's Wort Regulates Proliferation and Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells by Inhibiting AMPK/mTOR and Activating the Mitochondrial Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:966.
10. Martínez-Poveda B., Quesada A.R., Medina M.A. Hyperforin, a bio-active compound of St. John's Wort, is a new inhibitor of angiogenesis targeting several key steps of the process. *Int. J. Cancer*. 2005;117:775-780
11. Lorusso G., Vannini N., Sogno I., Generoso L., Garbisa S., Noonan D.M., Albini A. Mechanisms of Hyperforin as an anti-angiogenic angioprevention agent. *Eur. J. Cancer*. 2009;45:1474-1484.
12. Shi Q. Le X., Wang B., Abbruzzese J.L., Xiong Q., He Y., Xie K. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by acidosis in human cancer cells. *Oncogene*. 2001;20:3751-3756.
13. Webb B.A. Chimenti M., Jacobson M.P., Barber D.L. Dysregulated pH: A perfect storm for cancer progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2011;11:671-677.
14. Donà M. Dell'Aica I., Pezzato E., Sartor L., Calabrese F., Della Barbera M., Donella-Deana A., Appendino G., Borsarini A., Caniato R., et al. Hyperforin inhibits cancer invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2004;64:6225-6232.
15. Friedland K., Harteneck C. Hyperforin: To Be or Not to Be an Activator of TRPC(6) In: Nilius B., Gudermann T., Jahn R., Lill R., Petersen O.H., de Tombe P.P., editors. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology Vol. 169. Volume 169*. Springer; Cham, Switzerland: 2015. pp. 1-24.
16. Chan, W.J.J., Adiwidjaja, J., McLachlan, A.J. et al. Interactions between natural products and cancer treatments: underlying mechanisms and clinical importance. *Cancer Chemother Pharmacol* 91, 103-119 (2023).



nedeniyle valerian ailesinin anti tümöral etkileri konusunda yeni araştırmalara açık olduğu düşünülmektedir (36).

İnsan karaciğer hepatoselüler karsinomu (Hepg2) ve insan kolorektal adenokarsinomu (Caco2) hücre hatlarında kediotu kökü ekstraktının sitotoksikite ve oksidatif stres etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hücre hatlarında oksidatif stresi tetiklemediği görülmüş ve anti tümör etkisi olmadığı bildirilmiştir ancak tolere edilebilir konsantrasyonlarda güvenli olabileceği belirtilmiştir (37)

MCF-7 meme kanseri hücre hattında yapılan bir çalışmada valerik asidin muhtemelen histon deasetilaz inhibisyonu ve DNA metilasyonundaki değişiklikler gibi epigenetik modifikasyonlara aracılık ederek meme kanseri hücre proliferasyonunu azaltabildiğini bildirilmiştir (38).

## UYKU BOZUKLUĞU-VALERİANA-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

1997 yılında Eisenberg ve ark tarafından yapılan bir çalışmada uyku bozukluğu nedeniyle toplumda %26 oranında başta çarkıfelek çiçeği, valerian ve kava olmak üzere suplementlerin kullanıldığı görülmüştür. Bununla birlikte kanser hastalarında yapılan kesitsel bir çalışmada 981 kanser hastasının %31 inde uyku bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (39).

Kanser hastalarında benzodiazepin ve anksiyolitik gibi tıbbi ilaçların yanında destek tedavilerinin kullanıldığı da görülmektedir. St Johns Wort (sarı kantaron) gibi ciddi ilaç etkileşimi olan bitkisel preparatların yan etkileri göz önüne alındığında; Valeriana officinalis kullanımının sitokrom enzim etkileşimi yoluyla diğer ilaç metabolizmasını, kemoterapi aktivasyonu veya klirensini etkileyip etkilemediği konusunda kanıt dayalı bildirim olmamıştır. Bu bağlamda bakıldığında benzodiazepin ve anksiyolitikler ile kullanımında riskler barındırır da, şu anki geçerli klinik gözlemlerle farmakodinamik etkileşimleriyle

ilgili bir risk kanıtlanamamıştır (40, 41).

## SONUÇ

Valeriana officinalis daha çok uyku bozukluğu için sedatif özelliği nedeniyle kullanılmaktadır. Kanser tedavisi yönünden sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır ve drog-kök kullanımının (geleneksel usullerle) faydası olup olmadığı ile ilgili bildirim ulaşılamamıştır. Valeriana ailesine ait grup etkisi ve metabolitlerinin incelendiği çalışmalarda kanser üzerine olumlu etkileri bildirilmekle birlikte çalışmalar halen invitro hücre hatları düzeyinde kalmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Li J, Li X, Wang C, Zhang M, Ye M, Wang Q. The potential of Valeriana as a traditional Chinese medicine: traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:973138.
2. Karamanoğlu K, Koyuncu M. Türkiye Valeriana (Kediotu) türleri üzerinde sistematik araştırmalar, Ankara Ecz. Fak Der. 1974;4(1):149-78.
3. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal medicine. Expanded commission E monographs: Integrative Medicine Communications; 2000.
4. Han R, Nusbaum O, Chen X, Zhu Y. Valeric acid suppresses liver cancer development by acting as a novel HDAC inhibitor. *Molecular Therapy-Oncolytics*. 2020;19:8-18.
5. Wang F, Zhang Y, Zheng X, Dai Z, Liu B, Ma S. Research progress of the structure and biological activities of iridoids compounds. *China Acad J Electron Publ House*. 2019;33:91-8.
6. Zuo Y, Wang Y, Zhang Z, Yan H, Xu Y. Study on the chemical components of lignans of Valeriana officinalis. *J Chin Med Mat*. 2018;41:1091-4.
7. Jugran AK, Bahukhandi A, Dhyani P, Bhatt ID, Rawal RS, Nandi SK. Impact of altitudes and habitats on valerianic acid, total phenolics, flavonoids, tannins, and antioxidant activity of Valeriana jatamansi. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2016;179:911-26.
8. Wang PC, Ran XH, Chen R, Luo HR, Ma QY, Liu YQ, et al. Sesquiterpenoids and lignans from the roots of Valeriana officinalis L. *Chemistry & Biodiversity*. 2011;8(10):1908-13.
9. Torssell K, Wahlberg K. Isolation, structure and synthesis of alkaloids from Valeriana officinalis L. *Acta Chem Scand*. 1967;21(1):53-62.
10. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Macedo T. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Medica*. 1994;60(03):278-9.
11. Morazzoni P, Bombardelli E. Valeriana officinalis: Traditional used and recent evaluation of activity. *Fitoterapia (Milano)*. 1995;66(2):99-112.

12. Torres-Hernández BA, Del Valle-Mojica LM, Ortíz JG. Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylentetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). BMC complementary and alternative medicine. 2015;15:1-10.
13. Han R, Nusbaum O, Chen X, Zhu Y. Valeric Acid Suppresses Liver Cancer Development by Acting as a Novel HDAC Inhibitor. Molecular therapy oncolytics. 2020;19:8-18.
14. Mishra MK, Kukal S, Paul PR, Bora S, Singh A. Insights into Structural Modifications of Valproic Acid and Their Pharmacological Profile. 2021;27(1).
15. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood. 2007;109(1):31-9.
16. Wang R-J, Huang Q, Yong Y, Li H-X, Zhang S-J, Chen B-H, et al. Studies on chemical constituents of Valeriana plants and their biological activities. Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhongyao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica. 2016;41(8):1405-14.
17. Li J, Li X, Wang C, Zhang M, Ye M, Wang Q. The potential of Valeriana as a traditional Chinese medicine: Traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. Frontiers in pharmacology. 2022;13:973138.
18. Valle-Mojica D, Lisa M, Cordero-Hernández JM, González-Medina G, Ramos-Vélez I, Berríos-Cartagena N, et al. Aqueous and ethanolic Valeriana officinalis extracts change the binding of ligands to glutamate receptors. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011;2011.
19. Orhan IE. A review focused on molecular mechanisms of anxiolytic effect of Valeriana officinalis L. in connection with its phytochemistry through in vitro/in vivo studies. Current Pharmaceutical Design. 2021;27(28):3084-90.
20. Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2002;16(7):650-4.
21. Eadie MJ. Could valerian have been the first anticonvulsant? Epilepsia. 2004;45(11):1338-43.
22. Malva JO, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of Valeriana officinalis extracts. Neurotoxicity research. 2004;6:131-40.
23. Rawat S, Jugran AK, Bhatt ID, Rawal RS, Andola HC, Dhar U. Essential oil composition and antioxidant activity in Valeriana jatamansi Jones: influence of seasons and growing sources. Journal of Essential oil Research. 2017;29(1):101-7.
24. Yang B, Zhu R, Tian S, Wang Y, Lou S, Zhao H. Jatamansaltrate P induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy in human breast cancer cells in vitro and in vivo. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;89:1027-36.
25. Xue C, HE X, QU W, LI Y, Zeng L, Peng R. Improvement of Valerian-ligusticum extract on cerebral microcirculatory disturbance. Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2005:171-4.
26. Chen H-W, Wei B-J, He X-H, Liu Y, Wang J. Chemical components and cardiovascular activities of Valeriana spp. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;2015.
27. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders—A systematic review and meta-analysis. Journal of Evidence-Based Integrative Medicine. 2020;25:2515690X20967323.
28. Tian S, Wang Z, Wu Z, Wei Y, Yang B, Lou S. Valtrate from Valeriana jatamansi Jones induces apoptosis and inhibits migration of human breast cancer cells in vitro. Natural product research. 2020;34(18):2660-3.
29. Tan Y-Z, Peng C, Hu C-J, Li H-X, Li W-B, He J-L, et al. Iridoids from Valeriana jatamansi induce autophagy-associated cell death via the PDK1/Akt/mTOR pathway in HCT116 human colorectal carcinoma cells. Bioorganic Chemistry. 2019;87:136-41.
30. Lin S, Fu P, Chen T, Ye J, Su Y-Q, Yang X-W, et al. Minor valepotriates from Valeriana jatamansi and their cytotoxicity against metastatic prostate cancer cells. Planta medica. 2014:56-61.
31. Liu X, Hu Y, Xue Z, Zhang X, Liu X, Liu G, et al. Valtrate, an iridoid compound in Valeriana, elicits anti-glioblastoma activity through inhibition of the PDGFRA/MEK/ERK signaling pathway. Journal of Translational Medicine. 2023;21(1):1-19.
32. Chen L, Feng D, Qian Y, Cheng X, Song H, Qian Y, et al. Valtrate as a novel therapeutic agent exhibits potent anti-pancreatic cancer activity by inhibiting Stat3 signaling. Phytomedicine. 2021;85:153537.
33. Bos R, Hendriks H, Scheffer JJ, Woerdenbag HJ. Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. Phytomedicine. 1998;5(3):219-25.
34. Kakehashi A, Kato A, Ishii N, Wei M, Morimura K, Fukushima S, et al. Valerian inhibits rat hepatocarcinogenesis by activating GABA (A) receptor-mediated signaling. PLoS One. 2014;9(11):e113610.
35. Lin S, Fu P, Chen T, Ye J, Su YQ, Yang XW, et al. Minor valepotriates from Valeriana jatamansi and their cytotoxicity against metastatic prostate cancer cells. Planta Med. 2015;81(1):56-61.
36. Matsumoto T, Yoshikawa H, Kitagawa T, Imahori D, Ohta T, Yoshida T, et al. Chemical Structures and Anti-proliferative Effects of Valeriana fauriei Constituents on Cancer Stem Cells. Chemical & pharmaceutical bulletin. 2023;71(7):495-501.
37. Kara M, Alparslan ED. In Vitro Cytotoxicity and Oxidative Stress Evaluation of Valerian (Valeriana officinalis) Methanolic Extract in Hepg2 and Caco2 Cells. 2021;18(5):604-8.
38. Shi F, Li Y, Han R, Fu A, Wang R, Nusbaum O, et al. Valerian and valeric acid inhibit growth of breast cancer cells possibly by mediating epigenetic modifications. Sci Rep. 2021;11(1):2519.
39. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. Social science & medicine (1982). 2002;54(9):1309-21.
40. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM. 2014;2014.
41. Block KI, Gyllenhaal C, Mead MN. Safety and efficacy of herbal sedatives in cancer care. Integr Cancer Ther. 2004;3(2):128-48.



lerinin çoğalmasını, istilasını ve apoptozunu etkiler. Bazı araştırmacılar, ürotelyal karsinomları ile yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlara dayanarak Astragalus türlerinin antikanser özelliklerinin immünolojik mekanizmalarla açıklanabileceğini düşündürdü, Rittenhouse ve ark. , A. membranaceus'un tümörle ilişkili makrofaj baskılanmasını ortadan kaldırarak antitümör aktivitesini gösterebileceğini bildirdi(38).

	EG group (n = 113)	CG group (n = 110)	t	P
Incidences of cardiotoxicity				
I	9 (8%)	23 (20.9%)	19.673	.00001
II	6 (5.3%)	15 (13.6%)		
III	2 (1.8%)	18 (16.4%)		
IV	0	10 (9.1%)		

Şekil 2.

## SONUÇ

Son yıllarda, insan hastalıklarının tedavisinde aktif bitkisel bileşiklerin kullanımına yönelik artan bir ilgi olmuştur. Bunun nedeni, bitkisel formülasyonların, inflamasyon ve enfeksiyon hastalıklarının yanı sıra kanser gibi daha karmaşık sağlık sorunlarının tedavisinde etkinlik oluşturabilir. Bunun yanı sıra bitkisel ilaçların nispeten toksik olmayan doğasından ve immünomodülatör özelliğinden yararlanabilir. Astragalus flavonoidleri, antikarsinogenik etkileri kolaylaştırmada etkili olduğu düşünülen bitkisel bileşiklerdir. Bu etkiler, bitkinin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ancak, bu konuda yapılan faz 3 klinik çalışma olmaması nedeniyle rutin pratiği değiştirecek düzeyde etkileri net olarak ortaya konamamıştır.

APS, astragalus flavonoidlerinin bir türüdür. APS, özellikle kolon kanserleri olmak üzere çeşitli gastrointestinal kanserlerin tedavisinde potansiyele sahip olarak gösterilmiştir. APS, antitümöral aktivitelerinde farklı kemoterapötik kombinasyonlarla iyi bir sinerjistik çalışma ilişkisine sahip olmanın yanı sıra, immünomodülatör

ve organ koruyucu etkileri ile konvansiyonel ilaçların zararlı sistemik yan etkilerini de hafifletebileceği öne sürülmüştür(39-43). Ancak, yapılan çalışmaların yüksek volümlü faz 3 insan çalışmalarından ziyade düşük volümlü in vivo çalışmalarından dolayı pratiği değiştirecek klinik faz 3 çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Astragalus'un anti-kanser potansiyeli ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Astragalus'un kanser tedavisinde etkili bir olarak rutin pratiğe girmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır(13).

## KAYNAKLAR

1. Qin, S.-Y., et al., *Combinational strategy for high-performance cancer chemotherapy*. Biomaterials, 2018. **171**: p. 178-197.
2. Patel, M.K., et al., *Physicochemical, scavenging and anti-proliferative analyses of polysaccharides extracted from psyllium (Plantago ovata Forssk) husk and seeds*. International journal of biological macromolecules, 2019. **133**: p. 190-201.
3. Khan, T., A. Date, H. Chawda, and K. Patel, *Polysaccharides as potential anticancer agents—A review of their progress*. Carbohydrate polymers, 2019. **210**: p. 412-428.
4. Na, D., et al., *Astragalus extract inhibits destruction of gastric cancer cells to mesothelial cells by anti-apoptosis*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(5): p. 570.
5. Zee-Cheng, R., *Shi-quan-da-bu-tang (ten significant tonic decoction), SQI. A potent Chinese biological response modifier in cancer immunotherapy, potentiation and detoxification of anticancer drugs*. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology, 1992. **14**(9): p. 725-736.
6. Liu, J., et al., *Astragalus polysaccharide stimulates glucose uptake in L6 myotubes through AMPK activation and AS160/TBC1D4 phosphorylation*. Acta Pharmacologica Sinica, 2013. **34**(1): p. 137-145.
7. Yu, J., et al., *Apoptosis of human gastric carcinoma MGC-803 cells induced by a novel Astragalus membranaceus polysaccharide via intrinsic mitochondrial pathways*. International journal of biological macromolecules, 2019. **126**: p. 811-819.
8. Yang, B., B. Xiao, and T. Sun, *Antitumor and immunomodulatory activity of Astragalus membranaceus polysaccharides in H22 tumor-bearing mice*. International Journal of Biological Macromolecules, 2013. **62**: p. 287-290.
9. Guo, L., S.-P. Bai, L. Zhao, and X.-H. Wang, *Astragalus polysaccharide injection integrated with vinorelbine and cisplatin for patients with advanced non-small cell lung*

- cancer: effects on quality of life and survival. *Medical Oncology*, 2012. **29**: p. 1656-1662.
10. Li, W., et al., *Anti-tumor potential of astragalus polysaccharides on breast cancer cell line mediated by macrophage activation*. *Materials Science and Engineering: C*, 2019. **98**: p. 685-695.
  11. Ma, X.Q., et al., *Chemical analysis of Radix Astragali (Huangqi) in China: a comparison with its adulterants and seasonal variations*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2002. **50**(17): p. 4861-4866.
  12. Mills, S. and K. Bone, *Principles and practice of phytotherapy. Modern herbal medicine*. 2000: Churchill Livingstone.
  13. Auyeung, K.K., Q.-B. Han, and J.K. Ko, *Astragalus membranaceus: a review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers*. *The American journal of Chinese medicine*, 2016. **44**(01): p. 1-22.
  14. Chattopadhyay, N., et al., *Polysaccharides from *Turbinaria conoides*: Structural features and antioxidant capacity*. *Food Chemistry*, 2010. **118**(3): p. 823-829.
  15. Borazjani, N.J., M. Tabarsa, S. You, and M. Rezaei, *Purification, molecular properties, structural characterization, and immunomodulatory activities of water soluble polysaccharides from *Sargassum angustifolium**. *International journal of biological macromolecules*, 2018. **109**: p. 793-802.
  16. Wang, Q., et al.,  *$\beta$ -Glucans: Relationships between modification, conformation and functional activities*. *Molecules*, 2017. **22**(2): p. 257.
  17. c Ooi, V.E. and F. Liu, *Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes*. *Current medicinal chemistry*, 2000. **7**(7): p. 715-729.
  18. Zee-Cheng, R., *A potent Chinese biological response modifier in cancer immunotherapy, potetiation and detoxification of anticancer drugs*. *Methods Find Exp Clin Phamacol*, 1992. **14**: p. 725-736.
  19. Yoshida, Y., et al., *Immunomodulating activity of Chinese medicinal herbs and *Oldenlandia diffusa* in particular*. *International Journal of Immunopharmacology*, 1997. **19**(7): p. 359-370.
  20. Chu, D.-T., W. Wong, and G. Mavligit, *Immunotherapy with Chinese medicinal herbs. II. Reversal of cyclophosphamide-induced immune suppression by administration of fractionated *Astragalus membranaceus* in vivo*. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 1988. **25**(3): p. 125-129.
  21. Jiao, Y., J. Wen, and X. Yu, *Influence of flavonoid of *Astragalus membranaceus*'s stem and leaves on the function of cell mediated immunity in mice*. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 1999. **19**(6): p. 356-358.
  22. Shimizu, N., M. Tomoda, M. Kanari, and R. GONDA, *An acidic polysaccharide having activity on the reticuloendothelial system from the root of *Astragalus mongholicus**. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1991. **39**(11): p. 2969-2972.
  23. Shao, B.-M., et al., *A study on the immune receptors for polysaccharides from the roots of *Astragalus membranaceus*, a Chinese medicinal herb*. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. **320**(4): p. 1103-1111.
  24. Lee, K.Y. and Y.J. Jeon, *Macrophage activation by polysaccharide isolated from *Astragalus membranaceus**. *International immunopharmacology*, 2005. **5**(7-8): p. 1225-1233.
  25. Yin, X., et al., *Protective effects of *Astragalus saponin I* on early stage of diabetic nephropathy in rats*. *Journal of pharmacological sciences*, 2004. **95**(2): p. 256-266.
  26. Kiyohara, H., et al., *Different contributions of side-chains in  $\beta$ -D-(1 $\rightarrow$  3, 6)-galactans on intestinal Peyer's patch-immunomodulation by polysaccharides from *Astragalus mongholicus* Bunge*. *Phytochemistry*, 2010. **71**(2-3): p. 280-293.
  27. Wu, J., et al., **Astragalus polysaccharide* enhanced antitumor effects of Apatinib in gastric cancer AGS cells by inhibiting AKT signalling pathway*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. **100**: p. 176-183.
  28. Ferreira, S.S., et al., *Structure-function relationships of immunostimulatory polysaccharides: A review*. *Carbohydrate polymers*, 2015. **132**: p. 378-396.
  29. Pang, G., F. Wang, and L.W. Zhang, *Dose matters: Direct killing or immunoregulatory effects of natural polysaccharides in cancer treatment*. *Carbohydrate polymers*, 2018. **195**: p. 243-256.
  30. Li, W., et al., *Characterization and anti-tumor bioactivity of astragalus polysaccharides by immunomodulation*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020. **145**: p. 985-997.
  31. Auyeung, K.K., C.H. Cho, and J.K. Ko, *A novel anticancer effect of *Astragalus saponins*: Transcriptional activation of NSAID-activated gene*. *International journal of cancer*, 2009. **125**(5): p. 1082-1091.
  32. Tin, M.M., et al., **Astragalus saponins* induce growth inhibition and apoptosis in human colon cancer cells and tumor xenograft*. *Carcinogenesis*, 2007. **28**(6): p. 1347-1355.
  33. Cassileth, B.R., et al., *Safety and pharmacokinetic trial of docetaxel plus an *Astragalus*-based herbal formula for non-small cell lung cancer patients*. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2009. **65**: p. 67-71.
  34. Song, J., et al., **Astragalus polysaccharide* promotes adriamycin-induced apoptosis in gastric cancer cells*. *Cancer management and research*, 2020: p. 2405-2414.
  35. Wu, J., et al., *Traditional Chinese medicine *Astragalus polysaccharide* enhanced antitumor effects of the angiogenesis inhibitor apatinib in pancreatic cancer cells on proliferation, invasiveness, and apoptosis*. *OncoTargets and therapy*, 2018: p. 2685-2698.
  36. Li, X., et al., *Preventing effect of *astragalus polysaccharide* on cardiotoxicity induced by chemotherapy of epirubicin: A pilot study*. *Medicine*, 2022. **101**(32).
  37. Duan, P. and Z. Wang, *Clinical study on effect of *Astragalus* in efficacy enhancing and toxicity reducing of chemotherapy in patients of malignant tumor*. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi= Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2002. **22**(7): p. 515-517.



38. Rittenhouse, J.R., P.D. Lui, and B.H. Lau, *Chinese medicinal herbs reverse macrophage suppression induced by urological tumors*. The Journal of urology, 1991. **146**(2): p. 486-490.
39. Jia, R., et al., *In vitro and in vivo hepatoprotective and antioxidant effects of Astragalus polysaccharides against carbon tetrachloride-induced hepatocyte damage in common carp (Cyprinus carpio)*. Fish physiology and biochemistry, 2012. **38**: p. 871-881.
40. Tang, L., Y. Liu, Y. Wang, and C. Long, *Phytochemical analysis of an antiviral fraction of Radix astragali using HPLC-DAD-ESI-MS/MS*. Journal of natural medicines, 2010. **64**: p. 182-186.
41. Karimi, P., et al., *The effects of excess copper on antioxidative enzymes, lipid peroxidation, proline, chlorophyll, and concentration of Mn, Fe, and Cu in Astragalus neo-mobayenii*. The Scientific World Journal, 2012. **2012**.
42. Cui, R., et al., *Suppressive effect of Astragalus membranaceus Bunge on chemical hepatocarcinogenesis in rats*. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2003. **51**: p. 75-80.
43. Kim, W., S.H. Kim, S.K. Park, and M.S. Chang, *Astragalus membranaceus ameliorates reproductive toxicity induced by cyclophosphamide in male mice*. Phytotherapy Research, 2012. **26**(9): p. 1418-1421.



gulanmasına bağlı olarak karın krampları, ishal ve buna bağlı elektrolit bozuklukları rapor edilmiştir (14). Bazı ön çalışmalarda Aloe veranın kan şekeri düşürücü etkisi olduğu belirtilmiş, Aloe vera kullanan veya kullanmayı düşünen diyabet hastaları olası hiperglisemi riski konusunda uyarılmıştır (14).

## SONUÇ

Aloe vera ile yapılan literatür taramalarında aloe vera bitkisinin en çok araştırıldığı alan radyoterapi yan etki yönetimi ile ilgilidir. Aloe vera bitkisinin kemoterapi etkinliğini arttırmada ve kemoterapi yan etkileri ile başa çıkmada yüksek kanıt düzeyli bir yayın görülememektedir. Kemoterapi etkinliğini arttırdığına dair yayınlar olsa da zayıf kanıtlı ve güçlü bir tasarımda olmayan yayınlar olduğu görülmektedir.

Özellikle kemoterapi gibi tedaviler alırken ilaç etkileşimleri çok önemlidir. Belirgin bir faydası gösterilemediği, fakat yan etkilerinin ve serum ilaç düzeyini etkilediği kesin olarak gösterilen bu bitkinin kemoterapi gören hastalarda kullanımı günümüz verileri ışığında önerilmez.

Öte yandan cilt üzerine olumlu etkileri olduğu ispatlanan Aloe vera'nın radyoterapi ilişkili cilt lezyonlarına faydalı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Aloe vera'nın faydalı olabileceğine kanıt düzeyi en yüksek veri radyoterapi ilişkili proktittir(4).

Aloe vera'nın kemoterapi yan etkileri ile mücadelede kullanımı için ve kemoterapi etkinliğine faydasının gösterilmesi için yüksek hasta sayılı, randomize çift kör ile yapılmış kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu süreçte sağlık profesyonelleri aloe vera'nın yan etkilerini ve olası ilaç etkileşimlerini göz önüne almalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract.* 1999 Oct;49(447):823–8.
2. Gao Y, Kuok KI, Jin Y, Wang R. Biomedical applications of Aloe vera. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(sup1):S244–56.
3. Farrugia CJE, Burke ES, Haley ME, Bedi KT, Gandhi MA. The use of aloe vera in cancer radiation: An updated comprehensive review. Vol. 35, *Complementary Therapies in Clinical Practice.* Churchill Livingstone; 2019. p. 126–30.
4. Sahebnaasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardost H, Ala S, et al. Successful Treatment of Acute Radiation Proctitis with Aloe Vera: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Trial. *J Altern Complement Med.* 2017 Nov;23(11):858–65.
5. Chaput G, Regnier L. Radiotherapy: Clinical pearls for primary care. *Can Fam Physician.* 2021 Oct;67(10):753–7.
6. Ahmadloo N, Kadkhodaei B, Omidvari S, Mosalaei A, Ansari M, Nasrollahi H, et al. Lack of Prophylactic Effects of Aloe Vera Gel on Radiation Induced Dermatitis in Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Apr 1;18(4):1139–43.
7. Haddad P, Amouzgar-Hashemi F, Samsami S, Chinchian S, Oghabian MA. Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. *Curr Oncol.* 2013 Aug;20(4):e345–8.
8. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer.* 2015 Jun;15(3):181–90.e1–4.
9. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs.* 2002 Dec;25(6):442–51.
10. Nyström J, Svensk AC, Lindholm-Sethson B, Geladi P, Larson J, Franzén L. Comparison of three instrumental methods for the objective evaluation of radiotherapy induced erythema in breast cancer patients and a study of the effect of skin lotions. *Acta Oncol.* 2007;46(7):893–9.
11. Djuv A, Nilsen OG. Aloe vera juice: IC<sub>50</sub> and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother Res.* 2012 Mar;26(3):445–51.
12. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, Zago R, Colciago M, Messina G, et al. A randomized study of chemotherapy versus biochemotherapy with chemotherapy plus Aloe arborescens in patients with metastatic cancer. *In Vivo.* 2009;23(1):171–5.
13. Ünlü A, Nayir E, Ay H, Kirca Ö, Özdoğan M. Aloe vera and cancer. Vol. 31, *Türk Onkoloji Dergisi.* Istanbul Tıp Fakültesi; 2016. p. 68–72.
14. Boudreau MD, Beland FA, Nichols JA, Pogribna M. Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized [corrected] whole leaf extract of Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2013 Aug;(577):1–266.



## KAYNAKLAR

1. Joshua A. Hartsel, Joshua Eades, Brian Hickory, Alexandros Makriyannis, Chapter 53 - Cannabis sativa and Hemp, Editor(s): Ramesh C. Gupta, Nutra-ceuticals, Academic Press, 2016, Pages 735-754, ISBN 9780128021477, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00053-X>.
2. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016 Feb 4;7:19. doi: 10.3389/fpls.2016.00019. PMID: 26870049; PMCID: PMC4740396.
3. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358. Erratum in: *JAMA.* 2015 Aug 4;314(5):520. Erratum in: *JAMA.* 2015 Aug 25;314(8):837. Erratum in: *JAMA.* 2015 Dec 1;314(21):2308. Erratum in: *JAMA.* 2016 Apr 12;315(14):1522. PMID: 26103030.
4. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Borah R, Sharm B, Pandhi S, Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of Cannabis sativa L: an overview. *Phytother Res.* 2021 Jul 08;35(11):6010. <https://doi.org/10.1002/ptr.7213>
5. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 4;2018:1691428. doi: 10.1155/2018/1691428. PMID: 30627539; PMCID: PMC6304621.
6. Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids--an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs.* 2013 Jul-Aug;45(3):199-210. doi: 10.1080/02791072.2013.805976. PMID: 24175484.
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):436-44. doi: 10.1038/nature07205. PMID: 18650914.
8. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Oct;12(10):584-96. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.105. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122183.
9. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev.* 2010 Feb;20(1):65-71. doi: 10.1016/j.gde.2009.11.004. Epub 2009 Dec 25. PMID: 20036794; PMCID: PMC2821983.
10. Tanaka K, Babic I, Nathanson D, Akhavan D, Guo D, Gini B, Dang J, Zhu S, Yang H, De Jesus J, Amzajerdi AN, Zhang Y, Dibble CC, Dan H, Rinkenbaugh A, Yong WH, Vinters HV, Gera JF, Cavenee WK, Cloughesy TF, Manning BD, Baldwin AS, Mischel PS. Oncogenic EGFR signaling activates an mTORC2-NF- $\kappa$ B pathway that promotes chemotherapy resistance. *Cancer Discov.* 2011 Nov;1(6):524-38. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0124. Epub 2011 Sep 13. PMID: 22145100; PMCID: PMC3229221
11. Mackie K, Stella N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *AAPS J.* 2006 Apr 28;8(2):E298-306. doi: 10.1007/BF02854900. PMID: 16796380; PMCID: PMC3231556.
12. Jean-Gilles L, Braitch M, Latif ML, Aram J, Fahey AJ, Edwards LJ, Robins RA, Tanasescu R, Tighe PJ, Gran B, Showe LC, Alexander SP, Chapman V, Kendall DA, Constantinescu CS. Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. *Acta Physiol (Oxf).* 2015 May;214(1):63-74. doi: 10.1111/apha.12474. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25704169; PMCID: PMC4669958.
13. Elbaz M, Nasser MW, Ravi J, Wani NA, Ahirwar DK, Zhao H, Oghumu S, Satskar AR, Shilo K, Carson WE 3rd, Ganju RK. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Mol Oncol.* 2015 Apr;9(4):906-19. doi: 10.1016/j.molonc.2014.12.010. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25660577; PMCID: PMC4387115.
14. Blázquez C, González-Feria L, Alvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzmán M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 2004 Aug 15;64(16):5617-23. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3927. PMID: 15313899.
15. Sánchez C., Galve-Roperh I., Canova C., Brachet P., Guzmán M. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett.* 1998;436:6-10. doi: 10.1016/S0014-5793(98)01085-0.
16. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006 Jul 17;95(2):197-203. doi: 10.1038/sj.bjc.6603236. Epub 2006 Jun 27. PMID: 16804518; PMCID: PMC2360617.
17. Sánchez C, de Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, Galve-Roperh I, Hufman JW, Ramón y Cajal S, Guzmán M. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 2001 Aug 1;61(15):5784-9. PMID: 11479216.
18. Krishnamurthy M, Gurley S, Moore BM 2nd. Exploring the substituent effects on a novel series of C1'-dimethyl-aryl Delta8-tetrahydrocannabinol analogs. *Bioorg Med Chem.* 2008 Jul 1;16(13):6489-500. doi: 10.1016/j.bmc.2008.05.034. Epub 2008 May 20. PMID: 18524604.
19. Gazzero P, Malfitano AM, Proto MC, Santoro A, Pisanti S, Caruso MG, Notarnicola M, Messa C, Laezza C, Misso G, Caraglia M, Bifulco M. Synergistic inhibition of human colon cancer cell growth by the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant and oxaliplatin. *Oncol Rep.* 2010 Jan;23(1):171-5. PMID: 19956878.
20. Proto MC, Fiore D, Bifulco M, Gazzero P. Rimonabant and Cannabidiol Rewrite the Interactions between Breast Cancer Cells and Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 30;24(17):13427. doi: 10.3390/ijms241713427. PMID: 37686233; PMCID: PMC10487984.

21. Dando I, Donadelli M, Costanzo C, Dalla Pozza E, D'Alessandro A, Zolla L, Palmieri M. Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells. *Cell Death Dis.* 2013 Jun 13;4(6):e664. doi: 10.1038/cddis.2013.151. PMID: 23764845; PMCID: PMC3698539.
22. Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Hausteil M, Borchert P, Schmuhl E, Linnebacher M, Hinz B. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J.* 2012 Apr;26(4):1535-48. doi: 10.1096/fj.11-198184. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22198381.
23. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 18;15(3):591. doi: 10.3390/cancers15030591. PMID: 36765547; PMCID: PMC9913127..
24. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1058-1069. doi: 10.3904/kjim.2018.162. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29929349; PMCID: PMC6234399.
25. World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability.* World Health Organization, 1996.
26. Roberto A, Greco MT, Uggeri S, Cavuto S, Deandrea S, Corli O, Apolone G. Living systematic review to assess the analgesic undertreatment in cancer patients. *Pain Pract.* 2022 Apr;22(4):487-496. doi: 10.1111/papr.13098. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35014151.
27. Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, Chow E, O'Hearn S. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med.* 2017 Dec;6(Suppl 2):S215-S222. doi: 10.21037/apm.2017.08.05. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28866904.
28. Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Curr Mol Pharmacol.* 2019;12(3):239-248. doi: 10.2174/1874467212666190215112036. PMID: 30767756; PMCID: PMC6864585.
29. Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, Lu HC, Hille B, Mackie K. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 19;105(7):2699-704. doi: 10.1073/pnas.0711278105. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263732; PMCID: PMC2268199.
30. Bian YM, He XB, Jing YK, Wang LR, Wang JM, Xie XQ. Computational systems pharmacology analysis of cannabidiol: a combination of chemogenomics-knowledgebase network analysis and integrated in silico modeling and simulation. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Mar;40(3):374-386. doi: 10.1038/s41401-018-0071-1. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30202014; PMCID: PMC6460368.
31. da Fonseca Pacheco D, Klein A, de Castro Perez A, da Fonseca Pacheco CM, de Francischi JN, Duarte ID. The mu-opioid receptor agonist morphine, but not agonists at delta- or kappa-opioid receptors, induces peripheral antinociception mediated by cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2008 Jul;154(5):1143-9. doi: 10.1038/bjp.2008.175. Epub 2008 May 12. PMID: 18469844; PMCID: PMC2465574.
32. Uhelski ML, Cain DM, Harding-Rose C, Simone DA. The non-selective cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 attenuates responses of C-fiber nociceptors in a murine model of cancer pain. *Neuroscience.* 2013 Sep 5;247:84-94. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.003. Epub 2013 May 11. PMID: 23673278; PMCID: PMC3753184.
33. Burgos E, Gómez-Nicola D, Pascual D, Martín MI, Nieto-Sampedro M, Goicoechea C. Cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents the development of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. Possible involvement of spinal glial cells. *Eur J Pharmacol.* 2012 May 5;682(1-3):62-72. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.02.008. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22374260.
34. King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RE, Tallarida RJ, Walker EA, Ward SJ. Single and combined effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* 2017 Sep;174(17):2832-2841. doi: 10.1111/bph.13887. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28548225; PMCID: PMC5554313.
35. Deng L, Guindon J, Vemuri VK, Thakur GA, White FA, Makriyannis A, Hohmann AG. The maintenance of cisplatin- and paclitaxel-induced mechanical and cold allodynia is suppressed by cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor activation and independent of CXCR4 signaling in models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Mol Pain.* 2012 Sep 22;8:71. doi: 10.1186/1744-8069-8-71. PMID: 22998838; PMCID: PMC3502129.
36. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Aug;46(2):207-18. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23141881.
37. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, Shbiro L, Novack V. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med.* 2018 Mar;49:37-43. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.023. PMID: 29482741.
38. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Jan;47(1):166-73. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23742737.
39. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):293-301. doi: 10.1007/s11481-015-9600-6. Epub 2015 Mar 22. PMID: 25796592.

40. Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela JA, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, Tamés MJ, Muros B, Lecumberri MJ, Feliu J, Martínez P, Adansa JC, Martínez MJ, López R, Blasco A, Gascón P, Calvo V, Luna P, Montalar J, Del Barrio P, Tornamira MV. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2833-40. doi: 10.1007/s00520-015-2809-3. Epub 2015 Jun 17. Erratum in: *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2841. PMID: 26081597; PMCID: PMC4519584.
41. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1356-67. doi: 10.1056/NEJMr1515442. PMID: 27050207.
42. Gilmore, James W., ve diğerleri. "ABD toplum onkoloji pratiğinde antiemetik kilavuz tutarlılığı ve kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma insidansı: INSPIRE Çalışması." *Onkoloji uygulamaları dergisi* 10.1 (2014): 68-74.
43. Gomez DR, Liao KP, Giordano S, Nguyen H, Smith BD, Elting LS. Adherence to national guidelines for antiemesis prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lung cancer: a population-based study. *Cancer*. 2013 Apr 1;119(7):1428-36. doi: 10.1002/cncr.27899. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23212885.
44. Chan A, Low XH, Yap KY. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Manag Care Pharm*. 2012 Jun;18(5):385-94. doi: 10.18553/jmcp.2012.18.5.385. PMID: 22663171; PMCID: PMC10438054.
45. Van Laar ES, Desai JM, Jatoi A. Professional educational needs for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): multinational survey results from 2388 health care providers. *Support Care Cancer*. 2015 Jan;23(1):151-7. doi: 10.1007/s00520-014-2325-x. PMID: 25015057; PMCID: PMC4291310.
46. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease--successes and failures. *FEBS J*. 2013 May;280(9):1918-43. doi: 10.1111/febs.12260. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23551849; PMCID: PMC3684164.
47. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1975 Oct 16;293(16):795-7. doi: 10.1056/NEJM197510162931603. PMID: 1099449.
48. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001 Jul 7;323(7303):16-21. doi: 10.1136/bmj.323.7303.16. PMID: 11440936; PMCID: PMC34325.
49. Marinol<sup>®</sup> (dronabinol) capsules [package insert] (2017) AbbVie Inc., North Chicago
50. Cesamet<sup>®</sup> (nabilone) capsules for oral administration [package insert] (2013) Meda Pharmaceuticals, Somerset
51. SYNDROS<sup>™</sup> (dronabinol) oral solution, CX [package insert] (2016) Insys Therapeutics, Inc., Chandler
52. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*. 2017 Jan 25;356:j108. doi: 10.1136/bmj.j108. PMID: 28122812; PMCID: PMC5266623.
53. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2-3):343-51. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.025. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22727334.
54. Graczyk M, Łukowicz M, Dzierzanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2021 Mar 12;12:620073. doi: 10.3389/fpsy.2021.620073. PMID: 33776815; PMCID: PMC7994770.
55. Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. An investigation of cannabis use for insomnia in depression and anxiety in a naturalistic sample. *BMC Psychiatry*. 2022 Apr 28;22(1):303. doi: 10.1186/s12888-022-03948-6. PMID: 35484520; PMCID: PMC9052466.
56. Botsford SL, Yang S, George TP. Cannabis and Cannabinoids in Mood and Anxiety Disorders: Impact on Illness Onset and Course, and Assessment of Therapeutic Potential. *Am J Addict*. 2020 Jan;29(1):9-26. doi: 10.1111/ajad.12963. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31577377; PMCID: PMC6925309.
57. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, Lesourd B, Jeandel C, Ferry M, Rolland Y, Paillaud E. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2017 Dec;36(6):1473-1482. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.003. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28017447.
58. Kramer JL. Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):109-22. doi: 10.3322/caac.21260. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25503438.
59. Blumentrath CG, Dohrmann B, Ewald N. Cannabinoid hyperemesis and the cyclic vomiting syndrome in adults: recognition, diagnosis, acute and long-term treatment. *Ger Med Sci*. 2017 Mar 21;15:Doc06. doi: 10.3205/000247. PMID: 28400711; PMCID: PMC5360975.
60. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 2;109(40):E2657-64. doi: 10.1073/pnas.1206820109. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22927402; PMCID: PMC3479587.
61. Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, Bellocchio L, Soria-Gomez E, Busquets-Garcia A, Pagano Zottola AC, Delamarre A, Cannich A, Vincent P, Varilh M, Robin LM, Terral G, García-Fernández MD, Colavita M, Mazier W, Drago F, Puente N, Reguero L, Elezgarai I, Dupuy JW, Cota D, Lopez-Rodriguez ML, Barreda-Gó-

- mez G, Massa F, Grandes P, Bénard G, Marsicano G. A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature*. 2016 Nov 24;539(7630):555-559. doi: 10.1038/nature20127. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27828947.
62. Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Rep*. 2014 Jun 1;1(2):115-128. doi: 10.1007/s40429-014-0018-7. PMID: 25767748; PMCID: PMC4352721.
63. Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Feb 22;11(5):1154. doi: 10.3390/jcm11051154. PMID: 35268245; PMCID: PMC8911401.
64. Vázquez M, Guevara N, Maldonado C, Guido PC, Schaiquevich P. Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain. *Biomed Res Int*. 2020 Aug 13;2020:3902740. doi: 10.1155/2020/3902740. PMID: 32855964; PMCID: PMC7443220.
65. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist*. 2019 Apr;24(4):549-554. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0383. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30670598; PMCID: PMC6459234.





## GRAVIOLA VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Diğer ilaçlarla etkileşimine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak kanser kemoterapisi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda ilaç etkinliğini artırdığı ve belirgin toksisiteye neden olmadığı gösterilmiştir (18). Başka bir çalışmada da Graviola kullanan ve kemoterapi alan hastalarda; kemoterapi tolerasyonunun daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle sisplatin tarafından indüklenen intestinal hasara karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (34).

## SONUÇ

Graviola, tropik bir meyve olup yetiştiği bölgelerde geleneksel olarak birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar, anti-oksidan ve anti-kanser özellikleri nedeniyle birçok kullanım alanı vardır. Ancak ilaç olarak kullanımı ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. İçerdiği asetogenin bileşeninin anti-kanser özelliğinde başı çektiği düşünülmektedir (1). Bitkinin tıbbi kullanımının etkinliğinin kanıtlanabilmesi için standart dozajlamasının yapılabildiği geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhilah, F. N., et al (2022). Pharmacological activities of soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*, 27(4), 1201.
- Pinto, A.D.Q.; Cordeiro, M.C.R.; de Andrade, S.R.M et al. (*Annona* Species; International Centre for Underutilised Crops: Southampton, UK, 2005).
- Coria-Télez, A.V.; Montalvo-Gonzalez, E.; Yahia, E.M.; et al. *Annona muricata*: A Comprehensive Review on Its Traditional Medicinal Uses, Phytochemicals, Pharmacological Activities, Mechanisms of Action and Toxicity. *Arab. J. Chem.* 2018, 11, 662–691. [CrossRef]
- Gavamukulya, Y.; Abou-Elella, F.; Wamunyokoli, F.; et al. Phytochemical Screening, Anti-Oxidant Activity and in Vitro Anticancer Potential of Ethanolic and Water Leaves Extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2014, 7, S355–S363. [CrossRef]
- Nugraha, A.S.; Damayanti, Y.D.; Wangchuk, P.; et al. Anti-Infective and Anti-Cancer Properties of the *Annona* Species: Their Ethnomedicinal Uses, Alkaloid Diversity, and Pharmacological Activities. *Molecules* 2019, 24, 4419. [CrossRef]
- Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; et al. Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *Int. J. Cancer* 2021, 149, 778–789. [CrossRef] [PubMed]
- Global Cancer Facts & Figures|American Cancer Society. Available online: <https://www.cancer.org/research/cancer-factsstatistics/global.html> (accessed on 31 August 2022).
- Ilango, S., Sahoo, D. K., Paital, B., Kathirvel, K., et al. (2022). A review on *annona muricata* and its anticancer activity. *Cancers*, 14(18), 4539.
- Drishya, G.; Nambiar, J.; Shaji, S.K.; et al. RECK and TIMP-2 Mediate Inhibition of MMP-2 and MMP-9 by *Annona muricata*. *J. Biosci.* 2020, 45, 1. [CrossRef]
- Pieme, A.A.; Kumar, G.G.; Dongmo, S.S.; et al. Antiproliferative Activity and Induction of Apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) Extract on Human Cancer Cells. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014, 14, 1–10. [CrossRef]
- Moghadamtousi, S.Z.; Kadir, H.A.; Paydar, M.; et al. *Annona muricata* Leaves Induced Apoptosis in A549 Cells through Mitochondrial-Mediated Pathway and Involvement of NF- $\kappa$ B. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014, 14, 1–13. [CrossRef]
- Kim, J.Y.; Dao, T.T.P.; Song, K et al. *Annona muricata* Leaf Extract Triggered Intrinsic Apoptotic Pathway to Attenuate Cancerous Features of Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2018, 2018, 916. [CrossRef]
- Hadisaputri, Y.E.; Habibah, U.; Abdullah, F.F.; et al. Antiproliferation Activity and Apoptotic Mechanism of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract and Fractions on MCF7 Breast Cancer Cells. *Breast Cancer Targets Ther.* 2021, 13, 447–457. [CrossRef]
- Yang, C.; Gundala, S.R.; Mukkavilli, R.; et al. Synergistic Interactions among Flavonoids and Acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) Leaves Confer Protection against Prostate Cancer. *Carcinogenesis* 2015, 36, 656–665. [CrossRef]
- Son, Y.R.; Choi, E.H.; Kim, G.T.; et al. Bioefficacy of Graviola Leaf Extracts in Scavenging Free Radicals and Upregulating Antioxidant Genes. *Food Funct.* 2016, 7, 861–871. [CrossRef] [PubMed]
- Indrawati, L.; Ascobat, P.; Bela, B.; et al. The Effect of an *Annona muricata* Leaf Extract on Nutritional Status and Cytotoxicity in Colorectal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017, 26, 606–612. [CrossRef]
- Jaradat, N. A., Al-Ramahi, R., Zaid, A. N., et al. (2016). Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for treatment of various types of cancer and their methods of preparations in the West Bank-Palestine. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-12.
- Manoharan, J. P., Palanisamy, H., & Vidyalakshmi, S. (2023). Overcoming multi drug resistance mediated by ABC transporters by a novel acetogenin-annonacin from *Annona muricata* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 117598.
- Hansra, D. M., Silva, O., Mehta, A, et al. Patient with metastatic breast cancer achieves stable disease for 5

- years on graviola and xeloda after progressing on multiple lines of therapy. *Advances in Breast Cancer Research*, 2014.
20. Torres, M. P., Rachagani, S., Purohit, V., et al. (2012). Graviola: a novel promising natural-derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo through altering cell metabolism. *Cancer letters*, 323(1), 29-40.
  21. Buskermolen, A. B. (2021). Tablet Formulation of The Ethyl Acetate Soluble Extract of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves. *American Journal of Applied Sciences* (ISSN: 2321-089X), 11(02).
  22. Gomes de Melo J, de Sousa Araújo TA, Thijan Nobre de Almeida e Castro V, et al. Antiproliferative activity, antioxidant capacity and tannin content in plants of semi-arid northeastern Brazil. *Molecules*. 2010;15(12):8534–8542. <https://doi.org/10.3390/molecules15128534>
  23. Rachmani EPN, Suhesti TS, Widiastuti R, et al. Cytotoxic effects of methanol extracts of soursop leaves (*Annona muricata*) on MCF-7 cell line and its effect on expression of BCL-2. *ASEAN/Asian Academic Society International Conference Proceeding Series*; 2013.
  24. Yajid, A. I., Ab Rahman, H. S., Wong, M. P. K., et al. (2018). Potential benefits of *Annona muricata* in combating cancer: A review. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 25(1), 5.
  25. Zorofchian Moghadamtousi S, Karimian H, Rouhollahi E et al. *Annona muricata* leaves induce G(1) cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *J Ethnopharmacol*. 2014;156:277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.011>. PubMed PMID: 25195082.
  26. Abdullah, M.; Syam, A.F.; Meilany, S.; et al. The Value of Caspase-3 after the Application of *Annona muricata* Leaf Extract in COLO-205 Colorectal Cancer Cell Line. *Gastroenterol. Res. Pr*. 2017, 4357165. [CrossRef] [PubMed]
  27. Kim, G.S.; Zeng, L.; Alali, F.; et al. Two New Mono-Tetrahydrofuran Ring Acetogenins, Annonamuricin E and Muricapentocin, from the Leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 432–436. [CrossRef] [PubMed]
  28. Zafra-Polo MC, Figadère B, Gallardo T, et al. Natural acetogenins from Annonaceae, synthesis and mechanisms of action. *Phytochemistry*. 1998;48(7):1087–1117. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00917-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00917-5)
  29. Yang H, Liu N, Lee S. Ethanol extract of *Annona muricata* L induces liver cancer cell apoptosis through ROS pathway. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2016;9(3):919–925. <https://doi.org/10.13005/bpj/1030>
  30. Indrawati, L.; Purwastyastuti, P.; Abdullah, M.; et al. Safety of *Annona muricata* Extract Supplementation for Colorectal Cancer Patients. *Indones. J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endosc.* 2017, 17, 170–175. [CrossRef]
  31. Surono, I.S.; Lienggonegoro, L.A.; Indrawati, L.; et al. Inflammatory Response of *Annona muricata* Linn Leaves Extract in Colorectal Cancer Patients. *J. Global Pharma. Technol.* 2017, 9 (Suppl. 7), 150–157.
  32. Knüpfer, H.; Preiss, R. Serum Interleukin-6 Levels in Colorectal Cancer Patients-a Summary of Published Results. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2010, 25, 135–140. [CrossRef]
  33. Yap, S. Colon Cancer Reversed by Phyto-Nutritional Therapy: A Case Study. *Int. J. Biotechnol. Wellness Ind.* 2013, 2, 132–139. [CrossRef]
  34. Shahid, F.; Farooqui, Z.; Khan, F. Cisplatin-Induced Gastrointestinal Toxicity: An Update on Possible Mechanisms and on Available Gastroprotective Strategies. *Eur. J. Pharm.* 2018, 827, 49–57. [CrossRef] [PubMed]



## KAYNAKLAR

1. Dai YC, Yang ZL, Cui BK et al. Species diversity and utilization of medicinal mushrooms and fungi in China (Review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 2009,11(3):287–302.
2. Pinya S, Ferriol P, Tajeda S et al. Mushrooms reishi (*Ganoderma lucidum*), shiitake (*Lentinula edodes*), maitake (*Grifola frondosa*). *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Academic Press, 2019. p. 517-26.
3. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of anti-tumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2002 Nov;60(3):258-74.
4. Wisitrassameewong K, Karunarathna SC, Thongklang N et al. *Agaricus subrufescens*: A review. *Saudi J Biol Sci*. 2012 Apr;19(2):131-46.
5. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy: translating a traditional practice into Western medicine. *Perspect Biol Med*. 2006 Spring;49(2):159-70.
6. Sanodiya BS, Thakur GS, Baghel RK et al. *Ganoderma lucidum*: a potent pharmacological macrofungus. *Curr Pharm Biotechnol*. 2009 Dec;10(8):717-42.
7. Chen HS, Tsai YF, Lin S et al. Studies on the immunomodulating and anti-tumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides. *Bioorg Med Chem*. 2004 Nov 1;12(21):5595-601.
8. Salgado R, Junius S, Benoy I et al. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer. *Int J Cancer*. 2003 Feb 20;103(5):642-6.
9. Shi Z, Yang WM, Chen LP et al. Enhanced chemosensitization in multidrug-resistant human breast cancer cells by inhibition of IL-6 and IL-8 production. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Oct;135(3):737-47.
10. Barbieri A, Quagliariello V, Del Vecchio V et al. Anticancer and Anti-Inflammatory Properties of *Ganoderma lucidum* Extract Effects on Melanoma and Triple-Negative Breast Cancer Treatment. *Nutrients*. 2017 Feb 28;9(3):210.
11. Chen X, Hu ZP, Yang XX et al. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *Int. Immunopharmacol*, 2006, 6, 499–508.
12. Gao Y, Zhou S, Jiang W et al. Effects of Ganopoly (A *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract) on the Immune Functions in Advanced-Stage Cancer Patients. *Immunol. Invest*, 2003, 32, 201–15.
13. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM et al. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2012, 6, CD007731.
14. Liang ZE, Yi YJ, Guo YT et al. Inhibition of migration and induction of apoptosis in LoVo human colon cancer cells by polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Mol Med Rep*. 2015 Nov;12(5):7629-36.
15. Liang Z, Guo YT, Yi YJ et al. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides Target a Fas/Caspase Dependent Pathway to Induce Apoptosis in Human Colon Cancer Cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev*, 2014, 15, 3981–6.
16. Huang CY, Chen JY, Wu JE et al. Ling-Zhi polysaccharides potentiate cytotoxic effects of anticancer drugs against drug-resistant urothelial carcinoma cells. *J Agric Food Chem*. 2010 Aug 11;58(15):8798-805.
17. Nonaka Y, Ishibashi H, Nakai M et al. Effects of the antlered form of *Ganoderma lucidum* on tumor growth and metastasis in cyclophosphamide-treated mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 2008, 72, 1399–1408.
18. Wu Q-P, Xie Y-Z, Li S-Z et al. Tumour cell adhesion and integrin expression affected by *Ganoderma lucidum*. *Enzyme Microb*, 2006, 40, 32–41.
19. Sliva D, Labarrere C, Slivova V et al. *Ganoderma lucidum* suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2002, 298, 603–12.
20. Cao LZ, Lin ZB. Antitumor and anti-angiogenic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide. *Acta Pharmacol. Sin*, 2004, 25, 833–8.
21. Cao LZ, Lin ZB. *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide inhibits the growth of vascular endothelial cell and the induction of VEGF in human lung cancer cell. *Life Sci*, 2006, 78, 1457–63.
22. Xie JT, Wang CZ, Wicks S et al. *Ganoderma lucidum* extract inhibits proliferation of SW 480 human colorectal cancer cells.
23. Hsieh TC, Wu JM. Suppression of proliferation and oxidative stress by extracts of *Ganoderma lucidum* in the ovarian cancer cell line OVCAR-3. *Int. J. Mol. Med*, 2011, 28, 1065–9.
24. Pillai TG, Maurya DK, Salvi VP et al. Fungal beta glucan protects radiation induced DNA damage in human lymphocytes. *Ann. Transl. Med*, 2014, 2, 13.
25. Wang CZ, Basila D, Aung HH et al. Effects of *Ganoderma lucidum* extract on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat model. *Am. J. Chin. Med*, 2005, 33, 807–15.
26. Zhou G, Liu H, Yuan Y et al. Lentinan progress in inflammatory diseases and tumor diseases. *Eur J Med Res*. 2024 Jan 3;29(1):8.
27. Zhu J, Zhou GP. Efficacy of lentinan combined with chemotherapy in advanced lung cancer. *Chin J TCM WM Critical Care*. 2011;18(1):37.
28. You J, Wu Q, Li Y, et al. Lentinan induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma cells through the EGR1/PTEN/AKT signaling axis. *Oncol Rep*. 2023;50(1):142.
29. Buurman R, Sandbothe M, Schlegelberger B et al. HDAC inhibition activates the apoptosome via Apaf1 upregulation in hepatocellular carcinoma. *Eur J Med Res*. 2016;21(1):26
30. Wakui A, Kasai M, Konno K et al. [Randomized study of lentinan on patients with advanced gastric and colorectal cancer. Tohoku Lentinan Study Group]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1986 Apr;13(4 Pt 1):1050-9.
31. Wang QC, Wang Q, Qu ZY. Effect of lentinan combination chemotherapy on serum IL-2, IL-6 and immune function in elderly patients with gastric cancer. *Chin J Gerontol*. 2018;38(7):1609–12.

32. Yan Q, Zhang YT, Zhang YL, et al. Protective effect of lentinan on toxic side effects of postoperative chemotherapy in patients with gastric cancer. *J South Med University*. 2008;28(1):147–8.
33. Chen C, Shen LH, Liu F. Efficacy of lentinan adjuvant therapy on metastatic invasion and neovascularization in elderly advanced colorectal cancer. *Chin J Aerosp Med*. 2019;30(9):1113–4.
34. Dan A, Swain R, Belonce S et al. Therapeutic Effects of Medicinal Mushrooms on Gastric, Breast, and Colorectal Cancer: A Scoping Review. *Cureus*. 2023 Apr 14;15(4):e37574.
35. Ooi SL, Micalos PS, Pak SC. Modified Rice Bran Arabinoxylan by *Lentinus edodes* Mycelial Enzyme as an Immunocutical for Health and Aging-A Comprehensive Literature Review. *Molecules*. 2023 Aug 29;28(17):6313.
36. Wu JY, Siu KC, Geng P. Bioactive Ingredients and Medicinal Values of *Grifola frondosa* (Maitake). *Foods*. 2021 Jan 5;10(1):95.
37. Alonso EN, Ferronato MJ, Fermento ME et al. Antitumoral and antimetastatic activity of Maitake D-Fraction in triple-negative breast cancer cells. *Oncotarget*. 2018 May 4;9(34):23396–412.
38. Cui F, Zan X, Li Y, et al. *Grifola frondosa* Glycoprotein GFG-3a Arrests S phase, Alters Proteome, and Induces Apoptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Nutr Cancer*. 2016;68(2):267–79.
39. Mao GH, Zhang ZH, Fei F et al. Effect of *Grifola frondosa* polysaccharide on anti-tumor activity in combination with 5-Fu in Heps-bearing mice. *Int J Biol Macromol*. 2019 Jan;121:930–5.
40. Hu Q, Xie B. Effect of Maitake D-fraction in advanced laryngeal and pharyngeal cancers during concurrent chemoradiotherapy: A randomized clinical trial. *Acta Biochim Pol*. 2022 Sep 7;69(3):625–32.
41. Masuda Y, Inoue M., Miyata A. et al. Maitake beta-glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice. *Int. Immunopharmacol*. 2009;9:620–6.
42. Li X., Zeng F, Huang Y. et al. The Positive Effects of *Grifola frondosa* Heteropolysaccharide on NAFLD and Regulation of the Gut Microbiota. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:5302.
43. Lee J.S., Park S.-Y., Thapa D. et al. A. *Grifola frondosa* water extract alleviates intestinal inflammation by suppressing TNF-alpha production and its signaling. *Exp. Mol. Med*. 2010;42:143–154.
44. Kawai J, Mori K., Hirasawa N. *Grifola frondosa* extract and ergosterol reduce allergic reactions in an allergy mouse model by suppressing the degranulation of mast cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2019;83:2280–7.
45. Park H.S., Hwang Y.H. et al. Functional Polysaccharides from *Grifola Frondosa* Aqueous Extract Inhibit Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in NC/Nga Mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2015;79:147–154.
46. Ulbricht C, Abrams TR, Bent S et al. Reishi Mushroom (*Ganoderma lucidum*): Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Soc. Integr. Oncol*, 2010, 8, 148–59.
47. Lee SY, Rhee HM. Cardiovascular effects of mycelium extract of *Ganoderma lucidum*: inhibition of sympathetic outflow as a mechanism of its hypotensive action. *Chem. Pharm. Bull*, 1990, 38, 1359–64.
48. Yoon SY, Eo SK, Kim YS et al. Antimicrobial activity of *Ganoderma lucidum* extract alone and in combination with some antibiotics. *Arch. Pharm. Res*, 1994, 17, 438–42.
49. Toh DS, Limenta LM, Yee JY et al. Effect of mushroom diet on pharmacokinetics of gabapentin in healthy Chinese subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):129–34.
50. Guo WL, Shi FF, Li L et al. Preparation of a novel *Grifola frondosa* polysaccharide-chromium (III) complex and its hypoglycemic and hypolipidemic activities in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice. *Int J Biol Macromol*. 2019 Jun 15;131:81–8.
51. Konno S, Tortorelis D, Fullerton S et al. A possible hypoglycaemic effect of maitake mushroom on type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2001;18(12):1010–1.
52. Hanselin M, Vande Griend J, Linnebur S. INR elevation with maitake extract in combination with warfarin. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):223–4.
53. Tang W, Gao Y, Chen G et al. A randomized, double-blind and placebo-controlled study of a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract in neurasthenia. *J Med Food*. 2005;8(1):53–8.
54. Khan H, Reyes JVM, Seen T et al. Herbal Supplement-Induced Liver Injury: A Case Report. *Cureus*. 2023 Jan 11;15(1):e33663.
55. Guedikian R, Kim B, Singh G et al. *Ganoderma lingzhi* (Reishi Mushroom)-Induced Acute Liver Injury in the Setting of Alcohol Use: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2023 Sep 25;15(9):e45953.
56. Chihara G. Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharides. *Dev Biol Stand*. 1992;77:191–7.
57. Gordon M, Bihari B, Goolsby E et al. A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients: a phase I/II trial. *J Med*. 1998;29:305–30.
58. Janušonytė E, Pünchera J. Shiitake Dermatitis. *N Engl J Med*. 2023 Oct 12;389(15):1415.
59. Boels D, Greillet C, Langrand J et al. Shiitake dermatitis: experience of the Poison Control Centre Network in France from 2014 to 2019. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022 Aug;60(8):954–9.
60. Ulbricht C, Weissner W, Basch E et al. Maitake mushroom (*Grifola frondosa*): systematic review by the natural standard research collaboration. *J Soc Integr Oncol*. 2009 Spring;7(2):66–72.



## Bölüm 39

# LİKOPEN (SOLANUM LYCOPERSICUM)

Oğuzcan ÖZKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Likopen açık oldukça parlak renkli kırmızı bir karotenoid yapılı pigmenttir. En çok domates ve türevlerinde mevcuttur(1). İnsan organizmasında en yaygın bulunan karotenoiddir ve en potent karotenoid yapılı antioksidanlardandır. Latince domatesin adı olan *Solanum lycopersicum* likopenine ismini vermiştir.

Likopen sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan bir pigmenttir. İnsan vücudu likopen üretmez. Likopen kayısı, karpuz ve greyfurtta da bulunur, yine de likopenin %85'i domates ve domates ürünlerinde bulunmaktadır.(2) İşlenmiş domates ürünlerindeki likopenin saf domatese göre daha yüksek olduğu birçok araştırma ile gösterilmiştir. 1910-1931 yılları arasındaki çalışmalar ile yapısı belirlenmiştir. İzopren ünite ve 40 karbon, 56 hidrojen atomundan oluşur. Molekül ağırlığı 536 olan tetraperten yapılı bir yapıdır (3,4) .

Likopenin konjuge karbon bağlarından dolayı rengi kırmızı olmaktadır. Bu çift bağlar elektronların bir yüksek enerji seviyesine yükselmesi

için ihtiyaç duyduğu enerjiyi düşürür, bu sayede molekül gitgide daha büyük dalga boylarında görülebilir ışığı soğurabilir hale gelir. Likopen gözle görünür spektrumun büyük kısmını soğurduğundan kırmızı görünür.(5)

Likopen yükseltgenir ise karbon atomları arası çift bağlar kırılır, molekül küçük parçalara ayrılır . Küçük yapılardan her biri oksijen atomuyla çift bağ sağlar. Bu C=O bağı da ışığı soğursalar da soğurdukları ışığın dalga boyu bu moleküllerin renkli görünebilmesi için yetersizdir.(6)

Likopen indirgendiğinde de benzer durum olur, indirgenme sonucu çift bağlar tek bağa değiştiğinden görünür ışığı soğuramaz. Domatesin likopen içeriği 0,88-7,44 mg/100g arasında değişir. Yoğunluğu miktarı türü ve olgunlaşma aşamasına bağlı olarak domates ürünlerinde değişmektedir.(7) Likopenin provitamin A aktivitesi yoktur ve 11 konjuge, 2 unkonjuge toplam 13 adet çift bağı bulunmaktadır. Karotene nazaran tekli oksijen ile kıyaslanınca iki misli fiziksel söndürme hızı vardır. Bu hızın karsinogenezi başlatan reaksiyonlara karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür. Likopen lineer hidrokarbon yapısı

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, droguzcanozkan@yahoo.com, ORCID iD:0000-0002-4075-7775

likte uygulanan likopen, oksidatif stresi, hiperalejiyi ve kısmi siyatik sinir ligasyonu (PSNL) ile indüklenen soğuk aşırı hassasiyetini önemli ölçüde tersine çevirmiştir (61). Spinal dorsal boynuzda sentezi olan Connexin 43 (CX 43), Gap junction fonksiyonlarını etkileyerek nöropatik ağrının engellenmesinde önemli rol oynar. Tekrarlayan intratekal uygulamada likopen, spinal dorsal boynuzda CX43 ekspresyonunu artırmıştır (61). Bu da nöropatik ağrı tedavisinde terapötik bir yaklaşım olabilir. Faz 3, randomize insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

### Likopenin Olumsuz Etkileri

Aşırı likopen tüketimine bağlı gelişen bilinen ani bir yan etki yoktur. Uzun süreli likopen takviyesi, likopenemiye sebep olabilir. Likopenemi cilt renginde değişim ile oluşan iyi karakterli bir durumdur. Sarı veya turuncu renk gelişimi ile sonuçlanır. Diyetteki likopenin azaltılması ile geri dönüşlü olarak kendiliğinden geriler (62). Günlük diyetle 120 mg ' a kadar likopen tüketimi 1 yıla dek güvenle kullanılabilir. Bazı likopen içeren gıdalar ve içerdikleri likopen miktarlarına örnek verecek olursak; 1 bardak konserve domates sosu 37 mg, 1 yemek kaşığı konserve domates salçası 3 mg, 1 yemek kaşığı ketçap 2.5 mg, 1 yemek kaşığı salsa sosu 1.7 mg, 1 dilim karpuz 13 mg likopen içermektedir.

### Likopen ve İlaç Etkileşimi

Bir hayvan modelinde alkol ile beraber likopen tüketimi arasında olası bir etkileşim göstermiştir. Bu CYP2E1 ekspresyonunun yüksek dozda likopen ve alkol tüketimi ile indüklenmesine bağlıdır. Ancak insandaki klinik önemi bilinmemektedir (63). Likopen takviyesinin lutein ve beta karoten veya başka bir karotenoid ile alınması emilimini azaltabilir. Kalsiyum gibi diğer takviyeler de emilimini azaltabilir. Likopen kan pıhtılaşmasını etkileyebilir (64). Operasyonlar sırasında kanama riskinde artışa sebep olabilir. Diğer bitkisel ve bitki bazlı ilaçlar ile kullanımı sırasında dik-

katli olunmalıdır. Teorik olarak gıda tüketimini azaltan ilaçlar likopen alımını da azaltabilir. Yağ emilimi engelleyen lipaz inhibitörü benzeri ilaçlar likopen emilimini de engelleyebilir. İnsanda yapılmış etkileşim çalışmaları olmadığından ileri yorum yapmak şuan için mümkün değildir. Polifarmasik, antikoagülan, antiagregan kullanan kişilerde özellikle kullanımına dikkat edilmelidir.

### SONUÇ

Likopenin farmakokinetik özellikleri tam olarak anlaşılmadan kanseri önlemek amacıyla farmakolojik dozlarının kullanılmasını tavsiye etmek için şuan için yeterli veriye sahip değiliz. Likopenin saflaştırılmış formlarının özel faydası açısından daha kesin veriler oluşuncaya kadar domates ve domates türevi ürünleri de içeren, sebze ve meyvelerden yoğun bir beslenmenin sağlığa olumlu etkisi olacağı önerilmelidir. Çoğu in vivo çalışma, likopenin, özellikle prostat kanserinde, anti-kanser aktivitelerini doğrulamıştır. İnsan ve hayvan çalışmaları, likopenin kanserin bazı özellikleri üzerindeki etkisini doğruladı ancak belirli mekanizmaların katkıları, tümör organının lokalizasyonuna bağlı gibi görünüyor. Analiz edilen müdahalelerin heterojenliği, günlük diyetle önerilen uygun likopen dozunu belirlemek ve özellikle onkolojik endikasyonlar için likopen kullanımına yönelik öngörücü faktörleri araştırmak için sistematik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. Khan, U.M.; Sevindik, M.; Zarrabi, A.; Nami, M.; Ozdemir, B.; Kaplan, D.N.; Selamoglu, Z.; Hasan, M.; Kumar, M.; Alshehri, M.M.; et al. Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021, 2021, 2713511.
2. Zechmeister, L.; Went, F.W.; Lerosen, Pauling, L. Prolycopenone, a Naturally Occuring Stereoisomer of Lycopene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1941, 27, 468-474.
3. Rao, A.V.; Waseem, Z.; Agarwal, S. Lycopene content of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Food Res. Int.* 1998, 31, 737-741.
4. Unlu, N.Z.; Bohn, T.; Francis, D.M.; Nagaraja, H.N.;



- Clinton, S.K.; Schwartz, S.J. Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. *Br. J. Nutr.* 2007, 98, 140–146.
5. Heber D, Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):920-3.
  6. Straub O. Key to carotenoids. Lists of natural carotenoids. In: Pfander H, editor. Birkhauser Verlag: Basel (1976).
  7. Setiawan B, Sulaeman A, Giraud DW, Driskell JA. Carotenoid Content of Selected Indonesian Fruits. *Journal of Food Composition and Analysis* 2001; 14: 169-176.
  8. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000;163(6):739-44.
  9. Stahl W and Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122: 2161-2166.
  10. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 475-51
  11. Pizarro L, and Stange C. Light-dependent regulation of carotenoid biosynthesis in plants. *Cien Inv Agr* 2009; 36: 143-162.
  12. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 248-254.
  13. Park YO, Hwang ES, Moon TW. The effect of lycopene on cell growth and oxidative DNA damage of Hep3B human hepatoma cells. *Biofactors* 2005; 23: 129-139.
  14. Nakanishi, R.; Shimizu, T.; Kumagai, K.; Takai, A.; Marusawa, H. Genetic Pathogenesis of Inflammation-Associated Cancers in Digestive Organs. *Pathogens* 2021, 10, 453.
  15. Kucuk, O.; Sarkar, F.H.; Djuric, Z.; Sakr, W.; Pollak, M.N.; Khachik, F.; Banerjee, M.; Bertram, J.S.; Wood, D.P. Effects of lycopene supplementation in patients with localized prostate cancer. *Exp. Biol. Med.* 2002, 227, 881–885.
  16. Ansari, M.S.; Gupta, N.P. Lycopene: A novel drug therapy in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2004, 22, 415–420. Ansari, M.S.; Gupta, N.P. A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003, 92, 375–378; discussion 378.
  17. Tang L, Jin T, Zeng X, Wang JS. Lycopene inhibits the growth of human androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in BALB/c nude mice. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 287-290.
  18. Tang, Y.; Parmakhtiar, B.; Simoneau, A.R.; Xie, J.; Fruehauf, J.; Lilly, M.; Zi, X. Lycopene enhances docetaxel's effect in castrationresistant prostate cancer associated with insulin-like growth factor I receptor levels. *Neoplasia* 2011, 13, 108–119.
  19. Bowen, P.; Chen, L.; Stacewicz-Sapuntzakis, M.; Duncan, C.; Sharifi, R.; Ghosh, L.; Kim, H.-S.; Christov-Tzelkov, K.; van Breemen, R. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: Lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp. Biol. Med.* 2002, 227, 886–893 .
  20. Palan, P.R.; Mikhail, M.S.; Goldberg, G.L.; Basu, J.; Runowicz, C.D.; Romney, S.L. Plasma levels of beta-carotene, lycopene, canthaxanthin, retinol, and alpha- and tau-tocopherol in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Clin. Cancer Res.* 1996, 2, 181–185.
  21. Sahin, K.; Cross, B.; Sahin, N.; Ciccone, K.; Suleiman, S.; Osunkoya, A.O.; Master, V.; Harris, W.; Carthon, B.; Mohammad, R.; et al. Lycopene in the prevention of renal cell cancer in the TSC2 mutant Eker rat model. *Arch. Biochem. Biophys.* 2015, 572, 36–39.
  22. Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S, Yamamoto K. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumour development in SHN virgin mice. *Anticancer Res* 1995;15(4):1173-8.
  23. Sahin, K.; Tuzcu, M.; Sahin, N.; Akdemir, F.; Ozercan, I.; Bayraktar, S.; Kucuk, O. Inhibitory effects of combination of lycopene and genistein on 7,12- dimethyl benz(a)anthracene-induced breast cancer in rats. *Nutr. Cancer* 2011, 63, 1279–1286.
  24. Sengngam, K.; Hoc, T.H.; Hang, D.V.; Tran Ngoan, L. TransLycopene and  $\beta$ -Cryptoxanthin Intake and Stomach Cancer in Vietnamese Men: A Pilot Case-Control Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2022, 23, 861–865 .
  25. Tang, F.-Y.; Pai, M.-H.; Kuo, Y.-H.; Wang, X.-D. Concomitant consumption of lycopene and fish oil inhibits tumor growth and progression in a mouse xenograft model of colon cancer. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 1520–1531.
  26. Nahum A, Zeller L, Danilenko M. Lycopene inhibition of IGF-induced cancer cell growth depends on the level of cyclin D1. *Eur J Cancer* 2006; 45: 275-282.
  27. Vrieling, A.; Voskuil, D.W.; Bonfrer, J.M.; Korse, C.M.; van Doorn, J.; Cats, A.; Depla, A.C.; Timmer, R.; Witteman, B.J.; van Leeuwen, F.E.; et al. Lycopene supplementation elevates circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and -2 concentrations in persons at greater risk of colorectal cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 1456–1462.
  28. Moroni, M.; Pirovano, M.; Brugnattelli, S.; Zucca, M.; Morreale, M.; Rizzo, V.; Ferrari, A.; Tinelli, C.; De Silvestri, A.; Meregalli, M.; et al. Lycopene minimizes skin toxicity and oxidative stress in patients treated with panitumumab-containing therapy for metastatic colorectal cancer. *J. Funct. Foods* 2021, 83, 104533.
  29. Nkondjock, A.; Ghadirian, P.; Johnson, K.C.; Krewski, D. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk. *J. Nutr.* 2005, 135, 592–597.
  30. Watanabe, S.; Kitade, Y.; Masaki, T.; Nishioka, M.; Satoh, K.; Nishino, H. Effects of lycopene and Sho-sai-ko-to on hepatocarcinogenesis in a rat model of spontaneous liver cancer. *Nutr. Cancer* 2001, 39, 96–101.
  31. Aizawa, K.; Liu, C.; Tang, S.; Veeramachaneni, S.; Hu, K.-Q.; Smith, D.E.; Wang, X.-D. Tobacco carcinogen induces both lung cancer and nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinomas in ferrets which can be attenuated by lycopene supplementation. *Int. J.*

- Cancer 2016, 139, 1171–1181.
31. Mayne, S.T.; Cartmel, B.; Lin, H.; Zheng, T.; Goodwin, W.J.J. Low plasma lycopene concentration is associated with increased mortality in a cohort of patients with prior oral, pharynx or larynx cancers. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004, 23, 34–42.
  32. Voskuil, D.W.; Vrieling, A.; Korse, C.M.; Beijnen, J.H.; Bonfrer, J.M.G.; van Doorn, J.; Kaas, R.; Oldenburg, H.S.A.; Russell, N.S.; Rutgers, E.J.T.; et al. Effects of lycopene on the insulin-like growth factor (IGF) system in premenopausal breast cancer survivors and women at high familial breast cancer risk. *Nutr. Cancer* 2008, 60, 342–353.
  33. Moody, L.; Crowder, S.L.; Fruge, A.D.; Locher, J.L.; DemarkWahnefried, W.; Rogers, L.Q.; Delk-Licata, A.; Carroll, W.R.; Spencer, S.A.; Black, M.; et al. Epigenetic stratification of head and neck cancer survivors reveals differences in lycopene levels, alcohol consumption, and methylation of immune regulatory genes. *Clin. Epigenetics* 2020, 12, 138.
  34. Helzlsouer, K.J.; Comstock, G.W.; Morris, J.S. Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Res.* 1989, 49, 6144–6148.
  35. Chen, P.; Xu, S.; Qu, J. Lycopene Protects Keratinocytes Against UVB Radiation-Induced Carcinogenesis via Negative Regulation of FOXO3a through the mTORC2/AKT Signaling Pathway. *J. Cell. Biochem.* 2018, 119, 366–377.
  36. Radhakrishnan, V.K.; Ravikumar, V.; Shivashangari, K.; Sattu, K.; Devaki, T. Chemopreventive Role of Lycopene and D-arginine in Benzo(a) Pyrene Induced Lung Cancer with Reference to Lipid Peroxidation, Antioxidant and Tumor Marker Enzymes. *Int. J. Cancer Res.* 2006, 2, 224–233.
  37. Jiang, X.; Wu, H.; Zhao, W.; Ding, X.; You, Q.; Zhu, F.; Qian, M.; Yu, P. Lycopene improves the efficiency of anti-PD-1 therapy via activating IFN signaling of lung cancer cells. *Cancer Cell Int.* 2019, 19, 68.
  38. Gottlieb TM and Jackson SP. The DNAdependent protein kinase: requirement for DNAends and association with Ku antigen. *Cell* 1993; 72:131–142.
  39. Jackson SP, Jeggo PA. DNA double-strand break repair and V(D)J recombination: involvement of DNA-PK. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 412–415.
  40. Song JY, Lim JW, Kim H et al. Oxidative stress induces nuclear loss of DNA repair proteins Ku70 and Ku80 and apoptosis in pancreatic acinar AR42J cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 36676–36687.
  41. Srinivasan M, Sudheer AR, Pillai KR, Kumar PR, Sudhakaran PR, Menon VP. Lycopene as a natural protector against gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes in vitro. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 659–665.
  42. Diehl JA. Cycling to cancer with cyclin D1. *Cancer Biol Ther* 2003; 1:226–231.
  43. Ivanov NI, Cowell SP, Brown P, Rennie PS, Guns ES, Cox ME. Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgenresponsive and –independent prostate cancer cell lines. *Clinical Nutrition* 2007; 26:252– 263.
  44. Nahum A, Zeller L, Danilenko M. Lycopene inhibition of IGF-induced cancer cell growth depends on the level of cyclin D1. *Eur J Cancer* 2006; 45: 275–282.
  45. Matsushima-Nishiwaki R, Shidoji Y, Nishiwaki S, Yamada T, Moriwaki H, Muto Y. Suppression by carotenoids of microcystin-induced morphological changes in Mouse hepatocytes. *Lipids* 1995; 30: 10291034.
  46. Lian F, Smith DE, Ernst H, Russell RM, Wang XD. Apoptosis- lycopenoic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro, and suppresses lung tumorigenesis in the A/J mouse model in vivo. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1567–1574.
  47. Salman H, Bergman M, Djaldetti M, Bessler H (2007) Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomed Pharmacother* (2007); 61: 366–369.
  48. Chiang HS, Wu WB, Fang JY. Lycopene inhibits PD-GFBB- induced signalling and migration in human dermal fibroblasts through interaction with PDF-BB. *Life Sci* 2007; 81: 1509–1517.
  49. Hwang ES, Lee HJ. Inhibitory effects of lycopene on the adhesion, invasion, and migration of SK-Hep1 human hepatoma cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 322– 327.
  50. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner BM, et al. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1985;41(1):32–6.
  51. Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S, Yamamoto K. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumour development in SHN virgin mice. *Anticancer Res* 1995;15(4):1173–8.
  52. Sesso HD, Buring JE, Zhang SM, Norkus EP, Gaziano JM. Dietary and plasma lycopene and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1074–81.
  53. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23):1767–76.
  54. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):317–31.
  55. Tsugane S, Tsuda M, Gey F, Watanabe S. Cross-sectional study with multiple measurements of biological markers for assessing stomach cancer risks at the population level. *Environ Health Perspect* 1992;98:207–10.
  56. Gupta S, Dasmahapatra AK. Lycopene destabilizes preformed Aβ fibrils: Mechanistic insights from all-atom molecular dynamics simulation. *Comput Biol Chem.* 2023 Aug;105:107903. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2023.107903. Epub 2023 Jun 10. PMID:37320982.
  57. Kapoor B, Gulati M, Rani P, Kochhar RS, Atanasov AG, Gupta R, Sharma D, Kapoor D. Lycopene: Sojourn from kitchen to an effective therapy in Alzheimer's disease. *Biofactors.* 2023 Mar;49(2):208–227. doi: 10.1002/

- biof.1910. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36318372.
58. Datta S, Jamwal S, Deshmukh R, Kumar P. Beneficial effects of lycopene against haloperidol induced orofacial dyskinesia in rats: Possible neurotransmitters and neuroinflammation modulation. *Eur J Pharmacol.* 2016 Jan 15;771:229-35. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.12.032. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26712377.
  59. Zhang FF, Morioka N, Kitamura T, Fujii S, Miyauchi K, Nakamura Y, Hisaoka-Nakashima K, Nakata Y. Lycopene ameliorates neuropathic pain by upregulating spinal astrocytic connexin 43 expression. *Life Sci.* 2016 Jun 15;155:116-22. doi: 10.1016/j.lfs.2016.05.021. Epub 2016 May 16. PMID: 27197028.
  60. Tanaka A, Miyauchi T, Kitamura S, Iwata H, Hata H, Ujiie H. Carotenoderma due to lycopenemia: A case report and evaluation of lycopene deposition in the skin. *J Dermatol.* 2022 Dec;49(12):1320-1324. doi: 10.1111/1346-8138.16537. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35938228.
  61. Kong L, Song C, Ye L, Xu J, Guo D, Shi Q. The effect of lycopene on cytochrome P450 isoenzymes and P-glycoprotein by using human liver microsomes and Caco-2 cell monolayer model. *Int J Food Sci Nutr.* 2018 Nov;69(7):835-841. doi: 10.1080/09637486.2017.1420756. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29322841.
  62. Fuentes E, Trostchansky A, Reguengo LM, Junior MRM, Palomo I. Antiplatelet Effects of Bioactive Compounds Present in Tomato Pomace. *Curr Drug Targets.* 2021;22(15):1716-1724. doi: 10.2174/1389450122999210128180456. PMID: 33511954.



## Bölüm 40

# MODİFİYE NARENCİYE PEKTİNİ (PECTİN)

Sümevra DERİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Narenciye ağaçlarının meyve ve yapraklarının tıbbi olarak kullanımı MÖ.5. yüzyıla dayanmaktadır. Ağaç kavunu (*Citrus medica*), limon (*Citrus limon*) pomelo (*Citrus maxima*) ve turunc (*Citrus aurantium*) geçmişte tedavi amacı ile kullanılan narenciye türleridir. Anti-toksik, anti-emetik, anti-inflamatuar, anti-piretik, pulmoner sedatif, kardiyak stimülan, diüretik, mide rahatlatıcı tonik, iştah açıcı olarak, diş plaklarının, boğaz, uvula ve tonsil abselerinin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (1).

Pektinler, tüm yüksek karasal bitkilerin hücre duvarlarının orta lamellerinde bulunan, gıda ve ilaç endüstrilerinde kullanılmak üzere ticari olarak ekstrakte edilen çok dallı, heterojen karbohidratlardır (2). Narenciye pektini, narenciye kabuklarının beyaz özünden elde edilen çözünür bir diyet lifidir (3). Doğal pektin insan sindirimi sisteminde bozulmamakta ve büyük boyutu nedeni ile bağırsaktan emilememektedir. Narenciye pektini, 15 kilodaltondan düşük moleküler ağırlığa ve %5'in altında esterifikasyon derecesine sahip bir ürün verecek şekilde spesifik bir pH ve ısı

kontrollü enzimatik işleme modifiye edildiğinde (modifiye narenciye pektini (MNP)), suda daha kolay çözünmekte, ince barsak epitelinden emilip, daha iyi kullanılabilir (4).

MNP'nin kanser tedavisi dışında, kardiyovasküler, böbrek ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde, obezite tedavisinde, immün sistemin sitümlasyonunda ve detoksifikasyon amacıyla kullanımına dair çalışmalar yapılmıştır (5-11).

### KANSER VE MODİFİYE NARENCİYE PEKTİNİ

MNP' nin ana belirlenmiş etki mekanizması, memeli hücre sinyalleme proteini galektin-3'ün (Gal-3) antagonize edilmesine dayanmaktadır (12). Gal-3 kanser hücrelerinin çoğalması ve yayılmasını sağlayan birçok basamakta önemli rol oynamaktadır. Geç G1 fazında hücre döngüsünün durmasını indükleyerek kanser hücrelerini apoptozdan koruduğu gösterilmiştir (13). Endotele metastatik hücre adezyonunda da Gal-3'ün rolü iyi bilinmektedir. Hem kanser hücrelerinin damar duvarına başlangıçtaki yapışmasına, hem de tümör hücrelerinin homotipik agregasyonuna

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drsumeyradrn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4318-2019

immün sistemin sitümlasyonunda, detoksifikasyon amacıyla ve kanser tedavisinde kullanımına dair çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğu prelinik çalışmalardır. Tedavi amaçlı MNP kullanımı için daha fazla sayıda randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. MNP'nin gıda takviyesi olarak kullanımını amacıyla onaylanmış hazır prepetraları bazı ülkelerde mevcuttur.

## KAYNAKLAR

1. Arias BA, Ramón-Laca L. Pharmacological properties of citrus and their ancient and medieval uses in the Mediterranean region. *J Ethnopharmacol.* 2005 Feb 10;97(1):89-95. doi: 10.1016/j.jep.2004.10.019. Epub 2004 Dec 15. PMID: 15652281.
2. Maxwell EG, Belshaw NJ, Waldron KW, Morris VJ. Pectin – an emerging new bioactive food polysaccharide. *Trends in Food Science and Technology* 2011;24:64–73.
3. Leclere L, Cutsem PV, Michiels C. Anti-cancer activities of pH- or heat-modified pectin. *Front Pharmacol.* 2013 Oct 8;4:128. doi: 10.3389/fphar.2013.00128. PMID: 24115933; PMCID: PMC3792700
4. Courts, F.L. Profiling of modified citrus pectin oligosaccharide transport across Caco-2 cell monolayers. *PharmaNutrition* 2013, 1, 22–31.
5. Lu, Y.; Zhang, M.; Zhao, P.; Jia, M.; Liu, B.; Jia, Q.; Guo, J.; Dou, L.; Li, J. Modified citrus pectin inhibits galectin-3 function to reduce atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice. *Mol. Med. Rep.* 2017, 16, 647–653.
6. Li, S.; Li, S.; Hao, X.; Zhang, Y.; Deng, W. Perindopril and a galectin-3 inhibitor improve ischemic heart failure in rabbits by reducing Gal-3 expression and myocardial fibrosis. *Front. Physiol.* 2019, 10, 267.
7. Kolatsi-Joannou, M.; Price, K.L.; Winyard, P.J.; Long, D.A. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury. *PLoS ONE* 2011, 6, e18683
8. Abu-Elsaad, N.M.; Elkashef, W.F. Modified citrus pectin stops progression of liver fibrosis by inhibiting galectin-3 and inducing apoptosis of stellate cells. *Can. J. Physiol. Pharm.* 2016, 94, 554–562
9. Martinez-Martinez, E.; Calvier, L.; Rossignol, P.; Rousseau, E.; Fernandez-Celis, A.; Jurado-Lopez, R.; Laville, M.; Cachofeiro, V.; Lopez-Andres, N. Galectin-3 inhibition prevents adipose tissue remodelling in obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2016, 40, 1034–1038
10. Merheb, R.; Abdel-Massih, R.M.; Karam, M.C. Immunomodulatory effect of natural and modified Citrus pectin on cytokine levels in the spleen of BALB/c mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 121, 1–5.
11. Eliaz, I.; Weil, E.; Schwarzbach, J.; Wilk, B. Modified Citrus Pectin/Alginate Dietary Supplement Increased Fecal Excretion of Uranium: A Family. *Altern. Health Med.* 2019, 25, 20–24.
12. Eliaz I, Raz A. Pleiotropic Effects of Modified Citrus Pectin. *Nutrients.* 2019 Nov 1;11(11):2619. doi: 10.3390/nu11112619. PMID: 31683865; PMCID: PMC6893732.
13. Kim HR, Lin HM, Biliran H, Raz A. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells. *Cancer Res.* 1999 Aug 15;59(16):4148-54. PMID: 10463621.
14. Glinsky VV, Glinsky GV, Glinskii OV, Huxley VH, Turk JR, Mossine VV, Deutscher SL, Pienta KJ, Quinn TP. Intravascular metastatic cancer cell homotypic aggregation at the sites of primary attachment to the endothelium. *Cancer Res.* 2003 Jul 1;63(13):3805-11. PMID: 12839977.
15. Thijssen VL, Hulsmans S, Griffioen AW. The galectin profile of the endothelium: altered expression and localization in activated and tumor endothelial cells. *Am J Pathol.* 2008 Feb;172(2):545-53. doi: 10.2353/ajpath.2008.070938. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18202194; PMCID: PMC2312370.
16. Glinsky VV, Raz A. Modified citrus pectin anti-metastatic properties: one bullet, multiple targets. *Carbohydr Res.* 2009 Sep 28;344(14):1788-91. doi: 10.1016/j.carres.2008.08.038. Epub 2008 Sep 26. PMID: 19061992; PMCID: PMC2782490.
17. Pienta, K.J., Naik, H., Akhtar, A. et al. 1995. Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87:348–353.
18. Azémar, M.; Hildenbrand, B.; Haering, B.; Heim, M.E.; Unger, C. Clinical benefit in patients with advanced solid tumors treated with modified citrus pectin: A prospective pilot study. *Clin. Med. Oncol.* 2007, 1, 73–80.
19. Yan, J.; Katz, A. PectaSol-C modified citrus pectin induces apoptosis and inhibition of proliferation in human and mouse androgen-dependent and-independent prostate cancer cells. *Integr. Cancer* 2010, 9, 197–203.
20. Jiang, J.; Eliaz, I.; Sliva, D. Synergistic and additive effects of modified citrus pectin with two polybotanical compounds, in the suppression of invasive behavior of human breast and prostate cancer cells. *Integr. Cancer* 2013, 12, 145–152.
21. Odun-Ayo, F.; Mellem, J.; Naicker, T.; Reddy, L. Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis in Balb/c mice using a modified pectin alginate probiotic. *Anticancer Res.* 2015, 35, 4765–4775.
22. Wang, S.; Li, P.; Lu, S.-M.; Ling, Z.-Q. Chemoprevention of low-molecular-weight citrus pectin (LCP) in gastrointestinal cancer cells. *Int. J. Biol. Sci.* 2016, 12, 746–756.
23. Li, H.-Y.; Yang, S.; Li, J.-C.; Feng, J.-X. Galectin 3 inhibition attenuates renal injury progression in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biosci. Rep.* 2018, 38, BSR20181803
24. Conti, S.; Vexler, A.; Hagoel, L.; Kalich-Philosoph, L.; Corn, B.W.; Honig, N.; Shtraus, N.; Meir, Y.; Ron, I.; Eliaz, I. Modified citrus pectin as a potential sensitizer for radiotherapy in prostate cancer. *Integr. Cancer* 2018, 17, 1225–1234.

25. Fang, T.; Liu, D.-D.; Ning, H.-M.; Liu, D.; Sun, J.-Y.; Huang, X.-J.; Dong, Y.; Geng, M.-Y.; Yun, S.-F.; Yan, J. Modified citrus pectin inhibited bladder tumor growth through downregulation of galectin-3. *Acta Pharm. Sin.* 2018, 39, 1885–1893.
26. Guess, B.; Scholz, M.; Strum, S.; Lam, R.; Johnson, H.; Jennrich, R. Modified citrus pectin (MCP) increases the prostate-specific antigen doubling time in men with prostate cancer: A phase II pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003, 6, 301–304
27. Azémar, M.; Hildenbrand, B.; Haering, B.; Heim, M.E.; Unger, C. Clinical benefit in patients with advanced solid tumors treated with modified citrus pectin: A prospective pilot study. *Clin. Med. Oncol.* 2007, 1, 73–80.
28. Keizman, D.; Frenkel, M.; Peer, A.; Kushnir, I.; Rosenbaum, E.; Sarid, D.; Leibovitch, I.; Mano, R.; Yossepowitch, O.; Margel, D.; et al. Modified Citrus Pectin Treatment in Non-Metastatic Biochemically Relapsed Prostate Cancer: Results of a Prospective Phase II Study. *Nutrients* 2021, 13, 4295
29. Keizman D, Frenkel M, Peer A, Kushnir I, Rosenbaum E, Sarid D, Leibovitch I, Mano R, Yossepowitch O, Margel D, Wolf I, Geva R, Dresler H, Rouvinov K, Rapoport N, Eliaz I. Modified Citrus Pectin Treatment in Non-Metastatic Biochemically Relapsed Prostate Cancer: Long-Term Results of a Prospective Phase II Study. *Nutrients*. 2023 Aug 11;15(16):3533.
30. Hossein G, Keshavarz M, Ahmadi S, Naderi N. Synergistic effects of PectaSol-C modified citrus pectin an inhibitor of Galectin-3 and paclitaxel on apoptosis of human SKOV-3 ovarian cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(12):7561-8. doi:10.7314/apjcp.2013.14.12.7561. PMID: 24460334.
31. Wang, S.; Li, P.; Lu, S.-M.; Ling, Z.-Q. Chemoprevention of low-molecular-weight citrus pectin (LCP) in gastrointestinal cancer cells. *Int. J. Biol. Sci.* 2016, 12, 746–756.
32. Dahdouh E, El-Khatib S, Baydoun E, Abdel-Masih RM. Additive Effect of MCP in Combination with Cefotaxime Against *Staphylococcus aureus*. *Med Chem.* 2017;13(7):682-688. doi: 10.2174/1573406413666170306112444. PMID: 28266280.
33. Wu, K.-L.; Kuo, C.-M.; Huang, E.-Y.; Pan, H.-M.; Huang, C.-C.; Chen, Y.-F.; Hsiao, C.-C.; Yang, K.D. Extracellular galectin-3 facilitates colon cancer cell migration and is related to the epidermal growth factor receptor. *Am. J. Transl. Res.* 2018, 10, 2402–2412.
34. Hossein G, Halvaei S, Heidarian Y, Dehghani-Ghobadi Z, Hassani M, Hosseini H, Naderi N, Sheikh Hassani S. Pectasol-C Modified Citrus Pectin targets Galectin-3-induced STAT3 activation and synergize paclitaxel cytotoxic effect on ovarian cancer spheroids. *Cancer Med.* 2019 Aug;8(9):4315-4329. doi:10.1002/cam4.2334. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31197964; PMCID: PMC6675724.
35. Tehranian, N.; Sepehri, H.; Mehdipour, P.; Biramijamal, E.; Hossein-Nezhad, A.; Sarrafnejad, A.; Hajizadeh, E. Combination effect of PectaSol and Doxorubicin on viability, cell cycle arrest and apoptosis in DU-145 and LNCaP prostate cancer cell lines. *Cell Biol. Int.* 2012, 36, 601–610



lanımında, yaban turpunun güvenliği veya toksik etkilerinin olduğunu gösteren klinik veri yoktur.

## SONUÇ

Sonuç olarak, yaban turpu, öncelikle izotiyosiyanatlar ve glukozinolatlar aracılığıyla yüksek düzeyde antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, anti-enflamatuar, nöroprotektif ve antitümoral aktivite sergilemektedir. Literatürdeki mevcut prelinik ve klinik veriler umut verici olsa bile, şu ana kadar modern tıpta kanser hastaları üzerinde yaban turpunun etkisini inceleyen faz 3 klinik çalışma bulunmadığını belirtmek önemlidir. Özellikle kanser hastalarında potansiyel advers ilaç etkileşimlerini önlemek için, standart sitoreduktif tedavi, immünoterapi veya hedefe yönelik kanser tedavisi alan hastaların bitkisel tedavileri kullanmaktan kaçınmalarını öneriyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Veitch N.C. Horseradish peroxidase: A modern view of a classic enzyme. *Phytochemistry*. 2004;65:249–259. doi: 10.1016/j.phytochem.2003.10.022.
2. Jiang Z.T., Li R., Yu J.C. Pungent components from thioglucosides in *Armoracia rusticana* grown in China, obtained by enzymatic hydrolysis. *Food Technol. Biotechnol.* 2006;44:41–45.
3. Jurikova T., Rop O., Mlcek J et al. Phenolic profile of edible honeysuckle berries (genus *Lonicera*.) and their biological effects. *Molecules*. 2012;17:61–79.
4. Smith A.T., Santama N., Dacey S., et al. Expression of a synthetic gene for horseradish peroxidase C in *Escherichia coli* and folding and activation of recombinant enzyme with Ca<sup>2+</sup> and heme. *J. Biol. Chem.* 1990;265:13335–13343.
5. Li X., Kushad M.M. Purification and characterization of myrosinase from horseradish (*Armoracia rusticana*) roots. *Plant Physiol. Biochem.* 2005;43:503–511. doi: 10.1016/j.plaphy.2005.03.015.
6. Li X., Kushad M.M. Correlation of glucosinolates content to myrosinase activity in horseradish (*Armoracia rusticana*) *J. Agric. Food Chem.* 2004;52:6950–6955. doi: 10.1021/jf0401827.
7. Prockop D.J., Kivirikko K.I. Collagens: Molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Ann. Rev. Biochem.* 1995;64:403–434. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.002155.
8. Padayatty S.J., Katz A., Wang Y., et al. , Lee J.H., Chen S., Corpe C., Dutta A., Dutta S.K., et al. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003;22:18–35. doi: 10.1080/07315724.2003.10719272.
9. Drouin G., Godin J.R., Pagé B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Curr. Genomics*. 2011;12:371–378. doi: 10.2174/138920211796429736.
10. Fursa N.S., Litvinenko V.I., Krivenchuk P.E. Flavonoids of *Armoracia rusticana* and *Barbarea arcuata*. *Chem. Nat. Compd.* 1969;5:270–271.
11. Harborne J.B., Baxter H. *Chemical Dictionary of Economic Plants*. John Wiley & Sons Ltd; New York, NY, USA: 2001. p. 114.
12. Cho E.J., Yokozawa T., Rhyu D.Y., et al. The inhibitory effects of 12 medicinal plants and their component compounds on lipid peroxidation. *Am. J. Chin. Med.* 2003;31:907–917. doi: 10.1142/S0192415X03001648.
13. Bhagwat S., Haytowitz D.B., Holden J.M. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Beltsville Human Nutrition Research Center. [(accessed on 24 February 2014)].
14. Cirimbei M.R., Dinică R., Gitina L., Vizireanu C. Study on herbal action of horseradish (*Armoracia rusticana*) *J. Agroaliment. Proc. Technol.* 2013;19:111–115.
15. Courter J.W., Rhodes A.M. Historical notes on horseradish. *Econ. Bot.* 1969;23:156–164. doi: 10.1007/BF02860621.
16. Segneanu A.-E., Cepan M., Bobica A., Stanusoiu I., Dragomir I.C., Parau A., Grozescu I. Chemical Screening of Metabolites Profile from Romanian *Tuber* spp. *Plants*. 2021;10:540. doi: 10.3390/plants10030540.
17. Rivelli A.R., De Maria S. Exploring the physiological and agronomic response of *Armoracia rusticana* grown in rainfed Mediterranean conditions. *Ital. J. Agron.* 2019;14:133–141. doi: 10.4081/ija.2019.1445.
18. Kroener E.-M., Buettner A. Sensory-Analytical Comparison of the Aroma of Different Horseradish Varieties (*Armoracia rusticana*) *Front. Chem.* 2018;6:149. doi: 10.3389/fchem.2018.00149.
19. Papp N., Gonda S., Kiss-Szikszai A., Plaszkó T., Lőrincz P., Vasas G. Ethnobotanical and ethnopharmacological data of *Armoracia rusticana* P. Gaertner, B. Meyer et Scherb. in Hungary and Romania: A case study. *Genet. Resour. Crop Evol.* 2018;65:1893–1905. doi: 10.1007/s10722-018-0663-0.
20. Anam Y., Qayyum F., Ahmad Mugha et al. Phytochemical and biological investigation of *Armoracia rusticana*. *Int. J. Pharm. Integr. Health Sci.* 2020;1:58.
21. Agneta R., Möllers C., Rivelli A.R. Horseradish (*Armoracia rusticana*), a neglected medical and condiment species with a relevant glucosinolate profile: A review. *Genet. Resour. Crop Evol.* 2013;60:1923–1943. doi: 10.1007/s10722-013-0010-4.
22. Nguyen N.M., Gonda S., Vasas G. A Review on the Phytochemical Composition and Potential Medicinal Uses of Horseradish (*Armoracia rusticana*) Root. *Food Rev. Int.* 2013;29:261–275. doi: 10.1080/87559129.2013.790047.



23. Zhao Q., Luan X., Zheng M., Tian X.-H., et al. Synergistic mechanisms of constituents in herbal extracts during intestinal absorption: Focus on natural occurring nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2020;12:128. doi: 10.3390/pharmaceutics12020128.
24. Hussein R.A., El-Anssary A.A. Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants. In: Builders P.F., editor. *Herbal Medicine*. IntechOpen; London, UK: 2019.
25. Nath R., Roy R., Barai G., Bairagi S., et al. Modern developments of nano based drug delivery system by combined with phytochemicals-presenting new aspects. *Int. J. Sci. Res. Sci. Technol.* 2021;8:107–129.
26. Barba F.J., Nikmaram N., Roohinejad S., et al. Bioavailability of Glucosinolates and Their Breakdown Products: Impact of Processing. *Front. Nutr.* 2016;3:24. doi: 10.3389/fnut.2016.00024.
27. Pal S.K., Shukla Y. Herbal medicine: Current status and the future. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2003;4:281–288.
28. Sánchez M., González-Burgos E., Iglesias I., et al. Current uses and knowledge of medicinal plants in the Autonomous Community of Madrid (Spain): A descriptive cross-sectional study. *BMC Complement. Med. Ther.* 2020;20:306. doi: 10.1186/s12906-020-03089-x.
29. Alam S., Sarker M.R., Afrin S., et al. Traditional Herbal Medicines, Bioactive Metabolites, and Plant Products Against COVID-19: Update on Clinical Trials and Mechanism of Actions. *Front. Pharmacol.* 2021;12:671498. doi: 10.3389/fphar.2021.671498.
30. Okazaki K, Yamagishi M, Son HY, et al. 2002. Simultaneous treatment with benzyl isothiocyanate, a strong bladder promoter, inhibits rat urinary bladder carcinogenesis by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Nutr. Cancer* 42: 211–216.
31. Chung FL, Conaway CC, Rao CV, et al. 2000. Chemoprevention of colonic aberrant crypt foci in Fischer rats by sulforaphane and phenethyl isothiocyanate. *Carcinogenesis* 21: 2287–2291.
32. Wattenberg LW. 1977. Inhibition of carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbons by benzyl isothiocyanate and related compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 395–398.
33. Morse MA, Ekland KI, Hecht SS, et al. 1991. Structure-activity relationships for inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone lung tumorigenesis by arylalkyl isothiocyanates in A/J mice. *Cancer Res.* 51: 1846–1850.
34. Nishikawa A, Furukawa F, Uneyama C, et al. 1996. Chemopreventive effects of phenethyl isothiocyanate on lung and pancreatic tumorigenesis in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-treated hamsters. *Carcinogenesis* 17: 1381–1384.
35. Bogaards JJ, van Ommen B, Falke HE, et al. 1990. Glutathione S-transferase subunit induction patterns of Brussels sprouts, allyl isothiocyanate and goitrin in rat liver and small intestinal mucosa: a new approach for the identification of inducing xenobiotics. *Food Chem. Toxicol.* 28: 81–88.
36. Guo Z, Smith TJ, Wang E, et al. 1993. Structure-activity relationships of arylalkyl isothiocyanates for the inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone metabolism and the modulation of xenobiotic-metabolizing enzymes in rats and mice. *Carcinogenesis* 14: 1167–1173.
37. Nishikawa A, Lee IS, Uneyama C, et al. 1997. Mechanistic insights into chemopreventive effects of phenethyl isothiocyanate in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-treated hamsters. *Jpn. J. Cancer Res.* 88: 1137–1142.
38. Dingley KH, Ubick EA, Chiarappa-Zucca ML, et al. 2003. Effect of dietary constituents with chemopreventive potential on adduct formation of a low dose of the heterocyclic amines PhIP and IQ and phase II hepatic enzymes. *Nutr. Cancer* 46: 212–221.
39. Munday R, Munday CM. 2004. Induction of phase II detoxification enzymes in rats by plant-derived isothiocyanates: comparison of allyl isothiocyanate with sulforaphane and related compounds. *J. Agric. Food Chem.* 52: 1867–1871.
40. London SJ, Yuan JM, Chung FL, et al. 2000. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a p
41. Seow A, Yuan JM, Sun CL, Van Den Berg D, Lee HP, Yu MC. 2002. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis* 23: 2055–2061.
42. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. 2000. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 92: 61–68.
43. Tang L, Zirpoli GR, Guru K, Moysich KB, et al. 2008. Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 17: 938–944.
44. Yamaji T, Inoue M, Sasazuki S, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study G. 2008. Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *Int. J. Cancer* 123: 1935–1940.
45. Suzuki I, Cho YM, Hirata T, et al. 2016a. 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (raphasatin) exerts chemopreventive effects against esophageal carcinogenesis in rats. *J. Toxicol. Pathol.* 29: 237–246
46. J.D. Clarke, R.H. Dashwood, E. Ho, Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer Lett.* 269 (2008) 291–304 doi.org/10.1016/j.canlet.2008.04.018
47. K.L. Cheung, A.N. Kong, Molecular targets of dietary phenethyl isothiocyanate and sulforaphane for cancer chemoprevention. *AAPS J.* 12 (2010) 87–97 doi.org/10.1208/s12248-009-9162-8.
48. C. Fimognari, M. Lenzi, D. Sciuscio, et al. Cell-cycle specificity of sulforaphane-mediated apoptosis in Jurkat T-leukemia cells. *In Vivo* 21 (2007) 377–380.
49. A.V. Singh, D. Xiao, K.L. Lew, R. Dhir, et al. Sulforaphane induces caspase-mediated apoptosis in cultured PC-3 human prostate cancer cells and retards growth of PC-3 xenografts in vivo. *Carcinogenesis* 25 (2004) 83–90 doi.org/10.1093/carcin/bgg178.

50. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, 2017.
51. C. Kühn, F. Kupke, S. Baldermann, et al. Diverse excretion pathways of benzyl Glucosinolate in humans after consumption of Nasturtium (*Tropaeolum majus* L.)-a pilot study, *Mol. Nutr. Food Res.* 62 (2018), e1800588.
52. E. Lamy, C. Scholtes, C. Herz, V. Mersch-Sundermann, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of isothiocyanates, *Drug Metab. Rev.* 43 (2011) 387–407.
53. A. Borges, A.C. Abreu, C. Ferreira, M.J. et al. Antibacterial activity and mode of action of selected glucosinolate hydrolysis products against bacterial pathogens, *J. Food Sci. Technol.* 52 (2015) 4737–4748
54. D. Nowicki, O. Rodzik, A. Herman-Antosiewicz, et al. Isothiocyanates as effective agents against enterohemorrhagic *Escherichia coli*: insight to the mode of action, *Sci. Rep.* 6 (2016) 22263
55. K.F. Tierens, B.P. Thomma, M. Brouwer, et al. Broekaert, Study of the role of antimicrobial glucosinolate-derived isothiocyanates in resistance of *Arabidopsis* to microbial pathogens, *Plant Physiol.* 125 (2001) 1688–1699.
56. J.W. Fahey, X. Haristoy, P.M. Dolan, et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo(a)pyrene-induced stomach tumors, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99 (2002) 7610–7615
57. N.L. Johansson, C.S. Pavia, J.W. Chiao, Growth inhibition of a spectrum of bacterial and fungal pathogens by sulforaphane, an isothiocyanate product found in broccoli and other cruciferous vegetables, *Planta Med.* 74 (2008) 747–750
58. M.G. Kim, H.S. Lee, Growth-inhibiting activities of phenethyl isothiocyanate and its derivatives against intestinal bacteria, *J. Food Sci.* 74 (2009) M467–M471
59. T. Matthes, K. Schmidt, Über die carcinokolytische Wirkung der *Cochlearia armoracia* beim Ehrlichschen Mäuse-Ascites-Carcinom, dem Jensen-Sarkom der Ratte und beim Hautkrebs des Menschen. *Ärztliche, Forschung* 9 (1955) I/358-63.
60. J. Walther, Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes mit einem Wirkstoffauszug aus *Cochlearia armoracia* (Meerrettich), *Die Medizinische* 4 (1959) 78–79.
61. S. Hontela, J. Pokorny, Our experiences with Rasapen in gynecological practice, *Deutsches Medizinisches J.* 13 (1962) 356–357.
62. North Carolina Plant Toolbox. *Armoracia rusticana* (horseradish, red cole) | NC State Extension. 2022.
63. Government of Canada. Monograph: Horseradish. Health Canada. 2018.



azalma bulunmuştur ( $P=0,023$ ). Bu bulgular ek bir antitümör etkisine dayanabilir. Her iki grupta da ciddi olumsuz olaylar yaşanmadı (26).

## İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER

Sitokrom P450 enzim sistemleri ile metabolize olan ilaçlar (lökotrien inhibitörleri, antineoplastik ilaçlar, yağda çözünen ilaçlar, lipit seviyesini düşürücü ilaçlar, NSAID ilaçlar, antifungal ilaçlar ve glikozaminoglikan, kondroitin sülfat, glikozamin) ile etkileşim gösterebileceği ifade edilmiştir. (3)

## SONUÇ

Her ne kadar *B.serrata* nın onkolojik açıdan kanser hastalarına faydalı olabileceğinden bahsetmekte şuan için günümüzde *boswellia serrata* için kanser açısından klinik faz 3 çalışması yoktur ve faz 3 çalışmalarla klinik etkinliği kanıtlanana kadar onkolojik ilaç olarak kullanılamazlar.

Daha iyi güvenlik profiline sahip antikanser moleküllerini bulmaya yönelik araştırmalar devam ederken, *B. serrata* ve bileşenleri bir umut ışığı taşıyor. *Bunların sitotoksik ve antitümör etkileri, in vitro ve in vivo* çalışmalarla birçok kanser türünde kanıtlanmıştır .

Boswellik asitlerin katılımı,anjyogenezin düzenlenmesinde veya çoklu ilaç tedavisinin olumsuz etkilerinin azaltılmasında veya klinik olarak kanıtlanmış anti kanser ilaçları *vb.* ile olası sinerjizmde mevcuttur . *B. serrata* yüzyıllardır kullanılmasına rağmen her bir boswellik asidin doza özgü güvenlik profili henüz oluşturulmamıştır. Bu nedenle, risk/fayda oranı açısından klinik değerin belirlenmesi için *B. serrata*'dan elde edilen aktif boswellik asitlerin daha yüksek dozları üzerinde daha kesin güvenlik çalışmalarının yapılması gerekmektedir . *B. serrata*'nın ve boswellik asitlerin farklı hücre dizilerine karşı farklı seçiciliğine yol açan hem niteliksel hem de niceliksel faktörlerin ayrıntılı çalışmalarla belirlen-

mesi gerekmektedir.Kanser kemoterapisi çoklu ilaç yaklaşımını kullanır ve herhangi bir boswellik asidin gelecekte böyle bir tedavide kullanılması için, kombinasyon ilaçlarıyla farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimler çoklu ilaç tedavisinde yardımcı olabilir.

Daha iyi bilimsel tasarımların ve genomik, metabolomik ve proteomik gibi ileri bilimsel yöntemlerin daha fazla kullanılması, boswellik asitlerin farmakolojik özelliklerine ilişkin bilgilerimizin ilerletilmesine ve bunların farklı kanserler üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır. Yapısal aktivite ilişkisi (SAR) ve Kantitatif SAR (QSAR) çalışmalarının yapılması ve yeni boswellik asit türevlerinin geliştirilmesi, aynı zamanda boswellik asitlerden yeni antikanser ilaçların geliştirilmesine de yol açabilir.

## KAYNAKLAR

1. Siddiqui Mz *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian j Pharm Sci.* 2011;73(3):255-261. 11. Sharma a, Mann aS, gajbhiye V, Kharya MD *Phcog Rev.: Plant Review Phytochemical Profile of Boswellia serrata: an overview.* *Pharmacogn Rev.* 2007;1(1):131-142. 12. Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Tıbbi Bitki Monografları; Boswellia serrata.* p.1-2.
2. Sharma a, Mann aS, gajbhiye V, Kharya MD *Phcog Rev.: Plant Review Phytochemical Profile of Boswellia serrata: an overview.* *Pharmacogn Rev.* 2007;1(1):131-142.
3. Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Tıbbi Bitki Monografları; Boswellia serrata.* p.1-2.
4. MM Khalafalla , E. Abdelatef , EM Daffalla , AA Nassrallah , KA Aboul-Enein , DA Lightfoot , A. Cocchetto HA El-Shemy *Vernonia amygdalina*'nın kök kültürlerinden antilösemi aktivitesi
5. LA Torre , F Bray , RL Siegel , J. Ferlay , J. Lortet-Tieulent , A. Jemal Küresel kanser istatistikleri, 2012. CA
6. Y. Shao , CT Ho , CK Chin , V. Badmaev , W. Ma , MT Huang *Boswellia serrata*'dan elde edilen boswellik asitlerin kültürdeki insan lösemi HL-60 hücrelerine karşı inhibitör aktivitesi *Planta Med.* 64 (1998) s.328-331
7. Y. Jing, S. Nakajo, L. Xia, K. Nakaya, Q. Fang, S. Waxman, R. Han *Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in leukemia cell lines.* *Leuk. Res.* 23(1999) pp.43-50
8. Z. Qi, G. Zhang, W. Zhu *Experimental study on induction of apoptosis of leukemic cells by Boswellia carterii* Birdw extractive Hunan Yi Ke Da Xue Bao, 24(1999),pp.23-25

9. R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal Cancer statistics, 2014 CA Cancer j.clin.,64(2014),pp.9-29
10. B. Buchele, W. Zugmaier, A. Estrada, F. Genze, T. Syrovets, C. Paetz, B. Schneider, T. Simmet Characterization of 3- $\alpha$ -acetyl-11-keto- $\alpha$ -boswellic acid, a pentacyclic triterpenoid inducing apoptosis *in vitro* and *in vivo* *Planta Med.*72(2006).pp.1285-1289
11. X. Pang, Z. Yi, X. Zhang, B. Sung, W. Qu, X. Lian, B.B. Aggarwal, M. Liu Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis *Cancer Res.*, 69(2009),pp.5893-5900
12. J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F.G. Bray Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet] International Agency for Research on Cancer.,Lyon,France(2013)
13. G. Garcea, A.R. Dennison, W.P. Steward, D.P. Berry Chemoprevention of gastrointestinal malignancies *ANZ J.Surg.*,73(2003),pp.680-686
14. N. Sharma, B. Trope, T.O. Lipman Vitamin supplementation: what the gastroenterologist needs to know *J.Clin.Gastroenterol.*,38(2004),pp.844-854
15. M.V. Grau, J.R. Rees, J.A. Baron Chemoprevention in gastrointestinal cancers: current status *Basic Cl,n.Pharmacol.Toxicol.*,98(2006)pp.281-287
16. J.J. Liu, A. Nilsson, S. Oredsson, V. Badmaev, R.D. Duan Keto- and acetyl-keto-boswellic acids inhibit proliferation and induce apoptosis in Hep G2 cells via a caspase-8 dependent pathway *Int.J.Mol.Med.*,10(2002),pp.501-505
17. V.R. Yadav, S. Prasad, B. Sung, J.G. Gelovani, S. Guha, S. Krishnan, B.B. Aggarwal Boswellic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in orthotopic mouse model by downregulating inflammatory, proliferative, invasive and angiogenic biomarkers *Int.J. Cancer*,130(2012),pp.2176-2184
18. Y. Shen, M. Takahashi, H.M. Byun, A. Link, N. Sharma, F. Balaguer, H.C. Leung, C.R. Boland, A. Goel Boswellic acid induces epigenetic alterations by modulating DNA methylation in colorectal cancer cells *Cancer Biol. Ther.*, 13(2012)pp.542-552
19. H.P. Liu, Z.H. Gao, S.X. Cui, Y. Wang, B.Y. Li, H.X. Lou, X.J. Qu Chemoprevention of intestinal adenomatous polyposis by acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid in APC (Min/+) mice *Int.J.Cancer*,132(2013)pp.2667-2681
20. Suhail, W. Wu, A. Cao, F.G. Mondalek, K.M. Fung, P.T. Shih, Y.T. Fang, C. Woolley, G. Young, H.K. Lin *Boswellia sacra* essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells *BMC Complement Altern. Med.*11(2011),p.129
21. B. Park, B. Sung, V.R. Yadav, S.G. Cho, M. Liu, B.B. Aggarwal Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid suppresses invasion of pancreatic cancer cells through the down-regulation of CXCR4 chemokine receptor expression *Int.J.Cancer* 129(2011) pp.23-33
22. S. Togni, G. Maramaldi, A. Bonetta, L. Giacomelli, F. Di Pierro Clinical evaluation of safety and efficacy of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.*, 19(2015) pp.1338-1344
23. R.F. Hoernlein, T. Orlikowsky, C. Zehrer, D. Niethammer, E.R. Sailer, T. Simmet, G.E. Dannecker, H.P. Ammon Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid induces apoptosis in HL-60 and CCRF-CEM cells and inhibits topoisomerase I *J.Pharmacol.Exp.Ther.*,288(1999) pp.613-619
24. A.B. Kunnumakkara, A.S. Nair, B. Sung, M.K. Pandey, B.B. Aggarwal Boswellic acid blocks signal transducers and activators of transcription 3 signaling, proliferation, and survival of multiple myeloma via the protein tyrosine phosphatase SHP-1 *Mol.Cancer Res.*7(2009) pp. 118-128
25. S.S. Agrawal, S. Saraswati, R. Mathur, M. Pandey Antitumor properties of Boswellic acid against Ehrlich ascites cells bearing Mouse *Food Chem. Toxicol.*, 49(2011) pp.1924-1934
26. S. Kirste, M. Treier, S.J. Wehrle, G. Becker, M. Abdel-Tawab, K. Gerbeth, M.J. Hug, B. Lubrich, A.L. Grosu, F. Momm *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial *Cancer* 117(2011) pp.3788-3795



## Bölüm 43

# BALIK YAĞI / OMEGA YAĞLARI

Nargiz MAJİDOVA <sup>1</sup>

### GİRİŞ

Son dönemlerde sağlıklı beslenmenin önemi giderek artmış ve konuda birçok çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Özellikle de ek gıda takviyelerinin (balık yağı gibi) kullanılması sıklığında da artış görülmektedir. Kanser hastalarında önemli sorunlardan biri yetersiz beslenmedir. Beslenme desteğinin kanser tedavisindeki rolü de bilinmektedir. Özellikle de beslenmenin tedavinin erken döneminde düzenlenmesi hem tedavi tolerasyonu, hem de yanıt açısından önemlidir.

Yağ asitleri insan vücudu ve gelişimi için önemli maddelerden biridir. Balık yağı omega-3 yağ asitleri olan eikosapentanoik (EPA) ve dekaheksanoikin (DHA) tek kaynağıdır (1). Esansiyel yağ asitleri vücutta sentezlenmediğinden gıdayla alınması gerekmektedir ve yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K) kaynağını da oluşturmaktadır (2). Yağların organizma için çok önemli faydaları olsa da, aşırı yağ tüketimi de zararlı olup organların aşırı yağlanmasına ve fazla kiloya neden olmaktadır. Bu noktada doymamış yağ asitlerinin önemi dikkat çekmektedir (2). Doymamış yağ asitleri omega-3, omega-6 ve omega-9'dur.

Omega-9 ve doymuş yağ asitleri vücudumuzda sentezlenebilir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri insan vücudunda sentezlenemediği için esansiyel olarak adlandırılır ve dışarıdan diyetle alınması gerekmektedir (3,4). Batı diyetinde omega-3 yağ asitlerinin fazla olmaması ve bunu sağlayan en iyi kaynağın balık yağı olduğu bilinmektedir (5). Balık yağının %80'ini doymamış yağ asitleri oluşturmaktadır.

1980 yılında Grönlandda yapılan bir çalışmada yerli Eskimoların otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarının çok az görülmesinin etyolojisinde diyetlerinde çok miktarda omega-3 poliansatüre yağ asiti tüketimidir (6) Diyete omega-3 yağ asitleri eklendiği zaman hücre membranında omega-6 ile yer değiştirir. Omega-3 ile omega-6 arasındaki rakabet prostaglandin üretimini etkiler. Omega-3 ve eikosapentanoik asit; araşidonik asit ve omega-6 ile yarışır. Balık yağı tüketildiğinde EPA ve DHA prostoglandin E2 metabolitlerinin, tromboksan A2'in (güçlü platelet agregatörü ve vazokonstriktör), LTB4 (inflamasyon tetikleyicisi, güçlü lökosit kemotaksisi) seviyesini azaltır, tromboksan A3 (zayıf trombosit agregatörü ve

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., nergiz.mecidova1991@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2575-5819

memiştir. Bazen balık kokusu olması nedeniyle tolerasyonunda zorluk olabiliyor. Bu gibi yan etkileri azaltmak için buz dolabında tutulması önerilir (3). Günlük 1 grama kadar kullanıldığında ciddi yan etkiler görülmezken, 1 gram üzerinde ise mide barsak rahatsızlıkları, ağızda balıksı tat kalma, glisemik kontrolde kötüleşme, bulantı gibi yan etkiler düşük de olsa görülebilir (29). Günlük 1 gram altında EPA ve DHA'nın kullanılmasının aritmiyi azalttığı bildirilmektedir (30). 3 gram üzerinde tüketilmesi ise kalp damar hastalıkları riskini artırabileceği düşünülmektedir (10). Bunun yanı sıra bazı balıklar metal ve diğer kontaminantları içerir, bu yüzden yasalara uygun üretim yapan firmalardan almak gereklidir (29).

## SONUÇ

Sonuç olarak, birçok hastalıkların önlenmesi için sağlıklı beslenme ve ihtiyaç halinde ek gıda takviyesi tüketilmesi önerilmektedir. Kanser hastalarında kanserin yan etkilerine bağlı olarak immun sistem yavaşlar. Hem kanser yan etkilerini azaltmak, hem de tedavi öncesi ilaç tolerasyonunu artırmak amaçlı immunonütrisyon destek verilebilir. Hastaların nütrisyon durumundan bağımsız olarak immunomodule edici maddeler (balık yağı gibi) başlanabilir. Omega-3 yağ asitleri 3gr/gün altında hem direk balık yağı olarak, hem de kapsül şeklinde tüketilebilir. Mümkün olan her durumda enteral yol tercih edilmelidir. Fakat bu konuda daha keskin öneriler sunabilmek için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. E. N. B. T. Varlık C, "Su ürünleri besin birleşimi," *istanbul üniversitesi yayını no:4465*, 2004.
2. K. N. H. Tayar M, "Beslenme ve sağlıklı yaşam," 2004.
3. N. M. Zatsick and P. Mayket, "Fish Oil: Getting to the Heart of It," *The Journal for Nurse Practitioners*, vol. 3, no. 2, pp. 104-109, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.nurpra.2006.09.003.
4. Baysal A, "Beslenme," 2002.
5. J.-M. Bourre, "Dietary omega-3 fatty acids for women," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 61, no. 2-3, pp. 105-112, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.biopha.2006.09.015.
6. N. Kromann and A. Green, "Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974.," *Acta Med Scand*, vol. 208, no. 5, pp. 401-6, 1980.
7. F. S. von S. C. L. R. S. T. Weber PC, "Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in man. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE (eds): 'Health Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods.'," *Orlando: Academic Press*, pp 49-60, 1986., 1986.
8. L. T. A. K. Lewis RA, "Effects of omega-3 fatty acids on the generation of products of the 5-lipoxygenase pathway. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE (eds): 'Health Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods.'," *Orlando, Academic Press*, pp 227-238, 1986.
9. K. R. M. R. B. S. (eds) Simopoulos AP, " 'Health Effects of w3 Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods,' " *vol. 66, World Rev Nutr Diet. Basel: Karger*, , 1991.
10. J. L. Breslow, "n-3 Fatty acids and cardiovascular disease," *Am J Clin Nutr*, vol. 83, no. 6, pp. 1477S-1482S, Jun. 2006, doi: 10.1093/ajcn/83.6.1477S.
11. K. Vanschoonbeek *et al.*, "Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: Modulation of fibrinogen level and thrombin generation," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 24, no. 9, pp. 1734-1740, Sep. 2004, doi: 10.1161/01.ATV.0000137119.28893.0b.
12. Mol S, "Su Ürünleri Alternatif Ürün Sanayisi," 2004.
13. G. Caughey, E. Mantzioris, R. Gibson, L. Cleland, and M. James, "The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil," *Am J Clin Nutr*, vol. 63, no. 1, pp. 116-122, Jan. 1996, doi: 10.1093/ajcn/63.1.116.
14. J. M. McKenney and D. Sica, "Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 64, no. 6, pp. 595-605, Mar. 2007, doi: 10.2146/ajhp060164.
15. W. S. Harris *et al.*, "Safety and Efficacy of Omacor in Severe Hypertriglyceridemia," *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, vol. 4, no. 5-6, pp. 385-391, Oct. 1997, doi: 10.1177/174182679700400511.
16. J. Silva, I. Souza, R. Silva, P. Tavares, F. Teixeira, and P. S. Sliva, "The triglyceride lowering effect of fish oils is affected by fish consumption," *Int J Cardiol*, vol. 57, no. 1, pp. 75-80, Nov. 1996, doi: 10.1016/S0167-5273(96)02810-0.
17. B. P. B. V. B. N. B. H. B. F. et al. Arends J, "ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients," 2017.
18. W. E. Hardman, "(n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy," *J Nutr*, vol. 134, no. 12, pp. 3427S-3430S, Dec. 2004, doi: 10.1093/jn/134.12.3427S.
19. M. M. de A. S. J. de S. F. M. N. E. de M. T. E. .Camargo CQ, "Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer," 2016.
20. M. M. B. H. C. T. de S. F. M. de M. T. E. et al Camargo CQ, "Fish oil decreases the severity of treatment-related adverse events in gastrointestinal cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized, placebo controlled, triple-blind control trial," 2019.

21. L. J. S. M. S. S. P. M. S. E. et al Van der Meij BS, "Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT," 2012.
22. D. A. O. D. D. J. S. A. C. D. et al Hamza N, "Perioperative enteral immunonutrition modulates systemic and mucosal immunity and the inflammatory response in patients with periampullary cancer scheduled for pancreaticoduodenectomy: a randomized clinical trial," 2015.
23. J. E. Manson *et al.*, "Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 380, no. 1, pp. 23-32, Jan. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1811403.
24. R. P. Bazinet and S. Layé, "Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease," *Nat Rev Neurosci*, vol. 15, no. 12, pp. 771-785, Dec. 2014, doi: 10.1038/nrn3820.
25. C. Giordano, P. Plastina, I. Barone, S. Catalano, and D. Bonofiglio, "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Amides: New Avenues in the Prevention and Treatment of Breast Cancer," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 7, p. 2279, Mar. 2020, doi: 10.3390/ijms21072279.
26. R. A. Siddiqui, K. A. Harvey, Z. Xu, E. M. Bammerlin, C. Walker, and J. D. Altenburg, "Docosahexaenoic acid: A natural powerful adjuvant that improves efficacy for anticancer treatment with no adverse effects," *BioFactors*, vol. 37, no. 6, pp. 399-412, Nov. 2011, doi: 10.1002/biof.181.
27. Z. Liu *et al.*, "Association between fish oil supplementation and cancer risk according to fatty fish consumption: A large prospective population-based cohort study using <scp>UK</scp> Biobank," *Int J Cancer*, vol. 150, no. 4, pp. 562-571, Feb. 2022, doi: 10.1002/ijc.33819.
28. Yaşar T, "Morina Karaciğer Yağından Enzimatik Hidroliz İle Dha'nın Zenginleştirilmesinde Enzim Miktarı Ve Sürenin Etkisi," 2004.
29. P. M. Kris-Etherton, W. S. Harris, and L. J. Appel, "Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease," *Circulation*, vol. 106, no. 21, pp. 2747-2757, Nov. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000038493.65177.94.
30. W. S. Harris, "Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids," *Curr Atheroscler Rep*, vol. 7, no. 5, pp. 375-380, Sep. 2005, doi: 10.1007/s11883-005-0050-0.





## Bölüm 44

### MELATONİN

Aykut TURHAN<sup>1</sup>

#### TIBBİ ONKOLOG GÖZÜ İLE BAKIŞ VE ONKOLOJİK İLAÇLARLA ETKİLEŞİM

##### GİRİŞ

Kanser tüm dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Görülme sıklığı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmaktadır. 2020 yılında 19,3 milyon yeni kanser vakasının görüldüğü ve 10 milyona yakın insanın kanserden ölümünün gerçekleştiği rapor edilmiştir (1). Bu nedenle, yeni önleme ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, gelecekteki yükün azaltılması ve kanserden muzdarip kişilerin kurtarılması açısından en önemli önceliktir. Şu anda en yaygın olarak uygulanan yöntemler; cerrahi rezeksiyon, immünoterapi, kemoterapi ve radyasyon tedavisidir.

Uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden endojen bir hormon olan melatonin, antikanser etkileri nedeniyle bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Melatonin çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir ve çok sayıda çalışma, onun antikanser etkilerinin yanı sıra altta yatan mekanizmaları

da tanımlamıştır. Bu bölümde melatoninin antikanser etkilerine ilişkin klinik çalışmalar gözden geçirildi ve melatoninin kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi dahil geleneksel antikanser tedavilerle sinerjistik etkileri de gözden geçirildi. Ayrıca melatoninin kanser ilacı olarak kullanırken karşılaştığımız sorunları da ele aldık.

##### MELATONİN

Melatonin, insan vücudunda birçok kaynaktan üretilen bir indol amindir. Esas olarak karanlığa tepki olarak epifiz bezi tarafından üretilir. Hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği (SCN), 24 saat boyunca melatonin sentezini ve salgılanmasını düzenleyen biyolojik saattir. Gece melatonin seviyeleri artar, sabahın erken saatlerinde ve gün boyunca azalmaya başlar. Gece melatonin seviyeleri, hedef organların uygun metabolik ritme girmeye teşvik eder ve bu da vücudun farklı hastalıkların gelişiminden korunmasına yardımcı olur. Ayrıca yapılan bazı klinik çalışmalarda melatoninin antikanser etkisi araştırılmıştır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., dr.aykutturhan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2535-9816

## KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal of Clinicians*. 2021;71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
2. Wang P, Ren FM, Lin Y, et al. Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. *Sleep Medicine*. 2015;16(4), 462–468. doi: 10.1016/j.sleep.2014.11.017. Epub 2015 Feb 3.
3. Innominato PF, Lim AS, Palesh O, et al. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(3), 1097–1105. doi: 10.1007/s00520-015-2883-6. Epub 2015 Aug 11.
4. Lozano A, Marruecos J, Rubió J, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of high-dose melatonin mucoadhesive oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy concurrent with systemic treatment. *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23(9), 1801–1810. doi: 10.1007/s12094-021-02586-w
5. Elsabagh HH, Moussa E, Mahmoud SA, et al. Efficacy of Melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*. 2020;26(3), 566–572. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13265>
6. Lissoni P, Malugani F, Bukovec R, et al. Reduction of cisplatin-induced anemia by the pineal indole 5-methoxytryptamine in metastatic lung cancer patients. *Neuro Endocrinology Letters*. 2003;24(1-2), 83–85.
7. Persson C, Glimelius B, Rönnelid, J, et al. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: A randomized pilot study. *Nutrition*. 2005;21(2), 170–178. doi: 10.1016/j.nut.2004.05.026
8. Barni S, Lissoni P, Cazzaniga M, et al. A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates. *Oncology*. 1995;52(3), 243–245. doi: 10.1159/000227465
9. Lissoni P, Barni S, Meregalli S, et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: A phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *British Journal of Cancer*. 1995;71(4), 854–856. doi: 10.1038/bjc.1995.164
10. Schernhammer ES, Giobbie-Hurder A, Gantman K, et al. A randomized controlled trial of oral melatonin supplementation and breast cancer biomarkers. *Cancer Causes and Control*. 2012;23(4), 609–616. doi: 10.1007/s10552-012-9927-8
11. Sookprasert A, Johns NP, Phunmanee A, et al. Melatonin in patients with cancer receiving chemotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anticancer Research*. 2014;34(12), 7327–7337.
12. Seely D, Legacy M, Auer RC, et al. Adjuvant melatonin for the prevention of recurrence and mortality following lung cancer resection (AMPLCaRe): A randomized placebo controlled clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;33, 100763. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100763
13. Lee JH, Yoon YM, Han Y-S, et al. Melatonin Promotes Apoptosis of Oxaliplatin-resistant Colorectal Cancer Cells Through Inhibition of Cellular Prion Protein. *Anticancer Research*. 2018;38(4), 1993–2000. doi: 10.21873/anticancer.12437
14. Sakatani A, Sonohara F, Goel A. Melatonin-mediated downregulation of thymidylate synthase as a novel mechanism for overcoming 5-fluorouracil associated chemoresistance in colorectal cancer cells. *Carcinogenesis*. 2019;40(3), 422–431. doi: 10.1093/carcin/bgy186
15. Liu Z, Sang X, Wang M, et al. Melatonin potentiates the cytotoxic effect of Neratinib in HER2+ breast cancer through promoting endocytosis and lysosomal degradation of HER2. *Oncogene*. 2021;40(44), 6273–6283. doi: 10.1038/s41388-021-02015-w
16. Najafi M, Salehi E, Farhood B, et al. Adjuvant chemotherapy with melatonin for targeting human cancers: A review. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(3), 2356–2372. doi: 10.1002/jcp.27259
17. Alonso-González C, González A, Menéndez-Menéndez J, et al. Melatonin as a Radio-Sensitizer in Cancer. *Biomedicines*. 2020;8(8), 247. doi: 10.3390/biomedicines8080247
18. Zhang M, Zhang M, Li R, et al. Melatonin sensitizes esophageal cancer cells to 5-fluorouracil via promotion of apoptosis by regulating EZH2 expression. *Oncology Reports*. 2021;45(4), 22. doi: 10.3892/or.2021.7973
19. Zhao Y, Wang C, Goel A. A combined treatment with melatonin and andrographis promotes autophagy and anti-cancer activity in colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2022;43(3), 217–230. doi: 10.1093/carcin/bgac008
20. Tran QH, Hoang DH, Song M, et al. Melatonin and doxorubicin synergistically enhance apoptosis via autophagy-dependent reduction of AMPK $\alpha$ 1 transcription in human breast cancer cells. *Experimental and Molecular Medicine*. 2021;53(9), 1413–1422. doi: 10.1038/s12276-021-00675-y
21. González-González A, Nieto EG, González A, et al. Melatonin Modulation of Radiation and Chemotherapeutics-induced Changes on Differentiation of Breast Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16), 3935. doi: 10.3390/ijms20163935
22. Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, et al. Increased Survival Time in Brain Glioblastomas by a Radioneuroendocrine Strategy with Radiotherapy plus Melatonin Compared to Radiotherapy Alone. *Oncology*. 1996;53(1), 43–46. doi: 10.1159/000227533
23. Berk L, Berkeley B, Rich T, et al. Randomized Phase II Trial of High-Dose Melatonin and Radiation Therapy for RPA Class 2 Patients With Brain Metastases (RTOG 0119). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007;68(3), 852–857. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.012
24. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN $\gamma$

- and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 2001;410(6832), 1107–1111. doi: 10.1038/35074122
25. Rahimi SB, Mohebbi A, Vakilzadeh G, et al. Enhancement of therapeutic DNA vaccine potency by melatonin through inhibiting VEGF expression and induction of antitumor immunity mediated by CD8+ T cells. *Archives of Virology*. 2018;163(3), 587–597. doi: 10.1007/s00705-017-3647-z
  26. Moreno ACR, Porchia BFMM, Pagni RL, et al. The Combined Use of Melatonin and an Indoleamine 2,3-Dioxygenase-1 Inhibitor Enhances Vaccine-Induced Protective Cellular Immunity to HPV16-Associated Tumors. *Frontiers in Immunology*. 2018;9, 1914. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01914>
  27. Liu Z, Han C, Fu Y-X. Targeting innate sensing in the tumor microenvironment to improve immunotherapy. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020;17(1) 13–26. doi: 10.1038/s41423-019-0341-y
  28. Lissoni P, Barni S, Cazzaniga M, et al. Efficacy of the Concomitant Administration of the Pineal Hormone Melatonin in Cancer Immunotherapy with Low-Dose IL-2 in Patients with Advanced Solid Tumors Who Had Progressed on IL-2 Alone. *Oncology*. 1994;51(4), 344–347. doi: 10.1159/000227362
  29. Capelli E, Campo I, Panelli S, et al. Evaluation of gene expression in human lymphocytes activated in the presence of melatonin. *International Immunopharmacology*. 2002;2(7), 885–892. doi: 10.1016/s1567-5769(02)00021-8
  30. Chao Y-C, Lee K-Y, Wu S-M, et al. Melatonin Downregulates PD-L1 Expression and Modulates Tumor Immunity in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(11), 5649. doi: 10.3390/ijms22115649
  31. Lissoni P, Messina G, Borsotti G, et al. Modulation of Immune and Anti-Tumor Effects of Cancer Immunotherapy With Anti-Pd-1 Monoclonal Antibodies by the Pineal Hormone Melatonin: Preliminary Clinical Results. *Journal of Immunology and Allergy*. 2020;1(1), 1–6.
  32. Harpsøe NG, Andersen LPH, Gögenur I, et al. Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(8), 901–909. doi: 10.1007/s00228-015-1873-4
  33. Pranil T, Moongngarm A, Loypimai P. Influence of pH, temperature, and light on the stability of melatonin in aqueous solutions and fruit juices. *Heliyon*. 2020;6(3), e03648. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03648
  34. Daya S, Walker RB, Glass BD, et al. The effect of variations in pH and temperature on stability of melatonin in aqueous solution. *Journal of Pineal Research*. 2001;31(2), 155–158. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.310209.x
  35. Zetner D, Rosenberg J. Solubility and stability of melatonin in propylene glycol, glycofurool, and dimethyl sulfoxide. *F1000Research*. 2020;9, 85. doi: 10.12688/f1000research.21992.1
  36. Din FU, Aman W, Ullah I, et al. Effective use of nano-carriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;12, 7291–7309. doi: 10.2147/IJN.S146315
  37. Niu G, Yousefi B, Quejue D, et al. Melatonin and doxorubicin co-delivered via a functionalized graphene-dendrimeric system enhances apoptosis of osteosarcoma cells. *Material Science and Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2020;119, 111554. doi: 10.1016/j.msec.2020.111554
  38. Sabzichi M, Samadi N, Mohammadian J, et al. Sustained release of melatonin: A novel approach in elevating efficacy of tamoxifen in breast cancer treatment. *Colloids and Surfaces. B Biointerfaces*. 2016;145, 64–71. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.042
  39. Shokrzadeh M, Ghassemi-Barghi N. Melatonin Loading Chitosan-Tripolyphosphate Nanoparticles: Application in Attenuating Etoposide-Induced Genotoxicity in HepG2 Cells. *Pharmacology*. 2018;102(1-2), 74–80. doi: 10.1159/000489667
  40. Zhang W, Zhao W, Li Q, et al. 3D-printing magnesium– polycaprolactone loaded with melatonin inhibits the development of osteosarcoma by regulating cell-in-cell structures. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021;19, 263. doi: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01012-1>
  41. Mirza-Aghazadeh-Attari M, Mihanfar A, Yousefi B, et al. Nanotechnology-based advances in the efficient delivery of melatonin. *Cancer Cell International*. 2022;22(1), 43. doi: 10.1186/s12935-022-02472-7
  42. Kennaway DJ. Measuring melatonin by immunoassay. *Journal of Pineal Research*. 2020;69(1), e12657. Doi: 10.1111/jpi.12657
  43. van Faassen M, Bischoff R, Kema IP. Relationship between plasma and salivary melatonin and cortisol investigated by LC-MS/MS. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55(9), 1340–1348. doi: 10.1515/cclm-2016-0817
  44. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(6), 1916. doi: 10.3390/ijerph17061916
  45. Middleton B. Measurement of melatonin and 6-sulphatoxymelatonin. *Methods in Molecular Biology*. 2013;1065, 171–199. doi: 10.1007/978-1-62703-616-0\_11
  46. Kennaway DJ. A critical review of melatonin assays: Past and present. *Journal of Pineal Research*. 2019;67(1), e12572. doi: 10.1111/jpi.12572
  47. Foley HM, Steel AE. Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complementary Therapies in Medicine*. 2018;42, 65–81. doi: 10.1016/j.ctim.2018.11.003
  48. Zhang J, Jiang H, Du K, et al. Pan-cancer analyses reveal genomics and clinical characteristics of the melatonin regulators in cancer. *Journal of Pineal Research*. 2021;71(3), e12758. doi: 10.1111/jpi.12758
  49. Jafarpour SM, Shekarchi B, Bagheri H, et al. The radioprotective effects of melatonin and nanoselenium on DNA double-strand breaks in peripheral lymphocytes

- caused by I-131. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2021;36(2), 134–139. doi: 10.4103/ijnm.IJNM\_179\_20
50. Li Y, Li S, Zhou Y, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8(24), 39896–39921. doi: 10.18632/oncotarget.16379
51. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, et al. Use of Melatonin Is Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer in Older Adults. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2021;12(8), e00396. doi: 10.14309/ctg.0000000000000396
52. Wong ATY, Fensom GK, Key TJ, et al. Urinary Melatonin in Relation to Breast Cancer Risk: Nested Case–Control Analysis in the DOM Study and Meta-analysis of Prospective Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2021;30(1), 97–103. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0822
53. Alvarez-Artme A, Cernuda-Cernuda R, Francisco-Artme-Naveda, et al. Melatonin-Induced Cytoskeleton Reorganization Leads to Inhibition of Melanoma Cancer Cell Proliferation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2), 548. doi: 10.3390/ijms21020548
54. Li W, Kwok CC-H, Chan DC-W, et al. Disruption of sleep, sleep-wake activity rhythm, and nocturnal melatonin production in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: Prospective cohort study. *Sleep Medicine*. 2019;55, 14–21. doi: 10.1016/j.sleep.2018.11.022
55. Novik AV, Protsenko SA, Baldueva IA, et al. Melatonin and Metformin Failed to Modify the Effect of Dacarbazine in Melanoma. *The Oncologist*. 2021;26(5), 364–e734. doi: 10.1002/onco.13761
56. Härtter S, Ursing C, Morita S, et al. Orally given melatonin may serve as a probe drug for cytochrome P450 1A2 activity in vivo: A pilot study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001;70(1), 10–16. doi: 10.1067/mcp.2001.116512



## KAYNAKLAR

- Bao Y, Kong X, Yang L, et al. Complementary and alternative medicine for cancer pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:170396. <https://doi.org/10.1155/2014/170396>
- Üstündağ S, Demir Zencirci A. Complementary and alternative medicine use among cancer patients and determination of affecting factors: a questionnaire study. *Holist Nurs Pract* 2015;29:357-369. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000113>
- Metin Deniz Karakoç, Onkoloji hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları The status of oncology patients about using complementary and alternative treatment methods *Pamukkale Tıp Dergisi Pamukkale, Medical, Journal*, doi:<https://dx.doi.org/10.31362/patd.640488>
- White JD. Complementary and alternative medicine research: a National Cancer Institute perspective. *Semin Oncol* 2002;29:546-551. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.50003>
- Murphy, C., Hotchkiss, S., Worthington, J. et al. The potential of seaweed as a source of drugs for use in cancer chemotherapy. *J Appl Phycol* 26, 2211–2264 (2014). <https://doi.org/10.1007/s10811-014-0245-2>
- Ernst E, Cassileth BR. How useful are unconventional cancer treatments? *Eur J Cancer*. Oct 1999;35(11):1608-1613.
- Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiye’de kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: literatür taraması. *UHOD* 2008;18:32-38.
- Özçelik H, Fadiloğlu Ç. Kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım nedenleri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009;24:48-52.
- Ahmet Emin Erbaycu, Mehmet Gülpek, Fevziye Tükavul, et al. Akciğer Kanserinde Çeşitli Bitkisel ve Diğer Karışımların Kullanımına Sosyo-Demografik ve Tümöre Bağlı Faktörlerin Etkisi (Akciğer Kanserinde Tamamlayıcı Tedavi Kullanımı), *İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastanesi ve Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*
- Herman, P.M.; Craig, B.M.; Caspi, O. Is complementary and alternative medicine (CAM) cost-effective? A systematic review. *BMC Complement Altern. Med.* 2005
- Paul Posadzki, Shark cartilage for cancer patients: a mini systematic review *Focus on Alternative and Complementary Therapies* Volume (2011).16(3) 657-659.204207
- Finkelstein, J. B. Sharks Do Get Cancer: Few Surprises in Cartilage Research. JNCI: *Journal of the National Cancer Institute*,(2005).97(21), 1562–1563. doi:10.1093/jnci/dji392
- Jamie L. Gerlach, Brittany N. Stevens, Michael M. Garner, et al. “Primary Hepatic Neoplasia In Three Adult Bamboo Sharks (Chiloscyllium Plagiosum And Chiloscyllium Punctatum) In An Aquarium Population,” *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 54(4), 865-872, (9 January 2024). <https://doi.org/10.1638/2023-0018>
- Holt S: Shark cartilage and nutraceutical update. *Altern Complement Ther* 1 (6): 414-16, 1995
- Murphy, C., Hotchkiss, S., Worthington, J. et al. The potential of seaweed as a source of drugs for use in cancer chemotherapy. *J Appl Phycol* 26, 2211–2264 (2014). <https://doi.org/10.1007/s10811-014-0245-2>
- PDQ® Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. PDQ Cartilage (Bovine and Shark). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <23/08/2018>. Available at: <https://www.cancer.gov/cancer/treatment/cam/hp/cartilage-pdq>. Accessed <10/01/2024>. [PMID: 26389205]
- <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementar,yandalternativemedicine/pharmacologicalandbiologicaltreatment/shark-cartilage>
- Oikawa T, Ashino-Fuse H, Shimamura M, et al. A novel angiogenic inhibitor derived from Japanese shark cartilage (I). Extraction and estimation of inhibitory adhesion and induces reorganization of focal adhesions in cultured endothelial cells. *J activities toward tumor and embryonic angiogenesis. Cancer Lett.* Jun 15 1990;51(3):181-186.
- Loprinzi, C.L., Levitt, R., Barton, D.L., et al. Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer. *Cancer*, (2005), 104: 176-182. <https://doi.org/10.1002/cncr.21107>
- Cho J, Kim Y. Sharks: a potential source of antiangiogenic factors and tumor treatments. *Marine Biotechnology (NY)*. 2002,4(6):521-5.
- Li CY, Shan S, Huang Q, et al.: Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis: evaluation via skin window chambers in rodent models. *J Natl Cancer Inst* 92 (2): 143-
- Maria Vadalà, Carmen Laurino, Lucia Palmieri, et al. Shark derivatives (Alkylglycerols, Squalene, Cartilage) as putative nutraceuticals in oncology; June 2017 *European Journal of Oncology* 22(1):5-20
- Milner M: A guide to the use of shark cartilage in the treatment of arthritis and other inflammatory joint diseases. *American Chiropractor* 21 (4): 40-2, 1999.
- Himmel PB, Seligman TM: Treatment of systemic sclerosis with shark cartilage extract. *Journal of Orthomolecular Medicine* 14 (2): 73-7, 1999. Also available online. Last accessed April 8, 2016.
- Pettit GR, Ode RH. Antineoplastic agents: Isolation and characterization of sphyrnastatins 1 and 2 from the hammerhead shark. *J Pharm Sci*. 1976; 66: 757–758.
- Gawler I. You can conquer cancer. Melbourne: *Hill of Content Publishing*. 1984.
- Lee A, Langer R. Shark cartilage contains inhibitors of tumor antigenesis. *Science*. 1983; 221: 1185–1187.
- Cataldi JM, Osborne DL. Effects of shark cartilage on mammary tumor neovascularization in vivo and cell proliferation in vitro [Abstract]. *FASEB J*. 1995; 9: A135.
- González RP, Leyva A, Moraes MO. Shark cartilage as source of antiangiogenic compounds: from basic to clinical research. *Biol Pharm Bull*. 2001 Oct;24(10):1097-101. doi: 10.1248/bpb.24.1097. PMID: 11642310.
- Hillman JD, Peng AT, Gilliam AC et al. Treatment of Kaposi’s sarcoma in a human herpesvirus 8-seropositi-

- ve, human immunodeficiency virus-seronegative man by oral administration of shark cartilage. *Arch Dermatol*. September 2001;137(9):1149-1152.
31. Dupont E, Savard PE, Jourdain C, et al: Antiangiogenic properties of a novel shark cartilage extract: potential role in psoriasis treatment. *J Cutan Med Surg* 2 (3): 146-52, 1998.
  32. Sauder DN, Dekoven J, Champagne P et al. Neovastat (AE-941), an angiogenesis inhibitor: Independent randomized phase I/II clinical trial results in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. October 2002;47(4):535-541.
  33. Cataldi JM, Osborne DL. Effects of shark cartilage on mammary tumor neovascularization in vivo and cell proliferation in vitro [Abstract]. *FASEB J*. 1995; 9: A135.
  34. Latreille J, Batist G, Laberge F, et al.: Phase I/II trial of the safety and efficacy of AE-941 (Neovastat) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 4 (4): 231-6, 2003.
  35. Sheu JR, Fu CC, Tsai ML, et al: Effect of U-995, a potent shark cartilage-derived angiogenesis inhibitor, on anti-angiogenesis and anti-tumor activities. *Anticancer Res* 18 (6A): 4435 -41, 1998 Nov-Dec.
  36. Davis PF, He Y, Furneaux RH, et al: Inhibition of angiogenesis by oral preparation of powdered shark cartilage in a rat model. *Microvasc Res* 54 (2): 178-82, 1997.
  37. Morris GM, Coderre JA, Micca PL, et al: Boron neutron capture of rat 9L gliosarcoma: evaluation of the effects of shark cartilage. *Br J Radiol* 73 (868): 429-34, 2000.
  38. Horsman MR, Alsner J, Overgaard J: Effect of shark cartilage extracts on the surface of SCCVII carcinoma growth and metastatic lysis. *Acta Oncol* 37 (5): 441-5, 1998.
  39. Barber R, Delahunt B, Grebe SK, Davis PF, Thornton A, Slim GC. (2001). Oral shark cartilage does not abolish carcinogenesis but delays tumor progression in a murine model. *Anticancer Res*;21(2A):1065-9
  40. Miller, D R Et Al. "Phase I/II Trial Of The Safety And Efficacy Of Shark Cartilage In The Treatment Of Advanced Cancer." *Journal Of Clinical Oncology : Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology* Vol. 16,11 (1998): 3649-55. Doi:10.1200/Jco.1998.16.11.3649
  41. Batist G, Patenaude F, Champagne P et al. Neovastat (AE-941) in patients with refractory renal cell carcinoma: report of a phase II study with two dose levels. *Ann Oncol*. August 2002;13(8):1259-1263.
  42. Bukowski RM: AE-941, a multifunctional antiangiogenic compound: trials in renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 12 (8): 1403-11, 2003.
  43. Weber MH, Lee J, Orr FW. The effect of Neovastat (AE-941) on an experimental metastatic bone tumor model. *Int J Oncol*. 2002 Feb;20(2):299303. PMID: 11788892.
  44. Dupont E, Falardeau P, Mousa SA, et al: Antiangiogenic and antimetastatic properties of Neovastat (AE-941), an orally active extract derived from cartilage tissue. *Clin Exp Metastasis* 19 (2): 145-53, 2002.
  45. Gingras D, Renaud A, Mousseau N, et al.: Matrix proteinase inhibition by AE-941, a multifunctional antiangiogenic compound. *Anticancer Res* 21 (1A): 145-55,2001 Jan-Feb.
  46. Falardeau P, Champagne P, Poyet P, et al.: Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials. *Semin Oncol* 28 (6): 620-5, 2001.
  47. Gingras D, Batist G, Béliveau R: AE-941 (Neovastat): a novel multifunctional antiangiogenic compound. *Expert Rev Anticancer Ther* 1 (3): 341-7, 2001.
  48. Gingras D, Boivin D, Deckers C, et al.: Neovastat--a novel antiangiogenic drug for cancer therapy. *Anticancer Drugs* 14 (2): 91-6, 2003.
  49. Lu C, Lee JJ, Komaki R et al.( 2010).Chemoradiotherapy with or without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*; 102: 859-65.
  50. Ryoo JJ, Cole CE, Anderson KC: Novel therapies for multiple myeloma. *Blood Rev* 16 (3): 167-74, 2002.
  51. Kim M. Mercury, cadmium and arsenic contents of calcium dietary supplements. *Food Addit Contam*. 2004;21(8):763-767.15370826
  52. Mondo K, Broc Glover W, Murch SJ, et al. Environmental neurotoxins  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine (BMAA) and mercury in shark cartilage dietary supplements. *Food Chem Toxicol*. 2014;70:26-32.24755394
  53. Ashar B, Vargo E. Shark cartilage-induced hepatitis. *Ann Intern Med*. Nov 1 1996;125(9):780-781.
  54. Mundy GR, Mazzaferri EL (1994) Evaluation and treatment of hypercalcemia. *Hosp Pract* 29:79-86
  55. Lagman, R., Walsh, D. Dangerous nutrition? Calcium, vitamin D, and shark cartilage nutritional supplements and cancer-related hypercalcemia. *Support Care Cancer* 11, 232-235 (2003). <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0428>
  56. Sparreboom, A.; Cox, M.C.; Acharya, M.R.; et al. Herbal remedies in the united states: Potential adverse interactions with anticancer agents. *J. Clin. Oncol*. 2004, 22, 2489-2503.
  57. Satia, J.A.; Littman, A.; Slatore, C.G.; et al. Long-term use of beta-carotene, retinol, lycopene, and lutein supplements and lung cancer risk: Results from the vitamins and lifestyle (vital) study. *Am. J. Epidemiol*. 2009, 169, 815-828.
  58. Williams GR, Deal AM, Lund JL, et al. Patient-reported comorbidity and survival in older adults with cancer. *Oncologist* 2018;23:433-439. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0404>
  59. Dutkowska AE, Antczak A. Comorbidities in lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol* 2016;84:186-192. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2016.0022>
  60. Smith PJ, Clavarino A, Long J, et al. Why do some cancer patients receiving chemotherapy choose to take complementary and alternative medicines and what are the risks? *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10:110. <https://doi.org/10.1111/ajco.12115>
  61. *Federal Trade Commission*. Cure.all Operation Nets Shark Cartilage Supporters: Shark Cartilage and Skin Cream
  62. Weiger WA, Smith M, Boon H, et al. Counseling patients seeking complementary and alternative medical treatments for cancer. *Ann Intern Med*.2002;137:889-903.



## Bölüm 46

### HİDRAZİN

Doğan BAYRAM<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Hidrazin sülfatın ( $N_2H_6SO_4$ ), malign sürecin bir sonucu gelişen enerji kaybını engelleyen bir anti-kaşeksi ajanı olarak işlev gördüğü önesürülmüştür. Fosfoenolpirüvat karboksikinaz (PEP CK) reaksiyonunda glukoneogenezi engelleyen bu ajanın, klinik çalışmalarda glikoz toleransını iyileştirdiği, glikoz dönüşümünü azalttığı, kalori alımını artırdığı veya stabilize ettiği gösterilmiş olsa da antikanser etkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca kaşeksi üzerine etkisinin gösterilemediği çalışmalarda mevcuttur (1).

#### HİDRAZİN SÜLFAT

1900'lerin başında, hidrazin bileşiklerinin hayvanlar ve insanlar için toksik olduğu iddia edilmiş olmasına rağmen, antidepresanlar (örneğin, iproniazid), kemoterapi (örneğin, prokarbazin) ve antitüberküloz ilaçlarında (örneğin, izoniazid) kullanılmıştır. Tıbbi kullanımlarının yanı sıra, hidrazin bileşikleri, endüstride ve tarımda roket yakıtı bileşenleri, herbisitler ve kazan ile soğutma kulesi suyunda antioksidan olarak kullanılmaktadır (2).

Hidrazin sülfat diğer hidrazin bileşikleri gibi, iki azot atomu ve dört hidrojen atomundan oluşan bir temel kimyasal yapıya sahiptir. Hidrazin sülfat, kanser tedavisi olarak 30 yıldan fazla bir süredir incelenmektedir. Ayrıca kombinasyonlu tedavilerle birlikte bir kemoterapi ajanı olarak araştırılmıştır (3).

Farklı hidrazin analogları (ilgili bileşikler), tümörleri öldürme potansiyeli bakımından incelenmiştir. yapılan bir bilimsel çalışma, hidrazin analoglarının antikanser etkinliklerini retrospektif olarak inceledi ve değerlendirilen 82 bileşiğin 65'inin ksenograft modellerinde bazı antikanser etkinlik sergilediğini buldu (4). Test edilen 82 bileşikten yedisi insan tümör hücrelerine karşı aktivite gösterdi ve bu nedenle pilot çalışmalar ve Faz I klinik denemeler için ileri testler için seçildi. Bu yedi bileşiğin içinde, sadece prokarbazin (aynı zamanda ibenzmetizin veya natulan olarak da adlandırılan bir metilhidrazin türevi olarak bilinir) insanlar üzerinde ön testleri başarıyla tamamladı. Prokarbazin, Hodgkin hastalığı, melanom ve akciğer karsinomu hastalarında antikanser aktivitesi sergiledi ve sonuç olarak 1960'ların birçok birinci basamak tedavi rejiminde kullanıldı (5).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, drdoganb@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5976-2494



## KAYNAKLAR

1. Gold J. Hydrazine sulfate: a current perspective. *Nutrition and cancer*. 1987;9(2-3):59-66.
2. Vasudeva M, Vashishat RK. Mutagenic and recombinogenic activity of hydrazine sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation research*. 1985;155(3):113-5.
3. Chlebowski RT, Bulcavage L, Grosvenor M, Oktay E, Block JB, Chlebowski JS, et al. Hydrazine sulfate influence on nutritional status and survival in non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(1):9-15.
4. Toth B. A review of the antineoplastic action of certain hydrazines and hydrazine-containing natural products. *In vivo (Athens, Greece)*. 1996;10(1):65-96.
5. Samuels ML, Leary WV, Alexanian R, Howe CD, Frei E, 3rd. Clinical trials with N-isopropyl-alpha-(2-methylhydrazino)-p-toluamide hydrochloride in malignant lymphoma and other disseminated neoplasia. *Cancer*. 1967;20(8):1187-94.
6. Tayek JA, Sutter L, Manglik S, Lillington LB, Grosvenor M, Chlebowski RT. Altered metabolism and mortality in patients with colon cancer receiving chemotherapy. *The American journal of the medical sciences*. 1995;310(2):48-55.
7. Gold J. Use of hydrazine sulfate in terminal and pre-terminal cancer patients: results of investigational new drug (IND) study in 84 evaluable patients. *Oncology*. 1975;32(1):1-10.
8. Dills WL, Jr. Nutritional and physiological consequences of tumour glycolysis. *Parasitology*. 1993;107 Suppl:S177-86.
9. Johnson DC, Freudenberg MA, Jia F, Gonzalez JC, Galanos C, Morrison DC, et al. Contribution of tumor necrosis factor-alpha and glucocorticoid in hydrazine sulfate-mediated protection against endotoxin lethality. *Circulatory shock*. 1994;43(1):1-8.
10. Bruera E. Current pharmacological management of anorexia in cancer patients. *Oncology (Williston Park, NY)*. 1992;6(1):125-30; discussion 32, 37.
11. Tayek JA, Heber D, Chlebowski RT. Effect of hydrazine sulphate on whole-body protein breakdown measured by 14C-lysine metabolism in lung cancer patients. *Lancet (London, England)*. 1987;2(8553):241-4.
12. Kosty MP, Fleishman SB, Herndon JE, 2nd, Coughlin K, Kornblith AB, Scalzo A, et al. Cisplatin, vinblastine, and hydrazine sulfate in advanced, non-small-cell lung cancer: a randomized placebo-controlled, double-blind phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(6):1113-20.
13. Kimball RF. The mutagenicity of hydrazine and some of its derivatives. *Mutation research*. 1977;39(2):111-26.
14. Dingess O, Cupp MJ, Tracy TS. Hydrazine Sulfate. In: Cupp MJ, Tracy TS, editors. *Dietary Supplements: Toxicology and Clinical Pharmacology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 253-66.
15. Hainer MI, Tsai N, Komura ST, Chiu CL. Fatal hepatorenal failure associated with hydrazine sulfate. *Annals of internal medicine*. 2000;133(11):877-80.
16. National Cancer Institute (October 1999), "Hydrazine Sulfate", *PDQ Complementary/Alternative Medicine*



## Bölüm 47

### KOENZİM Q10

Ekin KONCA KARABUĞA<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Ubiquinon olarak da bilinen Koenzim Q10 insan vücudunda endojen olarak tirozinden sentezlenen, hücre membranı ve mitokondri membranlarında bulunan vitamin benzeri organik bir non-protein moleküldür. Vücutta en çok pankreas, kalp, karaciğer ve böbreklerde bulunmakta iken en az akciğerin yapısında bulunur.(1) Vücutta üretilen miktar dışında Koenzim Q diyetle de alınabilir ve özellikle soya, kuru yemişler, ıspanak ve yağlı balıklar koenzim Q'dan zengin besinlerdir(2), ancak koenzim Q'nun oral biyoyararlanımı çok değişken ve azdır. Bağırsaklarda ekzojen kolesterolle miçel oluşturarak şilomikronların yapısında katılarak lenfatik yolla emilir ve karaciğerden safraya ekskrete edilerek feçes ile atılır.(3) Kabul gören normal aralığı 0.3-3.8µg/mL'dir.(4) Yapısında bir kinon grubu ve 10 adet isoprenil subgrubu barındırır ve biyokimyasal formülü  $C_{59}H_{90}O_4$ 'tür.(5)

Koenzim Q vücutta oksidatif ve aerobik metabolizma ve hücrenin aerobik solunum mekanizmalarında rol oynar. Mitokondriyal adenozin trifosfat (ATP) sentezinde elektron transportu

ve oksidatif fosforilasyonda kofaktör olarak görev yapar ve bu sayede mitokondrilerde hücrenin canlılığını sürdürebilmesi için gerekli olan enerji üretilir. Bütün bunların yanında koenzim Q hücrelerin oksidatif streten korunmasını sağlayan antioksidan özelliğe sahiptir.(6) Hücre membranlarını ve DNA'yı reaktif oksijen metabolitleri ve oksidatif streten koruyucu etkileri mevcuttur. Ayrıca çeşitli çalışmalarda koenzim Q'nun immün sistem üzerine modülatör etkisi olduğu öne sürülmüş, bir çalışmada koenzim Q uygulaması ile kandaki IgG seviyelerinde ve CD4/CD8 lenfosit oranında artış gösterilmiştir. (7) Bunun yanı sıra özellikle RAS mutasyonu olan tümörler başta olmak üzere meme, pankreas, karaciğer, glioblastom ve akciğer kanseri gibi birçok kanserin patogenezinde yer aldığı öne sürülen yeni bir hücre ölüm mekanizması olan demir aracılı programlı hücre ölümü olarak da tanımlanan ferroptosis patogenezinde ferroptosis süpresör protein 1 (FSP1) aracılığı ile koenzim Q'nun azaltılmasının hücrelerin bu yeni ölüm mekanizmasına direnç geliştirmesine yol açtığı bildirilmiştir.(8) Bütün bu bilgiler ışığında koenzim Q'nun anti tümöral etkinliği olabileceği

<sup>1</sup> Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ekin.konca@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9946-1250

epigastrik rahatsızlık hissini içermektedir. (28) İlimli transaminaz yüksekliği ve insomnia özellikle yüksek dozlarda bildirilmiş olsa da ciddi hepatotoksite bildirilmemiştir. (29)

Bilindiği kadarıyla koenzim Q 10'un kemoterapötik ajanlar ile etkileşimi bulunmamaktadır. Ancak fareler üzerine yapılan bir zenograft çalışmasında koenzim Q 10 replasmanının radyoterapinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir.(30) Hidroksimetilglutaril-coenzim-a (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri ve gemfibrozil gibi anti-hiperlipidemik ajanların koenzim Q 10 düzeylerini azaltarak etkisini azaltabilmektedir. Ve Koenzim Q 10'un da benzer şekilde vitamin K inhibitörlerinin etkisini azaltabileceği bildirilmiştir.(31)

## SONUÇ

Koenzim Q 10 antioksidan etkileri, immünmodülatör etkileri ve kabul edilebilir yan etki profili dolayısı ile olası olarak anti tümöral etkinliği açısından birçok araştırmada incelenmiştir. Pre-klinik hayvan deneyleri ve kanser hücre serilerinde potansiyel olarak hem sağ kalım üzerine hem de kanser tedavisinde kullanılan çeşitli ajanların yan etkilerinin yönetilmesinde umut vaat edici sonuçlar göstermiş olsa da bu konuda yapılan randomize kontrollü çalışma sayısı yetersizdir. Günümüzde Koenzim Q 10'un kanserde kullanımını önerecek yeterli kanıt bulunmamakta olup bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Ernster, L. and P. Forsmark-Andrée, *Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms*. Clin Investig, 1993. **71**(8 Suppl): p. S60-5.
- Weber, C., A. Bysted, and G. Hlmer, *The coenzyme Q10 content of the average Danish diet*. Int J Vitam Nutr Res, 1997. **67**(2): p. 123-9.
- Testai, L., et al., *Coenzyme Q(10): Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases*. Nutrients, 2021. **13**(5).
- Jolliet, P., et al., *Plasma coenzyme Q10 concentrations in breast cancer: prognosis and therapeutic consequences*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1998. **36**(9): p. 506-9.
- PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), N.C.f.B.I.-P.C.S.f.C., Ubidecarenone; [cited 2023 Nov. 14]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ubidecarenone>.
- Ernster, L. and G. Dallner, *Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function*. Biochim Biophys Acta, 1995. **1271**(1): p. 195-204.
- Folkers, K., M. Morita, and J. McRee, Jr., *The activities of coenzyme Q10 and vitamin B6 for immune responses*. Biochem Biophys Res Commun, 1993. **193**(1): p. 88-92.
- Qiu, Y., et al., *The Application of Ferroptosis in Diseases*. Pharmacol Res, 2020. **159**: p. 104919.
- Bliznakov, E.G. and A.D. Adler, *Nonlinear response of the reticuloendothelial system upon stimulation*. Pathol Microbiol (Basel), 1972. **38**(6): p. 393-410.
- Abdi, S., et al., *Coenzyme Q10 in association with metabolism-related AMPK/PFKFB3 and angiogenic VEGF/VEGFR2 genes in breast cancer patients*. Mol Biol Rep, 2020. **47**(4): p. 2459-2473.
- Cao, J., et al., *Decylubiquinone suppresses breast cancer growth and metastasis by inhibiting angiogenesis via the ROS/p53/ BAI1 signaling pathway*. Angiogenesis, 2020. **23**(3): p. 325-338.
- Premkumar, V.G., et al., *Serum cytokine levels of interleukin-1beta, -6, -8, tumour necrosis factor-alpha and vascular endothelial growth factor in breast cancer patients treated with tamoxifen and supplemented with co-enzyme Q(10), riboflavin and niacin*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007. **100**(6): p. 387-91.
- Premkumar, V.G., et al., *Effect of coenzyme Q10, riboflavin and niacin on serum CEA and CA 15-3 levels in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy*. Biol Pharm Bull, 2007. **30**(2): p. 367-70.
- Premkumar, V.G., et al., *Anti-angiogenic potential of Coenzyme Q10, riboflavin and niacin in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy*. Vascul Pharmacol, 2008. **48**(4-6): p. 191-201.
- Iwase, S., et al., *Efficacy and safety of an amino acid jelly containing coenzyme Q10 and L-carnitine in controlling fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a multi-institutional, randomized, exploratory trial (JORTC-CAM01)*. Support Care Cancer, 2016. **24**(2): p. 637-646.
- Lesser, G.J., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported treatment-related fatigue in newly diagnosed patients with breast cancer*. J Support Oncol, 2013. **11**(1): p. 31-42.
- Liu, H.T., et al., *Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial*. Nutr J, 2016. **15**(1): p. 85.
- Hoenjet, K.M., et al., *Effect of a nutritional supplement containing vitamin E, selenium, vitamin c and coenzyme Q10 on serum PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate: a randomised placebo-controlled study*. Eur Urol, 2005. **47**(4): p. 433-9; discussion 439-40.

19. Rusciani, L., et al., *Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression*. J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(2): p. 234-41.
20. Rusciani, L., et al., *Recombinant interferon alpha-2b and coenzyme Q10 as a postsurgical adjuvant therapy for melanoma: a 3-year trial with recombinant interferon-alpha and 5-year follow-up*. Melanoma Res, 2007. **17**(3): p. 177-83.
21. Li, J., et al., *Decylubiquinone Inhibits Colorectal Cancer Growth Through Upregulating Sirtuin2*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 804265.
22. Dadali, T., et al., *Elevated levels of mitochondrial CoQ(10) induce ROS-mediated apoptosis in pancreatic cancer*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 5749.
23. Usui, T., et al., *Possible prevention from the progression of cardiotoxicity in adriamycin-treated rabbits by coenzyme Q10*. Toxicol Lett, 1982. **12**(1): p. 75-82.
24. Iarussi, D., et al., *Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. Mol Aspects Med, 1994. **15 Suppl**: p. s207-12.
25. Delkhosh, A., et al., *Upregulation of FSHR and PCNA by administration of coenzyme Q10 on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a mouse model*. J Biochem Mol Toxicol, 2019. **33**(11): p. e22398.
26. Abd-Elrazek, A.H., Shima, ., *The Impact of L-Carnitine and Coenzyme Q10 as Protection Against Busulfan-Oxidative Stress in the Liver of Adult Rats*. Journal of Natural Products, 2019.
27. Shimizu, Y., et al., *Amelioration of Radiation Enteropathy by Dietary Supplementation With Reduced Coenzyme Q10*. Adv Radiat Oncol, 2019. **4**(2): p. 237-245.
28. Pepping, J., *Coenzyme Q10*. Am J Health Syst Pharm, 1999. **56**(6): p. 519-21.
29. Al-Hasso, S., *Coenzyme Q10: A Review*. Hospital Pharmacy, 2001. **36**(1): p. 51-66.
30. Lund, E.L., et al., *Effect of radiation therapy on small-cell lung cancer is reduced by ubiquinone intake*. Folia Microbiol (Praha), 1998. **43**(5): p. 505-6.
31. *PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Coenzyme Q10 (PDQ®): Health Professional Version*. In: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. . 2022 Jun 7., Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.



## KAYNAKLAR

1. Shanmugam, M.K.; Kannaiyan, R.; Sethi, G. Targeting cell signaling and apoptotic pathways by dietary agents: Role in the prevention and treatment of cancer. *Nutr. Cancer* 2011, 63, 161–173.
2. Shanmugam, M.K.; Nguyen, A.H.; Kumar, A.P.; Tan, B.K.; Sethi, G. Targeted inhibition of tumor proliferation, survival, and metastasis by pentacyclic triterpenoids: Potential role in prevention and therapy of cancer. *Cancer Lett.* 2012, 320, 158–170.
3. Shanmugam, M.K.; Lee, J.H.; Chai, E.Z.; Kanchi, M.M.; Kar, S.; Arfuso, F.; Dharmarajan, A.; Kumar, A.P.; Ramar, P.S.; Looi, C.Y.; et al. Cancer prevention and therapy through the modulation of transcription factors by bioactive natural compounds. *Semin. Cancer Biol.* 2016, 40–41, 35–47.
4. Prasannan, R.; Kalesh, K.A.; Shanmugam, M.K.; Nachiyappan, A.; Ramachandran, L.; Nguyen, A.H.; Kumar, A.P.; Lakshmanan, M.; Ahn, K.S.; Sethi, G. Key cell signaling pathways modulated by zerumbone: Role in the prevention and treatment of cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2012, 84, 1268–1276.
5. A. Wahab, K. Gao, C. Jia, F. Zhang, G. Tian, G. Murtaza, J. Chen, Significance of resveratrol in clinical management of chronic diseases, *Molecules* 22 (2017),
6. J.-H. Ko, G. Sethi, J.-Y. Um, M.K. Shanmugam, F. Arfuso, A.P. Kumar, A. Bishayee, K.S. Ahn, The role of resveratrol in cancer therapy, *Int. J. Mol. Sci.* 18 (2017) 2589,
7. M. Jang, L. Cai, G.O. Udeani, K.V. Slowing, C.F. Thomas, C.W. Beecher, H.H. Fong, N.R. Farnsworth, A.D. Kinghorn, R.G. Mehta, et al., Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes, *Science (New York, N.Y.)* 275 (1997) 218–220,
8. S.H. Baek, J.-H. Ko, H. Lee, J. Jung, M. Kong, J.-w. Lee, J. Lee, A. Chinnathambi, M. E. Zayed, S.A. Alharbi, et al., Resveratrol inhibits STAT3 signaling pathway through the induction of SOCS-1: role in apoptosis induction and radiosensitization in head and neck tumor cells, *Phytomedicine* 23 (2016) 566–577.
9. K.B. Harikumar, A.B. Kunnumakkara, G. Sethi, P. Diagaradjane, P. Anand, M. K. Pandey, J. Gelovani, S. Krishnan, S. Guha, B.B. Aggarwal, Resveratrol, a multitargeted agent, can enhance antitumor activity of gemcitabine in vitro and in orthotopic mouse model of human pancreatic cancer, *Int. J. Canc.* 127 (2010) 257–268
10. Jang, M., L. Cai, G.O. Udeani, et al. 1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275: 218–220.
11. Kumar, S., E. Eroglu, J.A. Stokes, 3rd, et al. 2017. Resveratrol induces mitochondria-mediated, caspase-independent apoptosis in murine prostate cancer cells. *Oncotarget* 8: 20895–20908.
12. Vendrely, V., E. Peuchant, E. Buscail, et al. 2017. Resveratrol and capsaicin used together as food complements reduce tumor growth and rescue full efficiency of low dose gemcitabine in a pancreatic cancer model. *Cancer Lett.* 390: 91– 102. (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):390-402.
13. Low, I.C., Z.X. Chen & S. Pervaiz. 2010. Bcl-2 modulates resveratrol-induced ROS production by regulating mitochondrial respiration in tumor cells. *Antioxid. Redox Signal.* 13: 807–819.
14. Cao, L., X. Chen, X. Xiao, et al. 2016. Resveratrol inhibits hyperglycemia-driven ROS-induced invasion and migration of pancreatic cancer cells via suppression of the ERK and p38 MAPK signaling pathways. *Int. J. Oncol.* 49: 735–743.
15. Thiel, G. & O.G. Rossler. 2014. Resveratrol stimulates AP-1- regulated gene transcription. *Mol. Nutr. Food Res.* 58: 1402– 1413.
16. Kong, Y., G. Chen, Z. Xu, et al. 2016. Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in diffuse large B-cell lymphoma cells. *Sci. Rep.* 6: 37417.
17. Cote, C.D., B.A. Rasmussen, F.A. Duca, et al. 2015. Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network. *Nat. Med.* 21: 498–505.
18. Farrand, L., S. Byun, J.Y. Kim, et al. 2013. Piceatannol enhances cisplatin sensitivity in ovarian cancer via modulation of p53, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), and mitochondrial fission. *J. Biol. Chem.* 288: 23740–23750.
19. Li, W., J. Ma, Q. Ma, et al. 2013. Resveratrol inhibits the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via suppression of the PI-3K/Akt/NF-kappaB pathway. *Curr. Med. Chem.* 20: 4185–4194.
20. Li, W., L. Cao, X. Chen, et al. 2016. Resveratrol inhibits hypoxia-driven ROS-induced invasive and migratory ability of pancreatic cancer cells via suppression of the Hedgehog signaling pathway. *Oncol. Rep.* 35: 1718–1726.
21. Jiang, Z., X. Chen, K. Chen, et al. 2016. YAP inhibition by resveratrol via activation of AMPK enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine. *Nutrients* 8: 546.
22. Thiel, G. & O.G. Rossler. 2014. Resveratrol stimulates AP-1- regulated gene transcription. *Mol. Nutr. Food Res.* 58: 1402– 1413.
23. Zhu, Y., Y. Sun, W. Guan, et al. 2016. Lycium barbarum polysaccharides enhances SIRT1 expression and decreases MMP-9 and HIF-1 expressions in hypoxic pulmonary vascular smooth muscle cells. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi* 32: 906–910.
24. Baek, S.H., J.H. Ko, H. Lee, et al. 2016. Resveratrol inhibits STAT3 signaling pathway through the induction of SOCS-1: role in apoptosis induction and radiosensitization in head and neck tumor cells. *Phytomedicine* 23: 566–577.
25. Luo, J.L., S. Maeda, L.C. Hsu, et al. 2004. Inhibition of NF-kappaB in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNFalpha to TRAIL-mediated tumor regression. *Cancer Cell* 6: 297–305.
26. Pandol, S., M. Edderkaoui, I. Gukovsky, et al. 2009. Desmoplasia of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 7: S44–S47.

27. Tsang, S.W., H. Zhang, Z. Lin, et al. 2015. Anti-fibrotic effect of trans-resveratrol on pancreatic stellate cells. *Biomed. Phar- macother.* 71: 91–97.
28. Lin, Z., L.C. Zheng, H.J. Zhang, et al. 2015. Anti-fibrotic effects of phenolic compounds on pancreatic stellate cells. *BMC Complement. Altern. Med.* 15: 259.
29. Qian, D., Z. Lu, Q. Xu, et al. 2017. Galectin-1-driven upregulation of SDF-1 in pancreatic stellate cells promotes pancreatic cancer metastasis. *Cancer Lett.* 397: 43–51.
30. Pietras, K., J. Pahler, G. Bergers, et al. 2008. Functions of paracrine PDGF signaling in the proangiogenic tumor stroma revealed by pharmacological targeting. *PLoS Med.* 5: e19.
31. Hirakawa, T., M. Yashiro, Y. Doi, et al. 2016. Pancreatic fibroblasts stimulate the motility of pancreatic cancer cells through IGF1/IGF1R signaling under hypoxia. *PLoS One* 11: e0159912.
32. Gonzales, A.M. & R.A. Orlando. 2008. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr. Metab.* 5: 17.
33. Tome-Carneiro, J., M. Gonzalvez, M. Larrosa, et al. 2013. Grape resveratrol increases serum adiponectin and down- regulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 27: 37–48.
34. Sharma, S., K. Chopra, S.K. Kulkarni, et al. 2007. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clin. Exp. Immunol.* 147: 155–163.
35. Tang, H.Y., A. Shih, H.J. Cao, et al. 2006. Resveratrol-induced cyclooxygenase-2 facilitates p53-dependent apoptosis in human breast cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 5: 2034– 2042.
36. Bishayee, A., A. Waghay, K.F. Barnes, et al. 2010. Suppression of the inflammatory cascade is implicated in resveratrol chemoprevention of experimental hepatocarcinogenesis. *Pharm. Res.* 27: 1080–1091.
37. Brakenhielm, E., R. Cao & Y. Cao. 2001. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. *FASEB J.* 15: 1798–1800.
38. Mo, W., X. Xu, L. Xu, et al. 2011. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis through the hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cell. *Pancreatology* 11: 601–609.
39. Snyder, R.M., W. Yu, L. Jia, et al. 2008. Vitamin E analog alpha-TEA, methylseleninic acid, and transresveratrol in combination synergistically inhibit human breast cancer cell growth. *Nutr. Cancer* 60: 401–411.
40. Colin, D., A. Gimazane, G. Lizard, et al. 2009. Effects of resveratrol analogs on cell cycle progression, cell cycle associated proteins and 5fluoro-uracil sensitivity in human derived colon cancer cells. *Int. J. Cancer* 124: 2780–2788.
41. Olive, K.P., M.A. Jacobetz, C.J. Davidson, et al. 2009. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 324: 1457–1461.
42. Huang, H., H. Lin, X. Zhang, et al. 2012. Resveratrol reverses temozolomide resistance by downregulation of MGMT in T98G glioblastoma cells by the NF-kappa-B-dependent pathway. *Oncol. Rep.* 27: 2050–2056.
43. Kala, R., H.N. Shah, S.L. Martin, et al. 2015. Epigenetic- based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response by affecting SIRT1 and DNMT enzyme expression, including SIRT1-dependent  $\gamma$ -H2AX and telomerase regulation in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 15: 672.
44. Xu, J., D. Liu, H. Niu, et al. 2017. Resveratrol reverses Doxorubicin resistance by inhibiting epithelial–mesenchymal transition (EMT) through modulating PTEN/ Akt signaling pathway in gastric cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 36: 19.
45. Vinod, B.S., H.H. Nair, V. Vijayakurup, et al. 2015. Resveratrol chemosensitizes HER-2-overexpressing breast cancer cells to docetaxel chemoresistance by inhibiting docetaxel- mediated activation of HER-2-Akt axis. *Cell Death Discov.* 1: 15061.
46. Dun, J., X. Chen, H. Gao, et al. 2015. Resveratrol synergistically augments anti-tumor effect of 5-FU in vitro and in vivo by increasing S-phase arrest and tumor apoptosis. *Exp. Biol. Med.* 240: 1672–1681.
47. Tamburrino, A., G. Piro, C. Carbone, et al. 2013. Mechanisms of resistance to chemotherapeutic and anti-angiogenic drugs as novel targets for pancreatic cancer therapy. *Front. Pharmacol.* 4: 56.
48. Fernandes, M.S., F. Carneiro, C. Oliveira, et al. 2013. Colorectal cancer and RASSF family—a special emphasis on RASSF1A. *Int. J. Cancer* 132: 251–258.
49. Zhu, W., W. Qin, K. Zhang, et al. 2012. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr. Cancer* 64: 393–400.
50. Nguyen, A.V.;Martinez,M.;Stamos,M.J.;Moyer,M.P.;Planutis,K.;Hope,C.;Holcombe,R.F.Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Managen. Res.* 2009, 1, 25–37.
51. Popat, R., T. Plesner, F. Davies, et al. 2013. A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haema- tol.* 160: 714–717.
52. Delcò, F., Tchambaz, L., Schlienger, R., Drewe, J., Krähenbühl, S. (2005). Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf* 28:529–545.
53. Chow, H.-H. S., Garland, L. L., Hsu, C.-H., Vining, D. R., Chew, W. M., Miller, J. A., et al. (2010). Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res (Phila)* 3:1168–1175.
54. Yu, C., Shin, Y. G., Kosmeder, J. W., Pezzuto, J. M., van Breemen, R. B. (2003). Liquid chromatography/tandem mass spectrometric determination of inhibition of human cytochrome P450 isozymes by resveratrol and resveratrol-3-sulfate. *Rapid Commun Mass Spectrom* 17:307–313.
55. Chan, W. K., Delucchi, A. B. (2000). Resveratrol, a red wine constituent, is a mechanism-based inactivator of cytochrome P450 3A4. *Life Sci* 67:3103–3112.



## Bölüm 49

# TİMUS EKSTRESİ

Mehmet Cem FİDAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kekik, ruh, cesaret, öfke gibi farklı anlamlara geldiği düşünülen Yunanca “thymos” kelimesinden türetilen timüs bezinden, günümüzde Türkiye sınırları içinde yer alan ve döneminin ilim merkezi kabul edilen Efes'te yaşayan Rufus'un (MS 98-117) bahsettiği kabul edilmektedir(1).

Timus, anterior superior mediastende yer alan ve iki lobdan oluşan enkapsüle bir organdır(2). Timektomi sonrası gözlenen anatomik ve fonksiyonel değişiklikler, onun lenf nodları ve dalak gibi lenfoid bir organ olduğunu göstermiştir(3).

Memelilerde endokrin ve lenfatik fonksiyonlara sahip olan timus diğer lenfatik organlara (lenf nodları, dalak) nispeten doğumda daha büyüktür, ergenlikte en büyük ağırlığına (30-40 gr) ulaşır ve yaşla birlikte yağ ve bağ dokuya evrilir.

### Timus Glandının İmmun Sistemdeki Önemi ve Timus Ekstratlarının Gelişimindeki Tarihsel Süreç

Timus, kemik iliğinden göç eden T lenfositlerin olgunlaştığı yerdir. Timusta olgunlaşan T lenfo-

sitler sonrasında periferik dokulara yerleşerek immun sistemin önemli bir ögesini oluştururlar.

Timusun endokrin bir gland olduğu görüşü, ilk olarak 1930'lu yıllarda timus hormonları üzerinde yapılan çalışmalara dayandırılmaktadır(4). 1960 yılların başında Miller ve ark.(5) timektomize edilmiş yenidoğan farelerde gözlemediği bulgular, timusun immun sistemdeki rolünün araştırılmasına öncülük etmiştir. Sonraki yıllarda yapılan hayvan deneylerinde timektomi ve timus ışınlamasının etkilerine karşı koruma amaçlı; timusta elde edilen hücre süspansiyonlarının enjeksiyonları, doku transplantasyonları dahil birçok çalışma yapılmıştır(6-10). Yine timüs hormonlarının ve ekstratlarının kullanımı ile ilgili çalışmalar Miller ve arkadaşlarının yenidoğan timektomize edilmiş farelerde timik ekstratlarının enjeksiyon yoluyla immun fonksiyonları geri getirmesi amacıyla yaptıkları çalışmalar olumsuz sonuç vermiş(11) ise de takip eden yıllarda yapılan bir dizi çalışmada timik ekstratlarının yenidoğan dönemde timektomize edilmiş farelerde bağışıklık yeterliliğini yeniden sağladığını gösteren veriler elde edildiği bildirilmiştir(12)

<sup>1</sup> Arş. Gör, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., mcemfidan@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0008-8199-4153



## KAYNAKLAR

1. Shelar SP, Rokade B. thymus-gland-anatomy-physiology-and. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/362546395>
2. Safieddine N, Keshavjee S. Anatomy of the Thymus Gland. Vol. 21, Thoracic Surgery Clinics. 2011. p. 191–5.
3. Osoba D. Current Concepts of the Immunologic Function of the Thymus.
4. Bach J François, Carnaud C. Thymic Factors. Vol. 21. Karger; 1976.
5. J Path Bact EW, ibid EW, Amer PF, A P Miller Mb JF. Burnet, F. M. The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. London, 1959. 11. Lederberg. Vol. 73, Auerbach, R. Developmental Biol. 1958.
6. Miller JFAP. Part I. The Role of the Lymphoid System in Homotransplantation Reactions ROLE OF THE THYMUS IN TRANSPLANTATION IMMUNITY\*.
7. 00007890-196509000-00006.
8. 00007890-196501000-00004.
9. Good RA, Dalmaso AP, Martinez C, Archer OK, Pierce JC, Papermaster, NW. THE ROLE OF THE THYMUS IN DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGIC CAPACITY IN RABBITS AND MICE\*.
10. Dalmaso, AP, Martinez C, Sjodin K, Good RA. STUDIES ON THE ROLE OF THE THYMUS IN IMMUNOBIOLOGY RECONSTITUTION OF IMMUNOLOGIC CAPACITY IN MICE THYMECTOMIZED AT BIRTH\*.
11. 204664a0.
12. Bach J François, Carnaud C. Thymic Factors. Vol. 21. Karger; 1976.
13. Low TLK, Goldstein AL. [13] THYMIC HORMONES 213 [13] Thymic Hormones: An Overview.
14. Goldstein AL, Guha A, Zatz MM, Hardy MA, Whitet A. Purification and Biological Activity of Thymosin, a Hormone of the Thymus Gland (thymus/rosette-forming cells/thymectomy/lymphoid cells/mouse). Vol. 69. 1972.
15. Trainin N. Thymic Hormones and the Immune Response [Internet]. Vol. 54. 1974. Available from: [www.physiology.org/journal/physrev](http://www.physiology.org/journal/physrev)
16. Goldstein AL, Low TLK, Mcadoo M, McClure J, Thurman GB, Rossio J, et al. Thymosin al: Isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide (cell-mediated immunity/differentiation of thymus-dependent lymphocyte/thymic factor nomenclature/acidic polypeptide/ acetylserine NH2-terminal) [Internet]. Vol. 74. 1977. Available from: <https://www.pnas.org>
17. bmj00448-0022.
18. Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, Bodenheimer BJ, Philadelphia BA; MEDICINE AND PUBLIC ISSUES Contemporary Unorthodox Treatments in Cancer Medicine A Study of Patients, Treatments, and Practitioners [Internet]. 1984. Available from: <http://annals.org/pdaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19611/>
19. Ernst E. Complementary Cancer Treatments: Hope or Hazard? Vol. 7, Clinical Oncology. 1995.
20. Ernst E. Review Thymus Therapy for Cancer? A Criteria-based, Systematic Review. Vol. 33, European Journal of Cancer. Elsevier Science Ltd; 1997.
21. Wolf E, Milazzo S, Boehm K, Zwahlen M, Horneber M. Thymic peptides for treatment of cancer patients. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2011.
22. Savino W, Lepletier A. Thymus-derived hormonal and cellular control of cancer. Vol. 14, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media SA; 2023.
23. Dominari A, III DH, Pandav K, Matos W, Biswas S, Reddy G, et al. Thymosin alpha 1: A comprehensive review of the literature. World J Virol. 2020 Dec 15;9(5):67–78.
24. Huang D, Wang S, Wang A, Chen X, Zhang H. Thymosin beta 4 silencing suppresses proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells by repressing Notch1 activation. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2016 Sep 1;48(9):788–94.
25. Piao Z, Hong CS, Jung MR, Choi C, Park YK. Thymosin  $\beta$ 4 induces invasion and migration of human colorectal cancer cells through the ILK/AKT/ $\beta$ -catenin signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Sep 26;452(3):858–64.
26. Gu Y, Wang C, Wang Y, Qiu X, Wang E. Expression of thymosin  $\beta$ 10 and its role in non-small cell lung cancer. Hum Pathol. 2009 Jan;40(1):117–24.
27. Wang B, Wang Z, Zhang T, Yang G. Overexpression of thymosin  $\beta$ 10 correlates with disease progression and poor prognosis in bladder cancer. Exp Ther Med. 2019 Sep 13;
28. Song C, Su Z, Guo J. Research Article Thymosin  $\beta$  10 is overexpressed and associated with unfavorable prognosis in hepatocellular carcinoma. Biosci Rep. 2019;39(3).
29. Sun DP, Liew PL, Lin CC, Hung ST, Chen TC, Fang CL, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of thymopoietin- $\alpha$  overexpression in gastric cancer. J Cancer. 2019;10(21):5099–107.
30. Zhang L, Wang G, Chen S, Ding J, Ju S, Cao H, et al. Depletion of thymopoietin inhibits proliferation and induces cell cycle arrest/apoptosis in glioblastoma cells. World J Surg Oncol. 2016 Oct 19;14(1).
31. Knutsenn AP, Freeman JJ, Mueller KR, Roodman ST, Bouhasin JD. Thymosin $\alpha$  0 stimulates maturation of CD23<sup>+</sup> stem cells into CD2<sup>+</sup>3<sup>+</sup> cells in an in vitro thymic epithelia organ coculture model.
32. Garaci E, Pica F, Serafino A, Balestrieri E, Matteucci C, Moroni G, et al. Thymosin  $\alpha$ 1 and cancer: Action on immune effector and tumor target cells. Ann N Y Acad Sci. 2012;1269(1):26–33.
33. Favalli C, Jezzi T, Mastino A, Rinaldi-Garaci C, Riccardi C, Garaci E. Cancer immunology immunotherapy Modulation of natural killer activity by thymosin alpha 1 and interferon. Vol. 20, Cancer Immunol Immunother. 1985.
34. Consolini R, Cei B, Cini P, Bottone E. Circulating thymic hormone activity in young cancer patients. Vol. 66, Clin. exp. Immunol. 1986.
35. IMMUNOLOGY TODAY T.

36. Costanzi JJ, Gagliano RG, Delaney F, Harris N, Thurman GB, Sakai H, et al. The effect of thymosin on patients with disseminated malignancies. A phase I study. *Cancer*. 1977;40(1):14–9.
37. Goldstein AL. THE GORDON WILSON LECTURE THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF THYMOSIN: CHEMISTRY, BIOLOGY AND CLINICAL APPLICATIONS.
38. Maio M, Mackiewicz A, Testori A, Trefzer U, Ferraresi V, Jassem J, et al. Large randomized study of thymosin  $\alpha$  1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Apr 1;28(10):1780–7.
39. Gish RG, Gordon SC, Nelson D, Rustgi V, Rios I. A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;3(3):480–9.
40. Linye H, Zijing X, Wei P, Chao H, Chuan L, Tianfu W. Thymosin alpha-1 therapy improves postoperative survival after curative resection for solitary hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma A propensity score matching analysis. *Medicine (United States)*. 2021;100(20).
41. Zeng FL, Xiao Z, Wang CQ, Jiang Y, Shan JL, Hu SS, et al. Clinical efficacy and safety of synthetic thymic peptides with chemotherapy for non-small cell lung cancer in China: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines. *Int Immunopharmacol*. 2019 Oct 1;75.
42. Liu F, Qiu B, Xi Y, Luo Y, Luo Q, Wu Y, et al. Efficacy of Thymosin  $\alpha$ 1 in Management of Radiation Pneumonitis in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase 2 Clinical Trial (GASTO-1043). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Nov 1;114(3):433–43.
43. Guo CL, Mei JD, Jia YL, Gan FY, Tang YD, Liu CW, et al. Impact of thymosin  $\alpha$ 1 as an immunomodulatory therapy on long-term survival of non-small cell lung cancer patients after R0 resection: A propensity score-matched analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Nov 20;134(22):2700–9.
44. Feng Y, Zhu G, Lang S, Hao P, Li G, Chen F, et al. The Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Thymosin in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Active Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Front Oncol*. 2021 May 28;11.
45. Danielli R, Cisternino F, Giannarelli D, Calabrò L, Camerini R, Savelli V, et al. Long-term follow up of metastatic melanoma patients treated with Thymosin alpha-1: investigating immune checkpoints synergy. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 May 31;18:77–83.
46. Bo C, Wu Q, Zhao H, Li X, Zhou Q. Thymosin  $\alpha$ 1 suppresses migration and invasion of PD-L1 high-expressing non-small-cell lung cancer cells via inhibition of STAT3–MMP2 signaling. *Onco Targets Ther*. 2018;11:7255–70.
47. Ernst E. Review Thymus Therapy for Cancer? A Criteria-based, Systematic Review. Vol. 33, *European Journal of Cancer*. Elsevier Science Ltd; 1997.
48. King R, Tuthill C. Immune Modulation with Thymosin Alpha 1 Treatment. In: *Vitamins and Hormones*. Academic Press Inc.; 2016. p. 151–78.



(HT1080), osteosarkom (U2OS), akciğer kanseri (A549) ve kolorektal kanser (HT-29, LoVo) gibi birçok kanser türünün hücre göçünü ve invazyonunu inhibe ettiğini rapor etmiştir. Propolis ve bileşenleri, metastaz için kritik olan sinyal yollarının aktivitesini de etkiler(72–76).

## PROPOLİSİN KLİNİK KULLANIMI

Oral mukozit, kanser tedavisinin en önemli yan etkilerinden biridir. Özellikle baş boyun kanserli hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerin sonucunda, propolis ekstratlarıyla ağız çalkalamanın mukozit gelişimine karşı koruyucu olduğu saptanmıştır(77,78). Meme kanseri sebebiyle kemoterapi alan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi ile birlikte propolis kapsül'ü alan hastaların hayat kalitesinde ve nutrisyonel durumunu gösteren belirteçlerde iyileşme izlenmiştir(79). Meme kanseri sebebiyle kemoterapi alan hastalarda yapılan farklı bir çalışmada ise, hastalara sistemik tedaviden bir hafta önce başlanarak 3 ay boyunca günde iki defa 250 mg propolis verilmiş ve plasebo koluyula karşılaştırılmıştır. Plasebo kolundaki hastalarda pro-inflamatuar belirteçler ve oksidatif stress göstergelerinde artış saptanmış, propolis kullanan hastalarda ise pro-inflamatuar belirteçler ve oksidatif stres göstergelerinde anlamlı artış saptanmadığı gibi oksidan-antioksidan dengesinde iyileşme saptanmıştır(80).

## PROPOLİSİN KANSER İLAÇLARI İLE ETKİLEŞİMİ

Çoklu ilaç direnci (MDR), kanser tedavisinde karşılaşılan önemli sorunlardan birtanesidir. MDR, hastaların kemoterapi ilaçlarına direnç geliştirdiği hücresel bir mekanizmadır. Dosetaksel sık kullanılan sitotoksik kemoterapi ajanlarından biridir. Akciğer adenokanser hücre hatlarında (A549) yapılan bir çalışmada propolis, docetakselle dirençli akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiştir(81). P-glikoprotein (P-gp), kanser hücrelerinden kemoterapötik

ilaçları dışarı çıkaran bir çoklu ilaç membran transportördür. Bu çalışmada propolisin, P-gp'yi doza bağlı bir şekilde inhibe ederek docetakselin intrasellüler konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir(81). Quercetin, ferulic acid ve CAPE; kanser hücrelerinde P-gp ekspresyonunu inhibe ederek MDR'nin üstesinden gelebilir(82). Yapılan bir çalışmada, Brezilya propolisinden elde edilen Propolon B ve propolon A, MDR over kanseri hücre hattı NCI-ADR/RES üzerinde etkili olmuştur(83). Meme kanseri MCF-7 hücre hattı ile yapılan bir çalışmada tamoksifen ve CAPE kombinasyonu kanser hücrelerinde izlenen apoptotik aktiviteyi arttırmıştır(84).

## SONUÇ

Bal ve propolis kanser hastalarının destek tedavisinde kullanılabilecek iki önemli balarısı ürünüdür. Yapılan çalışmalarda sistemik tedaviyle beraber kullanıldığında, hastaların hayat kalitesinde belirgin artış izlenmiş, radyoterapi veya sistemik kemoterapinin bazı önemli yan etkilerinde ise azalma saptanmıştır. Şu ana kadar sağkalım faydası gösterilmiş çalışması olmasa da, invivo ve invitro çalışmalarda bal ve propolisin anti-kanser etkinliği gösterilmiştir. Onkoloji alanında kullanımıyla ilgili daha fazla klinik çalışmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Jones R. Prologue: Honey and healing through the ages. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. 2009 Feb 10;1(1):2–5.
2. Samarghandian S, Farkhondeh T, Samini F. Honey and health: A review of recent clinical research. Vol. 9, *Pharmacognosy Research*. Medknow Publications; 2017. p. 121–7.
3. Ranneh Y, Akim AM, Hamid HA, Khazaai H, Fadel A, Zakaria ZA, et al. Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. Vol. 21, *BMC Complementary Medicine and Therapies*. BioMed Central Ltd; 2021.
4. Cianciosi D, Forbes-Hernández TY, Afrin S, Gasparrini M, Reboredo-Rodríguez P, Manna PP, et al. Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. Vol. 23, *Molecules*. MDPI AG; 2018.
5. Alvarez-Suarez JM, Tulipani S, Romandini S, Bertoli E, Battino M. Contribution of honey in nutrition and hu-

- man health: a review. *Med J Nutrition Metab.* 2010 Apr 8;3(1):15–23.
6. Afrin S, Haneefa SM, Fernandez-Cabezudo MJ, Giampieri F, Al-Ramadi BK, Battino M. Therapeutic and preventive properties of honey and its bioactive compounds in cancer: An evidence-based review. Vol. 33, *Nutrition Research Reviews.* Cambridge University Press; 2020. p. 50–76.
  7. Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P. Honey for Nutrition and Health: A Review. *J Am Coll Nutr.* 2008 Dec;27(6):677–89.
  8. Mato I, Huidobro JE, Simal-Lozano J, Sancho MT. Significance of Nonaromatic Organic Acids in Honey. Vol. 66, *Journal of Food Protection. IAMFES;* 2003. p. 2371–6.
  9. Porcza L, Simms C, Chopra M. Honey and Cancer: Current Status and Future Directions. *Diseases.* 2016 Sep 30;4(4):30.
  10. Münstedt K, Männle H. Bee products and their role in cancer prevention and treatment. *Complement Ther Med.* 2020 Jun 1;51.
  11. Canini. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *Int J Oncol.* 2010 Sep 1;37(4).
  12. Aliyu M, Odunola OA, Farooq AD, Rasheed H, Mesaik AM, Choudhary MI, et al. Molecular mechanism of antiproliferation potential of Acacia honey on NCI-H460 cell line. *Nutr Cancer.* 2013;65(2):296–304.
  13. Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, et al. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *Int J Urol.* 2003 Apr;10(4):213–9.
  14. Vidya Priyadarsini R, Senthil Murugan R, Maitreyi S, Ramalingam K, Karunagaran D, Nagini S. The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF- $\kappa$ B inhibition. *Eur J Pharmacol.* 2010 Dec 15;649(1–3):84–91.
  15. Zhang Q, Zhao XH, Wang ZJ. Flavones and flavonols exert cytotoxic effects on a human oesophageal adenocarcinoma cell line (OE33) by causing G2/M arrest and inducing apoptosis. *Food Chem Toxicol.* 2008 Jun;46(6):2042–53.
  16. Mu C, Jia P, Yan Z, Liu X, Li X, Liu H. Quercetin induces cell cycle G1 arrest through elevating Cdk inhibitors p21 and p27 in human hepatoma cell line (HepG2). *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007 Apr;29(3):179–83.
  17. Song W, Dang Q, Xu D, Chen Y, Zhu G, Wu K, et al. Kaempferol induces cell cycle arrest and apoptosis in renal cell carcinoma through EGFR/p38 signaling. *Oncol Rep.* 2014 Mar;31(3):1350–6.
  18. Afrin S, Giampieri F, Gasparrini M, Forbes-Hernández TY, Cianciosi D, Reboledo-Rodriguez P, et al. The inhibitory effect of Manuka honey on human colon cancer HCT-116 and LoVo cell growth. Part 2: Induction of oxidative stress, alteration of mitochondrial respiration and glycolysis, and suppression of metastatic ability. *Food Funct.* 2018 Apr 25;9(4):2158–70.
  19. Aryappalli P, Al-Qubaisi SS, Attoub S, George JA, Arafat K, Ramadi KB, et al. The IL-6/STAT3 Signaling Pathway Is an Early Target of Manuka Honey-Induced Suppression of Human Breast Cancer Cells. *Front Oncol.* 2017;7:167.
  20. Seyhan MF, Yılmaz E, Timirci-Kahraman Ö, Saygılı N, Kisakesen Hİ, Eronat AP, et al. Anatolian honey is not only sweet but can also protect from breast cancer: Elixir for women from artemis to present. *IUBMB Life.* 2017 Sep;69(9):677–88.
  21. Fauzi AN, Norazmi MN, Yaacob NS. Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food Chem Toxicol.* 2011 Apr;49(4):871–8.
  22. Fernandez-Cabezudo MJ, El-Kharrag R, Torab F, Bashir G, George JA, El-Taji H, et al. Intravenous Administration of Manuka Honey Inhibits Tumor Growth and Improves Host Survival When Used in Combination with Chemotherapy in a Melanoma Mouse Model. *PLoS One.* 2013 Feb 7;8(2).
  23. Jaganathan SK, Mandal M. Involvement of non-protein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p53 in honey-induced apoptosis. *Invest New Drugs.* 2010 Oct;28(5):624–33.
  24. Afrin S, Forbes-Hernández TY, Cianciosi D, Pistollato F, Zhang J, Pacetti M, et al. Strawberry tree honey as a new potential functional food. Part 2: Strawberry tree honey increases ROS generation by suppressing Nrf2-ARE and NF- $\kappa$ B signaling pathways and decreases metabolic phenotypes and metastatic activity in colon cancer cells. *J Funct Foods.* 2019 Jun;57:477–87.
  25. Afrin S, Giampieri F, Forbes-Hernández TY, Gasparrini M, Amici A, Cianciosi D, et al. Manuka honey synergistically enhances the chemopreventive effect of 5-fluorouracil on human colon cancer cells by inducing oxidative stress and apoptosis, altering metabolic phenotypes and suppressing metastasis ability. *Free Radic Biol Med.* 2018 Oct;126:41–54.
  26. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010 Dec 1;49(11):1603–16.
  27. Wang H, Cho CH. Effect of NF- $\kappa$ B signaling on apoptosis in chronic inflammation-associated carcinogenesis. *Curr Cancer Drug Targets.* 2010 Sep;10(6):593–9.
  28. Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005 Feb;4(1):3–8.
  29. Goldberg JE, Schwertfeger KL. Proinflammatory cytokines in breast cancer: mechanisms of action and potential targets for therapeutics. *Curr Drug Targets.* 2010 Sep;11(9):1133–46.
  30. Batumalaie K, Zaman Safi S, Mohd Yusof K, Shah Ismail I, Devi Sekaran S, Qvist R. Effect of gelam honey on the oxidative stress-induced signaling pathways in pancreatic hamster cells. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:367312.
  31. Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Canini A. Chrysin-induced apoptosis is mediated through p38 and

- Bax activation in B16-F1 and A375 melanoma cells. *Int J Oncol.* 2011 Feb;38(2):473–83.
32. Candiracci M, Piatti E, Dominguez-Barragán M, García-Antrás D, Morgado B, Ruano D, et al. Anti-inflammatory activity of a honey flavonoid extract on lipopolysaccharide-activated N13 microglial cells. *J Agric Food Chem.* 2012 Dec 19;60(50):12304–11.
  33. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. Vol. 19, *Molecules.* 2014. p. 2497–522.
  34. Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cell Physiol Biochem.* 2001;11(4):173–86.
  35. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Evidence in support of potential applications of lipid peroxidation products in cancer treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:931251.
  36. Yang Y, Karakhanova S, Werner J, Bazhin A V. Reactive oxygen species in cancer biology and anticancer therapy. *Curr Med Chem.* 2013;20(30):3677–92.
  37. Alvarez-Suarez JM, Tulipani S, Díaz D, Estevez Y, Romandini S, Giampieri F, et al. Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(8–9):2490–9.
  38. Hassan MI, Mabrouk GM, Shehata HH, Aboelhussein MM. Antineoplastic effects of bee honey and *Nigella sativa* on hepatocellular carcinoma cells. *Integr Cancer Ther.* 2012 Dec;11(4):354–63.
  39. Haza AI, Morales P. Spanish honeys protect against food mutagen-induced DNA damage. *J Sci Food Agric.* 2013 Sep;93(12):2995–3000.
  40. Jaganathan SK. Growth inhibition by caffeic acid, one of the phenolic constituents of honey, in HCT 15 colon cancer cells. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:372345.
  41. Abubakar MB, Abdullah WZ, Sulaiman SA, Suen AB. A review of molecular mechanisms of the anti-leukemic effects of phenolic compounds in honey. *Int J Mol Sci.* 2012 Nov 15;13(11):15054–73.
  42. Hwang HJ, Park HJ, Chung HJ, Min HY, Park EJ, Hong JY, et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on cancer cell metastasis mediated by the down-regulation of matrix metalloproteinase expression in human HT1080 fibrosarcoma cells. *J Nutr Biochem.* 2006 May;17(5):356–62.
  43. Saxena S, Gautam S, Maru G, Kawle D, Sharma A. Suppression of error prone pathway is responsible for anti-mutagenic activity of honey. *Food Chem Toxicol.* 2012 Mar;50(3–4):625–33.
  44. Waheed M, Hussain MB, Javed A, Mushtaq Z, Hassan S, Shariati MA, et al. Honey and cancer: A mechanistic review. Vol. 38, *Clinical Nutrition.* Churchill Livingstone; 2019. p. 2499–503.
  45. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2015 Sep;125(9):2085–92.
  46. Rao S, Hegde SK, Rao P, Dinkar C, Thilakchand KR, George T, et al. Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response. *Foods.* 2017 Sep 6;6(9).
  47. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. Vol. 17, *Integrative Cancer Therapies.* SAGE Publications Inc.; 2018. p. 1027–47.
  48. Charalambous A, Lambrinou E, Katodritis N, Vomvas D, Raftopoulos V, Georgiou M, et al. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2017 Apr;27:1–8.
  49. Shoma A, Eldars W, Noman N, Saad M, Elzahaf E, Abdalla M, et al. Pentoxifylline and local honey for radiation-induced burn following breast conservative surgery. *Curr Clin Pharmacol.* 2010 Nov;5(4):251–6.
  50. Mofid B, Rezaeizadeh H, Termos A, Rakhsha A, Mafi AR, Taheripanah T, et al. Effect of Processed Honey and Royal Jelly on Cancer-Related Fatigue: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Electron Physician.* 2016 Jun;8(6):2475–82.
  51. Ramasamy V, Binti Mat Lazim N, Abdullah B, Singh A. Effects of Tualang Honey on Cancer Related Fatigue: A Multicenter Open-label Trial of H&N Cancer Patients. *Gulf J Oncolog.* 2019 May;1(30):43–51.
  52. Sun X, Chen Y, Cheung WKW, Wu IXY, Xiao F, Chung VCH. Pharmacological Interventions for the Management of Cancer-Related Fatigue Among Cancer Survivors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther.* 2021;20.
  53. Abdulrhman MA, Hamed AA, Mohamed SA, Hassan NAA. Effect of honey on febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: A randomized crossover open-labeled study. *Complement Ther Med.* 2016 Apr;25:98–103.
  54. Lund-Nielsen B, Adamsen L, Kolmos HJ, Rørth M, Tolver A, Gottrup F. The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds—a randomized study. *Wound Repair Regen.* 2011 Nov;19(6):664–70.
  55. Münstedt K, Voss B, Kullmer U, Schneider U, Hübner J. Bee pollen and honey for the alleviation of hot flushes and other menopausal symptoms in breast cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2015 Jul;3(4):869–74.
  56. Hamad R, Jayakumar C, Ranganathan P, Mohamed R, El-Hamamy MMI, Dessouki AA, et al. Honey feeding protects kidney against cisplatin nephrotoxicity through suppression of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Aug;42(8):843–8.
  57. Fahmy MA, Hassan NHA, El-Fiky SA, Elalfy HG. A mixture of honey bee products ameliorates the genotoxic side effects of cyclophosphamide. *Asian Pac J Trop Dis.* 2015 Aug;5(8):638–44.
  58. Yaacob NS, Ismail NF. Comparison of cytotoxicity and genotoxicity of 4-hydroxytamoxifen in combination

- with Tualang honey in MCF-7 and MCF-10A cells. *BMC Complement Altern Med.* 2014 Mar 19;14:106.
59. Yaacob NS, Nengsih A, Norazmi MN. Tualang honey promotes apoptotic cell death induced by tamoxifen in breast cancer cell lines. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:989841.
  60. Sawicka D, Car H, Borawska MH, Nikliński J. The anti-cancer activity of propolis. Vol. 50, *Folia Histochemica et Cytobiologica. Via Medica*; 2012. p. 25–37.
  61. Santos LM, Fonseca MS, Sokolonski AR, Deegan KR, Araújo RP, Umsza-Guez MA, et al. Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *J Sci Food Agric.* 2020 Mar 15;100(4):1369–82.
  62. Stojanović S, Najman SJ, Bogdanova-Popov B, Najman SS. PROPOLIS: CHEMICAL COMPOSITION, BIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY – A REVIEW. *Acta Medica Medianae.* 2020 Jun 15;59(2):108–13.
  63. Forma E, Bryś M. Anticancer activity of propolis and its compounds. Vol. 13, *Nutrients.* MDPI; 2021.
  64. Aru B, Güzelmeric E, Akgül A, Demirel GY, Kırmızıbekmez H. Antiproliferative Activity of Chemically Characterized Propolis from Turkey and Its Mechanisms of Action. *Chem Biodivers.* 2019 Jul;16(7):e1900189.
  65. Zabaïou N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A, Lahouel M, et al. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chem Phys Lipids.* 2017 Oct;207(Pt B):214–22.
  66. Naz S, Imran M, Rauf A, Orhan IE, Shariati MA, Iahtisham-Ul-Haq, et al. Chrysin: Pharmacological and therapeutic properties. *Life Sci.* 2019 Oct 15;235:116797.
  67. Chiu HF, Han YC, Shen YC, Golovinskaia O, Venkatakrishnan K, Wang CK. Chemopreventive and Chemotherapeutic Effect of Propolis and Its Constituents: A Mini-review. *J Cancer Prev.* 2020 Jun 30;25(2):70–8.
  68. Ryu S, Lim W, Bazer FW, Song G. Chrysin induces death of prostate cancer cells by inducing ROS and ER stress. *J Cell Physiol.* 2017 Dec;232(12):3786–97.
  69. Benguedouar L, Lahouel M, Gangloff SC, Durlach A, Grange F, Bernard P, et al. Ethanolic Extract of Algerian Propolis and Galangin Decreased Murine Melanoma Tumor Progression in Mice. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(9):1172–83.
  70. Wang HX, Tang C. Galangin suppresses human laryngeal carcinoma via modulation of caspase-3 and AKT signaling pathways. *Oncol Rep.* 2017 Aug;38(2):703–14.
  71. Espíndola KMM, Ferreira RG, Narvaez LEM, Silva Rosario ACR, da Silva AHM, Silva AGB, et al. Chemical and Pharmacological Aspects of Caffeic Acid and Its Activity in Hepatocarcinoma. *Front Oncol.* 2019;9:541.
  72. Borawska MH, Naliwajko SK, Moskwa J, Markiewicz-Żukowska R, Puścion-Jakubik A, Soroczyńska J. Anti-proliferative and anti-migration effects of Polish propolis combined with *Hypericum perforatum* L. on glioblastoma multiforme cell line U87MG. *BMC Complement Altern Med.* 2016 Sep 20;16:367.
  73. Frión-Herrera Y, Gabbia D, Scaffidi M, Zagni L, Cuesta-Rubio O, De Martin S, et al. The Cuban Propolis Component Nemorosone Inhibits Proliferation and Metastatic Properties of Human Colorectal Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 6;21(5).
  74. Chang H, Wang Y, Yin X, Liu X, Xuan H. Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Sep 26;17(1):471.
  75. Zingue S, Maxeiner S, Rutz J, Ndinteh DT, Chun FKH, Fohouo FNT, et al. Ethanol-extracted Cameroonian propolis: Antiproliferative effects and potential mechanism of action in prostate cancer. *Andrologia.* 2020 Oct;52(9):e13698.
  76. Mora DPP, Santiago KB, Conti BJ, de Oliveira Cardoso E, Conte FL, Oliveira LPG, et al. The chemical composition and events related to the cytotoxic effects of propolis on osteosarcoma cells: A comparative assessment of Colombian samples. *Phytother Res.* 2019 Mar;33(3):591–601.
  77. AkhavanKarbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, Sadrabad MJ. Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(7):3611–4.
  78. Kuo CC, Wang RH, Wang HH, Li CH. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2018 Dec;26(12):4001–9.
  79. Davoodi SH, Yousefinejad V, Ghaderi B, Akbari ME, Darvishi S, Mehrabi Y, et al. Oral Propolis, Nutritional Status and Quality of Life with Chemotherapy for Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Nutr Cancer.* 2022;74(6):2029–37.
  80. Darvishi N, Yousefinejad V, Akbari ME, Abdi M, Moradi N, Darvishi S, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of oral propolis in patients with breast cancer treated with chemotherapy: a Randomized controlled trial. *J Herb Med.* 2020 Oct 1;23.
  81. Kebsa W, Lahouel M, Rouibah H, Zihlif M, Ahram M, Abu-Irmaileh B, et al. Reversing Multidrug Resistance in Chemo-resistant Human Lung Adenocarcinoma (A549/DOX) Cells by Algerian Propolis Through Direct Inhibiting the P-gp Efflux-pump, G0/G1 Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induction. *Anticancer Agents Med Chem.* 2018;18(9):1330–7.
  82. Ganesan M, Kanimozhi G, Pradhapsingh B, Khan HA, Alhomida AS, Ekhzaimy A, et al. Phytochemicals reverse P-glycoprotein mediated multidrug resistance via signal transduction pathways. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jul;139:111632.
  83. Banzato TP, Gubiani JR, Bernardi DI, Nogueira CR, Monteiro AF, Juliano FF, et al. Antiproliferative Flavanoid Dimers Isolated from Brazilian Red Propolis. *J Nat Prod.* 2020 Jun 26;83(6):1784–93.
  84. Motawi TK, Abdelazim SA, Darwish HA, Elbaz EM, Shouman SA. Modulation of Tamoxifen Cytotoxicity by Caffeic Acid Phenethyl Ester in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3017108.



## Bölüm 51

# MİNERAL TAKVİYESİ

Ömer Faruk ELÇİÇEK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bitkisel ilaçlar ve besin takviyeleri hastalar tarafından yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Takviye edici gıdalar ve alternatif tedaviler, kanser teşhisi öyküsü olan hastaların tahminen yüzde 60 ila 80'i tarafından kullanılmaktadır ve bu tedavilerin kanser süreci boyunca kullanıldığı görülmüştür. (1,2)

Kanser hastalarında besin takviyesi kullanımı, cerrahi tedavi, sistemik tedavi ve radyasyon tedavisi de dahil olmak üzere tedavinin tüm aşamalarında risk oluşturabilir. Perioperatif dönemde, bitkisel maddeler gibi besin takviyeleri kanama riskini artırabilir, kemoterapi alırken bitkisel ürünler gibi diyet takviyelerinin eş zamanlı kullanımı, ilaç metabolizması (örn. sitokrom P450 enzimleri) ve ilaç taşınması (örn. P-glikoprotein) ile ilgili ilaç etkileşim riskini artırabilir. Antioksidanların bazı kemoterapi türleri (örn. antrasiklinler) ve radyasyon tedavisi gibi “pro-oksitatif” tedavilerin etkinliğine karşı koyma veya azaltma potansiyeli hakkında da endişe duyulmaktadır. (3,4,5)

Bu bölümde, literatür ışığında takviye olarak sık kullanılan mineraller tartışılacaktır.

### SELENYUM

Selenyum toprakta, suda ve bazı yiyeceklerde doğal olarak bulunan önemli bir mineraldir. Selenyum toksisitesi ilk kez 1933 yılında bazı bitkileri tüketen çiftlik hayvanlarında görülmüş olup yaklaşık çeyrek asır boyunca toksik kabul edilmiştir (6). 1957 yılında selenyum laboratuvar fareleri için temel bir besin maddesi olarak tanımlanmıştır. Memeli türleri için esansiyel olduğu 1973 yılında glutatyon peroksidaz enziminin selenyum içerdiğinin keşfedilmesiyle ortaya konmuştur. (6)

Selenyum, glutatyon peroksidaz enzimlerinin (GPx) aktivitesini artırma kabiliyeti aracılığıyla güçlü antioksidan aktiviteye sahip temel bir eser elementtir. Selenyumun, in vivo olarak karsinom ve sarkomun gerilemesinde etkili olduğunu gösteren 1900'lerin başlarındaki ilk deneylere dayanarak uzun süredir antikanser etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. (7)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, omerfarukelcicek@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2919-8132



Kalsiyum takviyesinin meme, kolorektal, renal ve gastrik kanser gelişimini azaltmada faydalı olabileceğini belirten çalışmalar olsa da çelişkili veriler mevcuttur. (53)

ASCO (American Society of Clinical Oncology) klinik uygulama kılavuzu, kemoterapiye bağlı menopoza giren veya aromataz inhibitörü kullanan meme kanseri hastalarında ve androjen deprivasyon tedavisi alan prostat kanseri hastalarında kemik yoğunluğunun düşebileceği için D vitamini ve kalsiyum takviyeleri önermektedir. Önerilen dozlar günlük 10 ila 25 µg D vitamini ve 1.000 ila 1.500 mg kalsiyum arasında değişmektedir. (54)

## İYOT

İyot, iyot içeren veya iyot ilave edilmiş gıdalar yoluyla oral olarak alınabilen bir mineraldir. Alınan iyotun >%90'ı mide ve duodenumdan emilir. İyot eksikliği durumunda tiroid bezi tarafından iyot alımı arttırılmaktadır. Sağlıklı bir erişkinin vücudunda %70-80'i tiroid bezinde depolanmış vaziyette yaklaşık 15-20 mg iyot bulunur. (55)

İyot replasmanının tiroid kanserleri ve diğer kanserlerden koruyucu etkisi veya survi üzerine faydasını gösterecek yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur.

## SONUÇ

Bazı mineral eksiklikleri kanser ilişkili olabileceği belirtilmiş olsa da daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır. Mineral takviyelerinde alınan her mineralin ayrı ayrı toksisite ve yan etkisi görülebilir. Bazı mineraller şelat oluşturarak besin ve ilaç emilimini azaltabilir. Fakat literatürde minerallerin kemoterapi ile geçimsizliği hakkında çok az veri vardır. Takviye gıda ve alternatif tedaviler içinde yan etki profili nispeten düşük olan takviyeler mineraller olarak görünmektedir. Bununla birlikte, aşırı miktarda mineral takviyesinin bağırsıklık sistemi üzerinde potansiyel olarak zararlı etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle,

her türlü besin takviyesinin tıbbi onaya tabi olması ve reçete edilen dozlarda kullanılması zorunlu olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Falci L, Shi Z, Greenlee H. Multiple Chronic Conditions and Use of Complementary and Alternative Medicine Among US Adults: Results From the 2012 National Health Interview Survey. *Prev Chronic Dis.* 2016 May 5;13:E61. doi: 10.5888/pcd13.150501.
2. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, et al. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2505-14. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2505.
3. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA.* 2001 Jul 11;286(2):208-16. doi: 10.1001/jama.286.2.208.
4. Shord SS, Shah K, Lukose A. Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal, and human data for 8 common botanicals. *Integr Cancer Ther.* 2009 Sep;8(3):208-27. doi: 10.1177/1534735409340900.
5. Yasueda A, Urushima H, Ito T. Efficacy and Interaction of Antioxidant Supplements as Adjuvant Therapy in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther.* 2016 Mar;15(1):17-39. doi: 10.1177/1534735415610427.
6. Spallholz JE. On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. *Free Radic Biol Med.* 1994 Jul;17(1):45-64. doi: 10.1016/0891-5849(94)90007-8.
7. Schrauzer GN, Surai PF (2009) Selenium in human and animal nutrition: resolved and unresolved issues. *Crit Rev Biotechnol* 29: 2-9.
8. Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, Fernandes R, et al. (2011) Selenium and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLOS ONE* 6(11): e26259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026259>
9. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al.. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 29;1(1):CD005195. doi: 10.1002/14651858.CD005195.pub4.
10. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Aug 21;147(4):217-23. doi: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00175.
11. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, et al. German Working Group Trace Elements and Electrolytes in Oncology-AKTE. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 1;78(3):828-35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.013.
12. Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C, et al. Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2014 May 29;9:125. doi: 10.1186/1748-717X-9-125.

13. Lobb, R.J., Jacobson, G.M., Cursons, R.T., et al. The Interaction of Selenium with Chemotherapy and Radiation on Normal and Malignant Human Mononuclear Blood Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3167. <https://doi.org/10.3390/ijms19103167>
14. Huebner, Jutta, et al. "Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine." *Breast Care* 9.1 (2014): 60-63.
15. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. *Am Fam Physician.* 2019 Sep 1;100(5):281-289. PMID: 31478634.
16. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 2018 Mar;12(3):857-864. doi: 10.1111/crj.12646.
17. Tian X, Liu XL, Pi YP, et al. Oral Zinc Sulfate for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2018 Nov 19;8:484. doi: 10.3389/fonc.2018.00484.
18. Hoppe C, Kutschan S, Dörfler J, et al.. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review. *Clin Exp Med.* 2021 May;21(2):297-313. doi: 10.1007/s10238-020-00677-6.
19. Yildiz A, Kaya Y, Tanriverdi O. Effect of the Interaction Between Selenium and Zinc on DNA Repair in Association With Cancer Prevention. *J Cancer Prev.* 2019 Sep;24(3):146-154. doi: 10.15430/JCP.2019.24.3.146.
20. Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. *Drug Saf* 1995;12:314-33.
21. Penttilä O, Hurme H, Neuvonen PJ. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975;9:131-4 54.
22. Hashimoto Y, Matsumoto T, Kojima A, et al. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2001;8(5):367-71
23. Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int.* 1999;55:2-11.
24. Ludwig H, Müldür E, Endler G, et al. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013;24:1886-92.
25. Ludwig H, Müldür E, Endler G, et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status. *Haematologica.* 2011;96(Suppl 2):409.
26. Eckard J, Dai J, Wu J, et al.. Effects of cellular iron deficiency on the formation of vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Iron deficiency and angiogenesis. *Cancer Cell Int.* 2010 Aug 19;10:28. doi: 10.1186/1475-2867-10-28.
27. Ludwig, H., Evstatiev, R., Kornek, G. *et al.* Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr* 127, 907-919 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0842-3>
28. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer.* 2013 May;13(5):342-55. doi: 10.1038/nrc3495.
29. Wurzelmann, John I., et al. "Iron intake and the risk of colorectal cancer." *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 5.7 (1996): 503-507.
30. Delphine Denoyer, Shashank Masaldan, Sharon La Fontaine, et al. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer', *Metallomics*, Volume 7, Issue 11, November 2015, Pages 1459-1476, <https://doi.org/10.1039/c5mt00149h>
31. Daniela Almeida da Silva, Anastasia De Luca, Rosanna Squitti, et al. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment, *Journal of Inorganic Biochemistry*, Volume 226,2022, 111634, ISSN 0162-0134, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111634>.
32. Helen H.W. Chen, Macus Tien Kuoo Platinum Drug Resistance with Copper-lowering Agents, *Anticancer Research* Oct 2013, 33 (10) 4157-4161;
33. Blaszczyk U, Duda-Chodak A (2013) Magnesium: its role in nutrition and carcinogenesis. *Rocz Panstw Zakl Hig* 64(3):165-171
34. Anastassopoulou J, Theophanides T (2002) Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit Rev Oncol Hematol* 42(1):79-91.
35. Wolf FI, Cittadini ARM, Maier JAM (2009) Magnesium and tumors: ally or foe? *Cancer Treat Rev* 35(4):378-382. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.01.003>
36. J. Anastassopoulou, T. Theophanides, Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 42, Issue 1, 2002, Pages 79-91, [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(02\)00006-9](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(02)00006-9).
37. Cittadini, A., et al. "Magnesium in normal and neoplastic cell proliferation: state of the art on in vitro data." *Magnesium Research* 4.1 (1991): 23-33.
38. Hadfield, M. Gary, et al. "Human brain tumors and exposure to metal and non-metal elements: a case-control study." *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer* 17.1 (1998): 1-9.
39. Atsmon, J., Dolev, E. Drug-Induced Hypomagnesemia. *Drug-Safety* 28, 763-788 (2005). <https://doi.org/10.2165/00002018-200528090-00003>
40. Patel R, Savage A. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Nephron* 1997; 23: 50-2
41. Willox, J., McAllister, E., Sangster, G. et al. Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cis-platin: A randomised trial. *Br J Cancer* 54, 19-23 (1986). <https://doi.org/10.1038/bjc.1986.147>

42. Federica I. Wolf, Achille R.M. Cittadini, et al., Magnesium and tumors: Ally or foe?, *Cancer Treatment Reviews*, Volume 35, Issue 4, 2009, Pages 378-382, ISSN 0305-7372, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.01.003>.
43. Ashique S, Kumar S, Hussain A, et al.. A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *J Health Popul Nutr.* 2023 Jul 27;42(1):74. doi: 10.1186/s41043-023-00423-0.
44. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest.* 2005 May;35(5):290-304. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01487.x. PMID: 15860041.
45. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst.* 1984 Jun;72(6):1323-5. PMID: 6587152.
46. Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;952:73-87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb02729.x. PMID: 11795445.
47. Flood A, Peters U, Chatterjee N, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A. Calcium from diet and supplements is associated with reduced risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):126-32. PMID: 15668485.
48. Wactawski-Wende, J, Kotchen, JM, Anderson, GL, et al. (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 354, 684–696
49. Bristow SM, Bolland MJ, MacLennan GS, et al. Calcium supplements and cancer risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition.* 2013;110(8):1384-1393. doi:10.1017/S0007114513001050
50. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2001 Oct;74(4):549-54. doi: 10.1093/ajcn/74.4.549. PMID: 11566656.
51. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 1998 Feb 1;58(3):442-7. PMID: 9458087.
52. Baron JA, Beach M, Wallace K, Grau MV, Sandler RS, Mandel JS, Heber D, Greenberg ER. Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Mar;14(3):586-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0319. PMID: 15767334.
53. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res.* 2009 Sep;29(9):3687-98. PMID: 19667166.
54. Michelle Harvie. *Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms.* ASCO Educational Book 2014 :34, e478-e486
55. Anaforoğlu İ, Emral R. İyot Eksikliği Hastalıkları Ve Türkiye'deki Durum. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tani Ve Tedavi Kılavuzu 2023 Sayfa 51.* ISBN: 978-605-66410-3-9



## Bölüm 52

### KEFİR VE KANSER

Melek ÖZDEMİR<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Kefir, yararlı probiyotikleri içeren benzeri olmayan maya ve bakterinin fermentasyon ürünüdür. Dünyanın farklı yerlerinden gelen kefir tanelerinin farklı faydaları olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda bazı özellikler tanımlanmıştır. Anti-kanser, apoptotik, antimetastatik, antianjiyojenik anti-mikrobiyal, anti-oksidatif, immünomodülasyon, anti-diyabetik, anti-hiperkolesterolemik ve anti-hipertansif etkisi en bilinen nutrisyonel faydalarıdır. Dengesi bozulan mikrobiyal kompozisyona disbiyozis denilmektedir. Disbiyozis bazı hastalıkların etyolojisinde yer almaktadır. Son on yılda ortaya çıkan probiyotik kullanımı ile bunun üstesinden gelinebileceği ve gelecek vaat eden bir konu olduğunu içeren çalışmalar bulunmaktadır. Bakteri ve mayanın simbiyotik birlikteliği sonucu oluşan fermentasyon ürünü olan kefirin, bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebileceği ve onkolojide tamamlayıcı tedavilerde kullanımının olumlu sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Kefir ve farklı kanser türlerinin ilişkisinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bölümde bu çalışmalar tarafsız bir şekilde değerlendirilerek sunulacaktır (1-3).

Kefir, faydalı probiyotikler içeren eşsiz bir kültür ürünüdür. Dünyanın farklı bölgelerinden gelen kefir kültürlerinin ve etkilerinin farklı olduğu düşünülmektedir. Malezya bölgesinde Zamburi ve ark. yaptığı hayvan deneyinde meme kanser hücreleri in vitro olarak kefir uygulanmış. Bu çalışmada 20-22 günlük dişi fareler yer aldı. Farelere visceral metastaz oranı yüksek olan triple negatif meme kanseri (TNBC) hücreleri enjekte edilmiş. Hayvanlar etik yönergelere uyularak bakımları sağlanmış (UPM/IACUC/AUP-R042/2015). Tümörü olan farelere daha önceki yapılan çalışmalara benzer dozlarda günlük 150 mg/kg kefir 28 gün verildi. Normal, tedavi almayan ve kefir suyuyla tedavi sağlanan üç grup oluşturuldu ve gruplardan kan örnekleri toplandı. Terminal deoksinükleotidil transferazlı UTP nick end-labeling (TUNEL) DNA parçalanma testi, Nitrik Oksit Testi, Malondialdehit (MDA) Testi, immünofenotipleme, Kemik İliği Yayması, İnterlökin 2 (IL-2), IL-1 $\beta$ , IL-10 ve İnterferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) Serum Sitokin Tespiti gibi geniş içerikli testler uygulandı. Bu testlerin sonucunda elde edilen bulgularda kefir verilen grupta tümörün ağırlık ve boyutu %32,92 ve %29,53 oranında

<sup>1</sup> Arş. Gör., Pamukkale üniversitesi tıp fakültesi, iç hastalıkları AD, Tıbbi onkoloji BD., melekozdemir@hotmail.com.tr, ORCID iD: 0000-0003-1894-9743

timi ile disbiyozisin üstesinden gelinebileceği düşünülerek çalışma konularında kefir ve diğer probiyotiklerin önemi vurgulanmıştır. Literatür taramasında bildirilen ilaç etkileşimi yoktur. Kefirin antioksidan, antitümör, apoptotik, anti-metastatik, immünomodülatör ve nöroprotektif özelliklerinin olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçlarda Bcl-2, MMP ve TGF- $\alpha$ 'daki azalmalar; kaspaz-3, p53, TGF- $\beta$ 1, Bax:Bcl-2 oranı, Bax, ve p21'deki artışlar; anti-enflamatuar hücre olan Treg hücrelerinin düzenlenmesi ile bu anti-kanser etkileri oluşturduğu düşünülmüştür. Birçok probiyotik, pazarlanma öncesi Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı gerektirmeyen besin takviyesi olarak satılmaktadır. Kefir'in de kanser ilacı olarak veya kanserden koruyucu ilaç olarak FDA onayı bulunmamaktadır. Günümüzde de güncel onkoloji klavuzlarında tedavi veya destek tedavide yer almadığı unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- Zamperi NR, Abu N, Mohamed NE, Nordin N, Keong YS, Beh BK, Zakaria ZA, Nik Abdul Rahman NM, Alitheen NB. The Antimetastatic and Antiangiogenesis Effects of Kefir Water on Murine Breast Cancer Cells. *Integr Cancer Ther.* 2016 Dec;15(4):NP53-NP66. doi: 10.1177/1534735416642862. Epub 2016 May 26. PMID: 27230756; PMCID: PMC5739168.
- Azizi NF, Kumar MR, Yeap SK, Abdullah JO, Khalid M, Omar AR, Osman MA, Mortadza SAS, Alitheen NB. Kefir and Its Biological Activities. *Foods.* 2021 May 27;10(6):1210. doi: 10.3390/foods10061210. PMID: 34071977; PMCID: PMC8226494.
- Yegin Z, Sudagidan M. A medical and molecular approach to kefir as a therapeutic agent of human microbiota. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022 Sep 7. doi: 10.1024/0300-9831/a000765. Epub ahead of print. PMID: 36068959.
- Zhao J, Wang Y, Wang J, et al. *Lactobacillus kefiranofaciens* ZW18 from Kefir enhances the anti-tumor effect of anti-programmed cell death 1 (PD-1) immunotherapy by modulating the gut microbiota. *Food Funct.* 2022;13(19):10023-10033. Published 2022 Oct 3. doi:10.1039/d2fo01747d
- Prados-Bo A, Rabassa M, Bosch M, Casino G. Online information in Spanish on probiotics, yoghurt, kefir, kombucha, fibre and prebiotics: an analysis of the quality of information and the certainty of the evidence supporting health claims. *BMJ Open.* 2022 Aug 3;12(8):e063316. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063316. PMID: 35922106; PMCID: PMC9352994.
- Zeng X, Jia H, Shi Y, et al. *Lactobacillus kefiranofaciens* JKSP109 and *Saccharomyces cerevisiae* JKSP39 isolated from Tibetan kefir grain co-alleviated AOM/DSS induced inflammation and colorectal carcinogenesis. *Food Funct.* 2022;13(13):6947-6961. Published 2022 Jul 4. doi:10.1039/d1fo02939h
- Guimar de Almeida Brasiel P, Cristina Potente Dutra Luquetti S, Dutra Medeiros J, et al. Kefir modulates gut microbiota and reduces DMH-associated colorectal cancer via regulation of intestinal inflammation in adulthood offsprings programmed by neonatal overfeeding. *Food Res Int.* 2022;152:110708. doi:10.1016/j.foodres.2021.110708
- Qi, G., Tang, B., Zhou, L., Jikihara, H., Kiwata, A., Sakamoto, Y., ... Shimamoto, F. (2015). Effects of highfat diet on 1,2dimethylhydrazineinduced aberrant crypt foci and colorectal tumours in rats. *Biomedical Reports*, 3(3), 289–294.
- Wouw, M. Van De, Walsh, A. M., Crispie, F., Leuven, L. Van, Lyte, J. M., Boehme, M., ... Cryan, J. F. (2020). Distinct actions of the fermented beverage kefir on host behaviour, immunity and microbiome gut-brain modules in the mouse. *Microbiome*, 8, 67.
- Choudhari, S. Korde, et al. "Nitric oxide and cancer: A review, World." *J. Surg. Oncol.* 11 (2013): 1-11.
- Patel K, Patel DK. The Potential Therapeutic Properties of Prunetin against Human Health Complications: A Review of Medicinal Importance and Pharmacological Activities. *Drug Metab Bioanal Lett.* 2022;15(3):166-177. doi:10.2174/2949681015666220912104743
- Zeng X, Jia H, Zhang X, et al. Supplementation of kefir ameliorates azoxymethane/dextran sulfate sodium induced colorectal cancer by modulating the gut microbiota. *Food Funct.* 2021;12(22):11641-11655. Published 2021 Nov 15. doi:10.1039/d1fo01729b
- Smoak P, Harman N, Flores V, et al. Kefir Is a Viable Exercise Recovery Beverage for Cancer Survivors Enrolled in a Structured Exercise Program. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(10):2045-2053. doi:10.1249/MSS.0000000000002690
- Larosa CP, Balthazar CF, Guimarães JT, et al. Can sucrose-substitutes increase the antagonistic activity against foodborne pathogens, and improve the technological and functional properties of sheep milk kefir?. *Food Chem.* 2021;351:129290. doi:10.1016/j.foodchem.2021.129290
- Kumar MR, Yeap SK, Lee HC, et al. Selected Kefir Water from Malaysia Attenuates Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress by Upregulating Endogenous Antioxidant Levels in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(6):940. Published 2021 Jun 10. doi:10.3390/antiox10060940
- Sabokbar N., Khodaiyan F. Total Phenolic Content and Antioxidant Activities of Pomegranate Juice and Whey Based Novel Beverage Fermented by Kefir Grains. *J. Food Sci. Technol.* 2016;53:739–747. doi: 10.1007/s13197-015-2029-

17. Garrote G.L., Abraham A.G., De Antoni G.L. Inhibitory Power of Kefir: The Role of Organic Acids. *J. Food Prot.* 2000;63:364–369. doi: 10.4315/0362-028X-
18. Fatahi A, Soleimani N, Afrough P. Anticancer Activity of Kefir on Glioblastoma Cancer Cell as a New Treatment. *Int J Food Sci.* 2021;2021:8180742. Published 2021 Jan 12. doi:10.1155/2021/8180742
19. Plessas S, Kiouisi DE, Rathosi M, et al. Isolation of a *Lactobacillus paracasei* Strain with Probiotic Attributes from Kefir Grains. *Biomedicines.* 2020;8(12):594. Published 2020 Dec 11. doi:10.3390/biomedicines8120594
20. Vitetta L, Vitetta G, Hall S. Immunological tolerance and function: associations between intestinal bacteria, probiotics, prebiotics, and phages. *Front Immunol* 2018;9:2240. 10.3389/fimmu.2018.02240
21. Gamallat Y, Meyiah A, Kuugbee ED, et al.. *Lactobacillus rhamnosus* induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. *Biomed Pharmacother* 2016;83:536–41. 10.1016/j.biopha.2016.07.001
22. Serban DE. Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett* 2014;345:258–70. 10.1016/j.canlet.2013.08.013
23. Fotiadis C-I, Stoidis C-N, Spyropoulos B-G, et al.. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008
24. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Hussin S, Alshawsh MA. Role of probiotics in patients with colorectal cancer: a systematic review protocol of randomised controlled trial studies. *BMJ Open.* 2020;10(8):e038128. Published 2020 Aug 7. doi:10.1136/bmjopen-2020-038128
25. Stewart LK, Smoak P, Hydock DS, et al. Milk and kefir maintain aspects of health during doxorubicin treatment in rats. *J Dairy Sci.* 2019;102(3):1910-1917. doi:10.3168/jds.2018-15576



## Bölüm 53

### ALFA LIPOİK ASİT

Hülya ODABAŞI BÜKÜN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Alfa lipoik asit (ALA); tiyoktik asit olarak da bilinir; yapısında kükürt içeren kısa zincirli bir yağ asidi olup, kaprilik asitden türemiş güçlü bir antioksidandır (1). Kaprilik asit de sekiz karbonlu doymuş orta zincirli bir yağ asidi olup antienflamatuar ve antimikrobiyal özelliğe sahiptir. Lipoik asit; vücutta iki şekilde etki göstermektedir. Birincisi metabolik süreçlerde koenzim olarak görev alması; diğeri ise gıda takviyesi olarak kullanıldığında antioksidan özellik göstermesidir.

Vücutta hücrelerin aerobik metabolizması sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) hücre zarı, lipid, protein ve DNA'ya hasar vererek hücre fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir. ALA'nın indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit ile süperoksit, hidroksil radikalleri gibi ROS' u yok ederek iskemi, radyasyon, reperfüzyon ve ultraviyole hasarı gibi oksidatif stres ile ilişkili durumlarda faydası gösterilmiştir (2). ALA'nın diyabetik nöropati tedavisinde önemi ve faydası yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (3). Bunu da nitrik oksit ile endotel vazodilatasyonunu artırıp mikrosirkülasyonu sağlayarak yapar (4). E, C vitamini ve diğer antioksidanları yenileyerek glutatyon

sentezini artırır. Böylece vücudu toksin ve toksik metallere temizler (5). Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu baskılayarak anti-inflamatuvar özellik göstermektedir (6). Yapılan klinik araştırmalarda metabolik sendromu olan, diyabetik polinöropatilerde ve nörodejeneratif hastalıklarda (Alzheimer hastalığı başta olmak üzere ) takviye gıda ve terapötik ajan olarak ilgi görmektedir (7-9). Nöropatili hastalarda nöropatik semptomları azalttığı, diyabetik nefropatili hastalarda böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği, trigliseridi düşürdüğü ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır (10).

#### ALFA LIPOİK ASİT VE KANSER

Vücutta antioksidan ile ROS mekanizmaları arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stres vücutta çeşitli hastalıklar ve kanserin gelişimine neden olabilir (11-14). Antioksidanlar etkilerini ROS üretimini azaltarak gösterirler. Kanser hastalarının tedavisinde verilen kemoterapötik ajanlar hücrelerde ROS üretimini artırır. Bu yüzden antioksidanlar kanser tedavisinde ve korunmasında önemli yer tutmaktadır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, hulyaodabasi@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0009-0000-5432-4981

asitin meme, kolon ve mesane kanseri gibi çeşitli kanserler üzerinde sitotoksik ve antiproliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (38).

Lipoik asitin kanser hücrelerinde büyümeyi inhibe etmesi, invazyon ve hücre migrasyonunu engellemesi ile metastazları azalttığı kısaca anti-kanser özellik gösterdiği ve ayrıca kanser hastalarına verilen tedavilerin yan etkilerini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir.

## ALFA LİPOİK ASİT KULLANIMI, YAN ETKİLERİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Günlük 300 mg oral kullanımı önerilmekte olup; intravenöz çalışmalarda 600 mg'lık tedavinin nöropati semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (39,40). Bilimsel çalışmalarda ve klinik kullanımlarda uzun yıllardır lipoik asit ile ilgili ciddi yan etkilere rastlanılmamıştır (41). Güvenilir bir takviye olup ilacın günlük 2400 mg' a kadar alınabileceği gösterilmiştir. ALA toksisitesi çok nadir rapor edilmiştir. Çoğu çocuklarda görülmekte olup, tedavisi mümkündür. Çocuklarda bilinen güvenlik dozu yoktur (42). Yüksek dozun (121 mg/kg/gün) karaciğer enzimlerinde ve fonksiyonlarında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (43). Kontrendikasyonları konusunda çok az çalışma olmakla birlikte karaciğer hastalığı olan, yoğun alkol kullanan, tiroid bozukluğu ya da tiamin eksikliği olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalı, yakın takip edilmelidir.

Hayvan modeli üzerinde yapılan bir çalışmada ALA ile valproat arasında mitokondriyal beta-oksidasyon yoluyla minimal etkileşim olduğu görülmüş ve ALA'nın hepatoprotektif etkileri olduğu bildirilmiştir (44). Bir başka çalışmada da ALA'nın; valproatın neden olduğu karaciğer hasarını iyileştirdiği görülmüştür (45). Metotreksatın neden olduğu hepatotoksistede oksidatif hasarın sorumlu olduğu düşünülüp yapılan araştırmada; güçlü antioksidan lipoik asitin metotreksatın yan etkilerini azalttığı bulunmuştur (46).

## SONUÇ

Lipoik asit çok güçlü bir antioksidan, antiinflamatuar ve aynı zamanda kanser hücrelerinde apoptotik aktivite göstermektedir. Bilindiği üzere antioksidanlar kanser tedavisinde ve korunmasında önemli yer tutmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda bazı kanser türlerinin ilerlemesini engellemesi, kemoterapi ve radyoterapinin vücutta oluşturduğu inflamasyonu, yan etkilerini ve vücutta oluşan oksidatif stresi azaltması ayrıca nöroprotektif, hepatoprotektif, nefroprotektif gibi çok sayıda faydası gösterilmiş olsa da bu çalışmaların çoğu küçük çaplı çalışmalardır. Klinik pratikte kullanılabilmesi için daha geniş çaplı randomize faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; alfa lipoik asitin geleneksel ve tamamlayıcı tıpta terapötik ajan ve takviye edici gıda olarak kullanılması son yıllarda gittikçe artmaktadır. Alfa lipoik asitin faydaları ve önemi üzerinde çalışmalar ve araştırmalar devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Alpha-Lipoic Acid, Hiep Nguyen , Vikas Gupta, StatPearls Publishing; 2023. PMID: 33231971 Bookshelf ID: NBK564301.
2. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Biyolojik bir antioksidan olarak alfa-Lipoik asit. *Serbest Radik Biol Med.* 1995; 19 (2):227-50.
3. Cureus. Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. 2022; 14(6):e25750.
4. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2009 Winter;6(4):230-6.
5. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(10):1149-60.
6. Li G, Fu J, Zhao Y, Ji K, Luan T, Zang B. Alpha-lipoic acid exerts anti-inflammatory effects on lipopolysaccharide-stimulated rat mesangial cells via inhibition of nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway. *Inflammation.* 2015; 38(2):510-9.
7. Koh EH, Cho EH, Kim MS, Park JY, Lee KU. Effects of alpha-lipoic acid on AMP-activated protein kinase in different tissues: therapeutic implications for the metabolic syndrome. In: Patel MS, Packer L, editors. *Lipoic Acid: Energy Production, Antioxidant Activity, and Health Effects.* 2008. pp. 495-519.



8. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S414–S419.
9. Maczurek AE, Krautwald M, Steele ML, et al. Lipoic acid as a novel treatment for mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. In: Packer L, Sies H, Eggersdorfer M, Cadenas E, editors. *Micronutrients and Brain Health*. 2009. pp. 133–147
10. Hong Y, Peng J, Cai X, Zhang X, Liao Y and Lan L (2017) Clinical efficacy of alprostadil combined with alpha-lipoic acid in the treatment of elderly patients with diabetic nephropathy. *Open Med (Wars)* 12, 323–327.
11. Julia, M.; Dos, S.; Shikha, T.; Roberta, H.M. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J. Diabetes Res*. 2019, 2019, 4189813.
12. Dias, V.; Junn, E.; Mouradian, M.M. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J. Parkinson's Dis*. 2013, 3, 461–491
13. Yan, Z.; Baolu, Z. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2013, 2013, 316523.
14. Namaria, M.T.; Alexandru, L.A.; Monica, L.J.; Andreea, L.R.; Lorena, C. Oxidative stress as a potential target in acute kidney injury. *Peer J*. 2019, 7, e8046.
15. Peipei Peng, Xiaojin Zhang, Tao Qi, Hao Cheng, Qiuyue Kong, Li Liu, Xiaofei Cao, Zhengnian Ding. *FEBS Open Bio*. 2020; 10(4):607–618. Alpha-lipoic acid inhibits lung cancer growth via mTOR-mediated autophagy inhibition.
16. Bandana Chakravarti, Swati Rajput, Sana Raza, Sangam Rajak, Archana Tewari, Pratima Gupta, Aditya Upadhyay, Naibedya Chattopadhyay, Rohit Anthony Sinha. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022 1;1868(10):166455. Lipoic acid blocks autophagic flux and impairs cellular bioenergetics in breast cancer and reduces stemness.
17. Dozio, E.; Ruscica, M.; Passafaro, L.; Dogliotti, G.; Stefani, L.; Pagani, A.; Demartini, G.; Esposti, D.; Fracchini, F.; Magni, P. The natural antioxidant alpha-lipoic acid induces p27Kip1-dependent cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Eur. J. Pharmacol*. 2010, 641, 29–34.
18. Michikoshi, H.; Nakamura, T.; Sakai, K.; Suzuki, Y.; Adachi, E.; Matsugo, S.; Matsumoto, K.  $\alpha$ -Lipoic acid-induced inhibition of proliferation and met phosphorylation in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Lett*. 2013, 335, 472–478.
19. Bashiri, T.; Mt, G.; Zavareh, S. Influence of alpha-lipoic acid on survival and proliferation of mesenchymal stem cells Abstract: Background: Mesenchymal stem cells (MSCs) contribute to tissue repair in vivo and form an attractive cell source for tissue engineering.
20. Farhat, D.; Léon, S.; Ghayad, S.E.; Gadot, N.; Icard, P.; Le Romancer, M.; Hussein, N. Lipoic acid decreases breast cancer cell proliferation by inhibiting IGF-1R via furin downregulation. *Br. J. Cancer* 2020, 1–10.
21. Na, M.H.; Seo, E.Y.; Kim, W.K. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on cell proliferation and apoptosis in MDA-MB-231 human breast cells. *Nutr. Res. Pract*. 2009, 3, 265.
22. Rehab H Werida, Reham A Elshafiey, Asser Ghoneim, Sherif Elzawawy, Tarek M Mostafa. *Support Care Cancer*. 2022; 30(9):7281–7292. Role of alpha-lipoic acid in counteracting paclitaxel- and doxorubicin-induced toxicities: a randomized controlled trial in breast cancer patients.
23. Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*. 2012;59(1):3–9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.
24. Nishida K, Kuchiiwa S, Oiso S, Futagawa T, Masuda S, Takeda Y, Yamada K. Up-regulation of matrix metalloproteinase-3 in the dorsal root ganglion of rats with paclitaxel-induced neuropathy. *Cancer Sci*. 2008;99(8):1618–1625. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00877.
25. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214–220. doi: 10.2174/157340311799960645.
26. Syahrir M, Andayani YD, Djamaludin N, Maksudin ES, Muharramah PF, Rosyidi Kgs M, Haddani H, Bahar E. Efficacy of alpha lipoic acid supplementation in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Bioscientia Medicina: J Biomed Transl Res*. 2020;5(1):94–98. doi: 10.32539/bsm.v5i1.162.
27. Kyung-Hee Kim, Byeonghyeon Lee, Ye-Ri Kim, Min-A Kim, Nari Ryu, Da Jung Jung, Un-Kyung Kim, Jeong-In Baek, Kyu-Yup Lee. *Cell Death Dis*. 2018; 9(8):827. Evaluating protective and therapeutic effects of alpha-lipoic acid on cisplatin-induced ototoxicity.
28. *Int Immunopharmacol*. 2021; 96:107741. The radioprotective effects of alpha-lipoic acid on radiotherapy-induced toxicities: A systematic review. Sahar Sheikholeslami, Shaghayegh Khodaverdian, Masoumeh Dorri-Giv, Seyyed Mohammad Hosseini, Shokoufeh Souri, Razzagh Abedi-Firouzjah, Hamed Zamani, Leila Dastranj, Bagher Farhood.
29. Azam Izadi, Mohammad Soukhtanloo, Farshad Mirzavi, Mohammad Jalili-Nik, Asie Sadeghi. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023 Jul 18;2023:8618575. Alpha-Lipoic Acid, Auraptene, and Particularly Their Combination Prevent the Metastasis of U87 Human Glioblastoma Cells.
30. *Med Oncol*. 2023; 15;40(8):244. Alpha-lipoic acid induced apoptosis of PC3 prostate cancer cells through an alteration on mitochondrial membrane depolarization and MMP-9 mRNA expression. Aybuke Celik, Filiz Bakar-Ates.
31. Volume 58, Issue 5. Seong Jin Lee, Jun Goo Kang, Ohk Hyun Ryu, Chul Sik Kim, Sung-Hee Ihm, Moon Gi Choi, Hyung Joon Yoo, Dong-Sun Kim, Tae Wha Kim Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on transforming growth factor  $\beta$ 1–p38 mitogen-activated protein kinase–fibronectin pathway in diabetic nephropathy.

32. Claudia Bellomo, Laia Caja and Aristidis Moustakas. *Br J Cancer*. 2016; 115(7): 761–769. Transforming growth factor  $\beta$  as regulator of cancer stemness and metastasis.
33. E. Dozio et al. The natural antioxidant alpha-lipoic acid induces p27(Kip1)-dependent cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* (2010)
34. H.S. Lee et al.  $\alpha$ -Lipoic acid reduces matrix metalloproteinase activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Nutr. Res.* (2010)
35. *Life Sci.* 2018; 15:207:15-22.  $\alpha$ -Lipoic acid inhibits the migration and invasion of breast cancer cells through inhibition of TGF $\beta$  signaling. Joytirmay Tripathy, Anindita Tripathy, Muthusamy Thangaraju, Mrutyunjay Suar, Selvakumar Elangovan.
36. *Molecular and Cellular Endocrinology* Volume 419, 5. Alpha lipoic acid inhibits proliferation and epithelial mesenchymal transition of thyroid cancer cells. Min Ji Jeon, Won Gu Kim, Seonhee Lim, Hyun-Jeung Choi, Soyoung Sim, Tae Yong Kim, Young Kee Shong, Won Bae Kim.trans.
37. B.J. Li1, X.Y. Hao1, G.H. Ren and Y. Gong. Effect of lipoic acid combined with paclitaxel on breast cancer cells.
38. *Bratislava Medical Journal* Vol.115, No.10, p.611-616, 2014.
39. Gebka A, Serkies-Minuth E, Raczynska D. Effect of the administration of alpha-lipoic acid on contrast sensitivity in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:131538.
40. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-21.
41. Tetikçok R, Özçetin M, Çeltek NY, Oktay G, Ünlü U, Şengül M. *Lipoik Asit.* 2015;5:206-9
42. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, Tritschler HJ, Mehnert H. Diyabetik polinöropatinin antioksidan tioktik asit (alfa-lipoik asit) ile tedavisi: iki yıllık çok merkezli, randomize, çift kör plasebo- kontrollü çalışma (ALADIN II). *Diyabetik Nöropatide Alfa Lipoik Asit.* *Serbest Radıç Res.* 1999; 31 (3):171-9.
43. Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Safety evaluation of alpha-lipoic acid (ALA). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 46(1):29-41.
44. Phua, L.C., New, L.S., Goh, C.W. et al. Investigation of the Drug–Drug Interaction Between  $\alpha$ -Lipoic Acid and Valproate via Mitochondrial  $\beta$ -oxidation. *Pharm Res* 25, 2639–2649 (2008).
45. Ardianto C, Wardani HA, Nurrahmi N, Rahmadi M, Khotib J. *Vet World.* 2020 May;13(5):963-966. Alpha-lipoic acid ameliorates sodium valproate-induced liver injury in mice.
46. Al-Rasheed N.M, Fadda L, Al-Rasheed N.M, Hasan I.H, Ali H.M, Mohamad R.A. Hepatoprotective role of  $\alpha$ -lipoic acid and thymoquinone in acetaminophen induced liver injury: Down-regulation of COX-2 and flt-1 expression. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2017;60(12):1–12



## Bölüm 54

### GLUTATYON

Fatma Pınar AÇAR<sup>1</sup>

#### GENEL ÖZELLİKLERİ

Antioksidanlar, vücuttaki hücelere zarar verebilecek serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri (ROS) gibi zararlı molekülleri nötralize edebilen moleküllerdir. Bu zararlı moleküller, hücre yapısını okside ederek hasar verebilir ve çeşitli hastalıkların yanı sıra yaşlanma sürecini hızlandırabilir. Antioksidanlar, bu oksidatif stresi azaltarak hücrelerin korunmasına yardımcı olur. Glutatyon, vücudun en önemli antioksidanlarından biridir. Tripeptid yapıda olup L-glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşur. Özellikle tiyol grubu içermesi nedeniyle güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir (1). Glutatyon hücrelerin oksidatif stresle başa çıkmasında, redoks dengesinin korunmasında, metabolik detoksifikasyon süreçlerinin artırılmasında ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (2).

Glutatyon, indirgenmiş formu olan glutatyon (GSH) ve oksitlenmiş formu olan glutatyon disülfid (GSSG) olmak üzere iki biçimde bulunur. GSH formu, hücre içinde ağırlıklı olarak sitozolde bulunurken, daha az oranda mitokondri, çekirdek ve endoplazmik retikulum (ER) gibi diğer

organellerde de mevcuttur. Hücresel metabolizmanın temel bir parçası olarak, reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonunda, DNA ve protein sentezinde ve hücresel sinyal iletimi süreçlerinde önemli işlevler üstlenir. GSH, hücre içi redoks dengesinin sürdürülmesinde anahtar bir faktör olup, serbest radikaller ve diğer reaktif moleküllerle etkileşerek hücrelerin oksidatif hasara karşı korunmasına yardımcı olur (3).

#### GLUTATYON SENTEZİ

Glutatyon sentezi, hücre içinde gerçekleşen ve iki ana enzim reaksiyonunu içeren bir dizi süreçtir (4). İlk adım, glutamat ve sisteinin glutamat-sistein ligaz (GCL) enzimi aracılığıyla  $\gamma$ -glutamilsistein dipeptidine dönüşümünü içerir. Bu enzim, ATP'den enerji sağlayarak bu iki amino asidin peptid bağı oluşturacak şekilde birleşmesini katalizler. GCL enzimi bu reaksiyon için bir dizi kofaktöre ihtiyaç duyar. İkinci adım, daha önce oluşan  $\gamma$ -glutamilsistein ile glisin glutatyon sentetaz (GS) enzimi tarafından glutatyon (GSH) tripeptidine dönüşümünü içerir. Bu reaksiyon da enerji gerektirir ve ATP kullanımını gerektirir (şekil-1)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, pinar-337@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0000-2749-8732

lanan hastalarda hematolojik toksisitenin daha az olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, non-hematolojik toksisite açısından farklılık görülmemiştir. Glutasyon alan hastalarda objektif remisyon oranları kontrol grubuna benzer çıkmış. Sonuçlar, cisplatin ve glutasyon kombinasyonunun solid tümör hastalarında güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. (39)

Cascinu ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışma, ileri mide kanseri hastalarında glutasyonun (GSH), cisplatin (CDDP) ile oluşan nörotoksitenin önlenmesindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışma, 50 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olup, GSH'nin CDDP ile ilişkili nöropatiyi azalttığını ve nörofizyolojik incelemelerde olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir. Ayrıca, GSH kullanımını eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltmış ve tedavi gecikmelerini önlemiştir. GSH'nin kemoterapötik ilaçların klinik etkinliğini azaltmadığı belirtilmiştir. (40)

Bu çalışmada, yüksek dozda cisplatin kullanılarak ileri evre over kanseri tedavisinde glutasyonun (GSH) kullanımını incelenmiştir. Toplam 40 hasta üzerinde yapılan çalışma, GSH'nin renal bozukluğu önlemede etkili olduğunu göstermiş ve tedavi sonucunda hastaların %62'sinde tam klinik remisyon elde edildiğini ve toplamda %86'lık bir yanıt oranı olduğunu göstermiştir. (41)

## SONUÇ

Mevcut bilimsel çalışmalar, glutasyonun kanser tedavisindeki etkinliğine dair kesin bir kanıt sunamamaktadır. Ancak, bazı araştırmalar, glutasyonun kanser tedavisi sırasındaki yan etkileri azaltma potansiyeline işaret etmektedir. Bu nedenle, bu konuda daha fazla araştırma klinik çalışma gerekmektedir. Bu bulgular, hastaların tedavi seçenekleri konusunda bilinçli kararlar vermelerine yardımcı olabilir. Ancak, kesin sonuçlar için daha fazla bilgi ve deneyime ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. H. Lv, C. Zhen, J. Liu, P. Yang, L. Hu, and P. Shang, "Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell death in cancer therapy," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2019. Hindawi Limited, 2019. doi: 10.1155/2019/3150145.
2. R. Franco, O. J. Schoneveld, A. Pappa, and M. I. Panayiotidis, "The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases," *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol. 113, no. 4–5. pp. 234–258, Oct. 2007. doi: 10.1080/13813450701661198.
3. G. Wu, Y.-Z. Fang, S. Yang, J. R. Lupton, and N. D. Turner, "Recent Advances in Nutritional Sciences Glutathione Metabolism and Its Implications for Health 1," 2004.
4. E. Hatem, N. El Banna, and M. E. Huang, "Multifaceted Roles of Glutathione and Glutathione-Based Systems in Carcinogenesis and Anticancer Drug Resistance," *Antioxid Redox Signal*, vol. 27, no. 15, pp. 1217–1234, Nov. 2017, doi: 10.1089/ARS.2017.7134.
5. M. E. Anderson, "Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation," *Chem Biol Interact*, vol. 111–112, pp. 1–14, Apr. 1998, doi: 10.1016/S0009-2797(97)00146-4.
6. S. C. Lu, "Glutathione synthesis," *Biochim Biophys Acta*, vol. 1830, no. 5, pp. 3143–3153, May 2013, doi: 10.1016/J.BBAGEN.2012.09.008.
7. D. H. Lee and D. R. Jacobs, "Hormesis and public health: can glutathione depletion and mitochondrial dysfunction due to very low-dose chronic exposure to persistent organic pollutants be mitigated?," *J Epidemiol Community Health (1978)*, vol. 69, no. 3, pp. 294–300, 2015, doi: 10.1136/JECH-2014-203861.
8. B. Halliwell, "The antioxidant paradox: less paradoxical now?," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 75, no. 3, pp. 637–644, Mar. 2013, doi: 10.1111/J.1365-2125.2012.04272.X.
9. D. W. Nebert and V. Vasiliou, "Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family," *Hum Genomics*, vol. 1, no. 6, pp. 460–464, Nov. 2004, doi: 10.1186/1479-7364-1-6-460/FIGURES/2.
10. A. L. Hollman, P. B. Tchounwou, and H. C. Huang, "The Association between Gene-Environment Interactions and Diseases Involving the Human GST Superfamily with SNP Variants," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 13, no. 4, Mar. 2016, doi: 10.3390/IJERPH13040379.
11. A. Meister and M. E. Anderson, "Glutathione," *Annu Rev Biochem*, vol. 52, pp. 711–760, 1983, doi: 10.1146/ANNUREV.BI.52.070183.003431.
12. A. L. López-López, H. J. Bonilla, M. del C. Escobar Villanueva, M. P. Brianza, G. P. Vázquez, and F. J. A. Alarcón, "Chronic unpredictable mild stress generates oxidative stress and systemic inflammation in rats," *Physiol Behav*, vol. 161, pp. 15–23, Jul. 2016, doi: 10.1016/J.PHYSBEH.2016.03.017.
13. A. M. Feoli *et al.*, "Brain glutathione content and glutamate uptake are reduced in rats exposed to pre- and postnatal protein malnutrition," *J Nutr*, vol. 136, no. 9, pp. 2357–2361, 2006, doi: 10.1093/JN/136.9.2357.

14. N. Ballatori, S. M. Krance, S. Notenboom, S. Shi, K. Tieu, and C. L. Hammond, "Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases," *Biol Chem*, vol. 390, no. 3, pp. 191–214, Mar. 2009, doi: 10.1515/BC.2009.033.
15. K. J. Habermann, L. Grünewald, S. van Wijk, and S. Fulda, "Targeting redox homeostasis in rhabdomyosarcoma cells: GSH-depleting agents enhance auranofin-induced cell death," *Cell Death & Disease* 2017 8:10, vol. 8, no. 10, pp. e3067–e3067, Oct. 2017, doi: 10.1038/cddis.2017.412.
16. J. L. Roh, E. H. Kim, H. J. Jang, J. Y. Park, and D. Shin, "Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer," *Cancer Lett*, vol. 381, no. 1, pp. 96–103, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.CANLET.2016.07.035.
17. J. Midander, P. J. Deschavanne, E. P. Malaise, and L. Revesz, "Survival curves of irradiated glutathione-deficient human fibroblasts: indication of a reduced enhancement of radiosensitivity by oxygen and misonidazole," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 8, no. 3–4, pp. 443–446, 1982, doi: 10.1016/0360-3016(82)90657-5.
18. "Expression of heavy subunit of gamma-glutamylcysteine synthetase (gamma-GCSh) in human colorectal carcinoma - PubMed." Accessed: Nov. 14, 2023. Online.. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11774239/>
19. S. Tatebe *et al.*, "Expression of heavy subunit of gamma-glutamylcysteine synthetase (gamma-GCSh) in human colorectal carcinoma," *Int J Cancer*, vol. 97, no. 1, pp. 21–27, Jan. 2002, doi: 10.1002/IJC.1574.
20. "Cellular glutathione and thiol measurements from surgically resected human lung tumor and normal lung tissue - PubMed." Accessed: Nov. 14, 2023. Online.. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1868449/>
21. "Sensitive enzymatic cycling assay for glutathione: measurements of glutathione content and its modulation by buthionine sulfoximine in vivo and in vitro in human colon cancer - PubMed." Accessed: Nov. 14, 2023. Online.. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8033140/>
22. "Assessment of P-glycoprotein, glutathione-based detoxifying enzymes and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase as potential indicators of constitutive drug resistance in human colorectal tumors - PubMed." Accessed: Nov. 14, 2023. Online.. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1672623/>
23. "Glutathione levels and variability in breast tumors and normal tissue - PubMed." Accessed: Nov. 14, 2023. Online.. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8392905/>
24. F. Joncourt *et al.*, "Patterns of drug resistance parameters in adult leukemia," *Leuk Lymphoma*, vol. 17, no. 1–2, pp. 101–109, 1995, doi: 10.3109/10428199509051709.
25. A. Meister, "Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; applications in research and therapy," *Pharmacol Ther*, vol. 51, no. 2, pp. 155–194, 1991, doi: 10.1016/0163-7258(91)90076-X.
26. A. Meister and M. E. Anderson, "Glutathione," *Annu Rev Biochem*, vol. 52, pp. 711–760, 1983, doi: 10.1146/ANNUREV.BI.52.070183.003431.
27. J. Allen and R. D. Bradley, "Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers," *J Altern Complement Med*, vol. 17, no. 9, pp. 827–833, Sep. 2011, doi: 10.1089/ACM.2010.0716.
28. A. Witschi, S. Reddy, B. Stofer, and B. H. Lauterburg, "The systemic availability of oral glutathione," *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 43, no. 6, pp. 667–669, Dec. 1992, doi: 10.1007/BF02284971.
29. E. Y. Park *et al.*, "Increase in the protein-bound form of glutathione in human blood after the oral administration of glutathione," *J Agric Food Chem*, vol. 62, no. 26, pp. 6183–6189, Jul. 2014, doi: 10.1021/JF501338Z.
30. J. P. Richie *et al.*, "Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione," *Eur J Nutr*, vol. 54, no. 2, pp. 251–263, Mar. 2015, doi: 10.1007/S00394-014-0706-Z.
31. R. Sinha *et al.*, "Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function," *Eur J Clin Nutr*, vol. 72, no. 1, pp. 105–111, Jan. 2018, doi: 10.1038/EJCN.2017.132.
32. G. Sechi *et al.*, "Reduced intravenous glutathione in the treatment of early Parkinson's disease," *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 20, no. 7, pp. 1159–1170, Oct. 1996, doi: 10.1016/S0278-5846(96)00103-0.
33. G. A. P. Hospers, E. A. Eisenhauer, and E. G. E. De Vries, "The sulfhydryl containing compounds WR-2721 and glutathione as radio- and chemoprotective agents. A review, indications for use and prospects," *Br J Cancer*, vol. 80, no. 5–6, pp. 629–638, 1999, doi: 10.1038/SJ.BJC.6690404.
34. D. S. Alberts and J. K. Noel, "Cisplatin-associated neurotoxicity: Can it be prevented?," *Anticancer Drugs*, vol. 6, no. 3, pp. 369–383, 1995, doi: 10.1097/00001813-199506000-00003.
35. M. Treskes, U. Holwerda, I. Klein, H. M. Pinedo, and W. J. F. Van Der Vijgh, "The chemical reactivity of the modulating agent WR2721 (ethiofos) and its main metabolites with the antitumor agents cisplatin and carboplatin," *Biochem Pharmacol*, vol. 42, no. 11, pp. 2125–2130, Nov. 1991, doi: 10.1016/0006-2952(91)90347-8.
36. J. F. Smyth *et al.*, "Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial," *Ann Oncol*, vol. 8, no. 6, pp. 569–573, 1997, doi: 10.1023/A:1008211226339.
37. S. Cascinu *et al.*, "Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *J Clin Oncol*, vol. 20, no. 16, pp. 3478–3483, Aug. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.07.061.
38. H. Greenlee, D. L. Hershman, and J. S. Jacobson, "Use of antioxidant supplements during breast cancer treatment: a comprehensive review," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 115, no. 3, pp. 437–452, Jun. 2009, doi: 10.1007/S10549-008-0193-0.

39. "Glutathione in the prevention of cisplatin induced toxicities. A prospectively randomized pilot trial in patients with head and neck cancer and non small cell lung cancer - PubMed." Accessed: Nov. 15, 2023. Online.. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11008323/>
40. S. Cascinu, L. Cordella, E. Del Ferro, M. Fronzoni, and G. Catalano, "Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial," *J Clin Oncol*, vol. 13, no. 1, pp. 26–32, 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.26.
41. F. Di Re, S. Bohm, S. Oriana, G. Battista Spatti, and F. Zunino, "Efficacy and safety of high-dose cisplatin and cyclophosphamide with glutathione protection in the treatment of bulky advanced epithelial ovarian cancer," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 25, no. 5, pp. 355–360, Sep. 1990, doi: 10.1007/BF00686237.



jenik potansiyelini değerlendiren bir çalışma da . Kısa süreli oral toksisite, 28 gün boyunca 100 mg/kg/gün akrep zehiri ekstresi alan grup. Subkronik toksite çalışması için, farelere 90 gün boyunca oral yolla üç doz (0.1, 10 ve 100 mg/kg) uygulanmış. Teratojenik potansiyel, gebelik sonrası 6-15. günler arasında uygulanan gebe farelerde test edilmiştir. Kısa süreli ve subkronik deneyler için tedavi edilen hayvanların vücut ağırlığında ve gıda alımında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Serum üre ve kolesterolde 90 günlük oral tedaviden sonra değişimler gözlenmiştir. Gebe farelerde maruziyet maternal toksisite oluşturmamıştır. Embriyo-fetal toksisite belirtileri gözlenmemiştir. Bu çalışma, düşük veya orta dozda Rhopalurus junceus akrep zehrine oral yolla maruz kalmanın hayvanların sağlığını etkilemediğine ve üreme fizyolojisi üzerinde düşük etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar sunmuştur(17)

Farelerde yapılan bir çalışma da hepatosellüler kanser de kullanılan bir multikinaz inhibitörü olan sorafenib ile etkileşime girmediği gösterilmiş. (16). Yglesias-Rivera ve arkadaşları tarafından yürütülen bir deneyde, servikal kanser hücre hattında mavi akrep zehri (0,5 mg/mL) ile 5-fluorourasil (0,5-500 µM), sisplatin (3,13-25 µM) veya doksorubisin (3,13-25 µM) arasında sinerjik etkiler bulunmuş(18).

Akciğer kanseri tanısı konulan ve konvansiyonel tedavileri kabul etmeyen bir hasta tedavi için mavi akrep zehrinin oral formunu kullanmaya başladıktan sonra takibinin altıncı gününde ani ölüm meydana gelmiş. Her ne kadar hastaya otopsi yapıp kesin ölüm nedeni belirlenmemiş olsa da olası etiyolojik faktörlerden birisi de aldığı mavi akrep zehrinin olabileceği belirtilmiş(19).

Mart 2011'de Kübalı Labiofam şirketi, mavi akrep zehrinden elde edilen beş düşük moleküler ağırlıklı peptitten elde edilen %33 oranında alkolü bir çözelti olan Vidatox 30-CH adlı homeopatik formüldeki ürünü tescil ettirmiştir. Gonzalez'e göre Vidatox, 10.000'den fazla kanser hastası

üzerinde test edilmiş ve "yaşam kalitesinde iyileşmeye" "tümör büyümesinde yavaşlamaya" kadar değişen "olumlu sonuçlar" elde edildiğinin iddia etmiştir(20). Hakemli dergilerde ne Escozul ne de Vidatox 30-CH için kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen hiçbir veri bulunmamaktadır. Mevcut bilgiler, alternatif tedavi sitelerinde yer alan veya sağlanan hastalarla yapılan görüşmelerden elde edilmiştir ve kanıt düzeyi çok düşüktür.

Ve maalesef başlangıçta geleneksel kanser tedavisi yerine alternatif tedavileri tercih eden kanser hastalarının kanser hastaları için ciddi sağkalım etkileri olabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(21-27). Alternatif tedavi seçeneklerinin kontrolsüz kullanımı, eşlik eden ilaçlarla beklenmedik etkileşimlere yol açabilir

## SONUÇ

Rhopalurus junceus (mavi akrep) zehrinin her ne kadar invitro ve invivo ve hayvan deneylerinin önemli bir kısmında tümör hücreleri üzerine sistotoksik etkili olduğu gözlenirse de antitümör ajan olarak kullanımına ilişkin klinik çalışmalar yayınlanmamıştır ve şu anda uluslararası tıbbi bilimsel hakemli dergilerde mevcut değildir. Hayvan deneylerinde güvenlik profilinin iyi olduğu gözlenmiştir ama literatürde her ne kadar toksinle ilişkisi tam ispat edilmemiş olsa da ölümle sonuçlanan bir vaka mevcuttur. Mevcut bilgiler ışığında kanser hastalarının tedavisinde kullanmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Eng J. et al. A population-based survey of complementary and alternative medicine use in men recently diagnosed with prostate cancer. *Integr. Cancer Ther.* **2**, 212-216 (2003).
2. Balneaves L. G., Bottorff J. L., Hislop T. G. & Herbert C. Levels of commitment: exploring complementary therapy use by women with breast cancer. *J. Altern. Complement. Med.* **12**, 459-466 (2006).
3. John G. M. et al. Complementary and alternative medicine use among US cancer survivors. *J. Cancer Surviv.* **10**, 850-64 (2016)



4. Cao J, Rivera F, Bello F. IV Simposio de Zoología. Habana- Cuba: Libro de Resúmenes; 1997. Algunos aspectos bioecológicos y farmacológicos del veneno crudo procedente de dos especies de escorpiones cubanos; p. p. 70
5. Díaz-García A, Ruiz-Fuentes JL, Yglesias-Rivera A. Enzymatic analysis of venom from Cuban scorpion *Rhopalurus junceus*. *J Venom Res.* 2015;6:11–18
6. Gomes A. et al. Anticancer potential of animal venoms and toxins. *Indian. J. Exp. Biol.* **48**, 93–103 (2010)
7. Díaz-García A. et al. In vitro anticancer effect of venom from Cuban scorpion *Rhopalurus junceus* against a panel of human cancer cell lines. *J. Venom Res.* **4**, 5–12 (2013)
8. Rodríguez-Ravelo R, Batista CV, Coronas FI, Zamudio FZ, Hernández-Orihuela L, Espinosa-López G, Ruiz-Urquiola A, Possani LD. Comparative proteomic analysis of male and female venoms from the Cuban scorpion *Rhopalurus junceus*. *Toxicon.* 2015 Dec 1;107(Pt B):327–34. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.06.026. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26169670.
9. Rodríguez-Ravelo R, Coronas FI, Zamudio FZ, González-Morales L, López GE, Urquiola AR, Possani LD. The Cuban scorpion *Rhopalurus junceus* (Scorpiones, Buthidae): component variations in venom samples collected in different geographical areas. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2013 May 20;19(1):13. doi: 10.1186/1678-9199-19-13. PMID: 23849540; PMCID: PMC3710086.
10. Ortiz E, Gurrola G, Schwartz E, Possani L. Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon.* 2015;93:125–135. , Hmed B, Serría H, Mounir Z. Scorpion peptides: potential use for new drug development. *J Toxicol.* 2013;2013:958797.33
11. Catterall W, Cestèle S, Yarov-Yarovsky V, Yu F, Konoki K, Scheuer T. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. *Toxicon.* 2007;49:124–141
12. García-Gómez BI, Coronas FI, Restano-Cassulini R, Rodríguez RR, Possani LD. Biochemical and molecular characterization of the venom from the Cuban scorpion *Rhopalurus junceus*. *Toxicon.* 2011 Jul;58(1):18–27. doi: 10.1016/j.toxicon.2011.04.011. Epub 2011 May 13. PMID: 21605585
13. Díaz-García A, Ruiz-Fuentes JL, Frión-Herrera Y, Yglesias-Rivera A, Garlobo YR, Sánchez HR, Aurrecochea JCR, López Fuentes LX. *Rhopalurus junceus* scorpion venom induces antitumor effect in vitro and in vivo against a murine mammary adenocarcinoma model. *Iran J Basic Med Sci.* 2019 Jul;22(7):759–765. doi: 10.22038/ijbms.2019.33308.7956. PMID: 32373297; PMCID: PMC7196348.
14. Díaz-García A, Ruiz-Fuentes JL, Rodríguez-Sánchez H, Fraga Castro JA. *Rhopalurus junceus* scorpion venom induces apoptosis in the triple negative human breast cancer cell line MDA-MB-231. *J Venom Res.* 2017 Apr 16;8:9–13. PMID: 29285349; PMCID: PMC5735679
15. Lozano-Trujillo LA, Garzón-Perdomo DK, Vargas ACR, de Los Reyes LM, Avila-Rodriguez MF, Gay OTG, Turner LF. Cytotoxic Effects of Blue Scorpion Venom (*Rhopalurus junceus*) in a Glioblastoma Cell Line Model. *Curr Pharm Biotechnol.* 2021;22(5):636–645. doi: 10.2174/1389201021666200717092207. PMID: 32679017.
16. Giovannini C, Baglioni M, Baron Toaldo M, Cescon M, Bolondi L, Gramantieri L. Vidatox 30 CH has tumor activating effect in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2017 Mar 21;7:44685. doi: 10.1038/srep44685. Erratum in: *Sci Rep.* 2017 Dec 22;7:46920. PMID: 28322221; PMCID: PMC5359575
17. Lagarto A, Bueno V, Pérez MR, Rodríguez CC, Guevara I, Valdés O, Bellma A, Gabilondo T, Padrón AS. Safety evaluation of the venom from scorpion *Rhopalurus junceus*: Assessment of oral short term, sub-chronic toxicity and teratogenic effect. *Toxicon.* 2020 Mar;176:59–66. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.02.002. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32057833.
18. Yglesias-Rivera, A.; Rodríguez-Sánchez, H.; Díaz-García, A. Synergistic effect of *Rhopalurus junceus* scorpion venom combined with conventional cytostatics in cervical cancer cell line HeLa. *J. Pharm. Pharmacogn. Res.* **2019**, *7*, 67–76.
19. Damadoğlu E, Irmak İ, Kalyoncu AF. Cuban Blue Scorpion Venom and Lung Carcinoma: Is it Always True What Does Not Kill Me Makes Me Stronger? *Turk Thorac J.* 2021 May;22(3):265–266. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.20202. PMID: 35110239; PMCID: PMC8975375.
20. <http://vidatoxromania.ro/en/what-is-vidatox/> (<http://www.bt.com.bn/science-technology/2010/10/29/cuba-release-new-cancer-drug>)
21. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Use of alternative medicine for cancer and its impact on survival. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1):121–124. doi: 10.1093/jnci/djx145
22. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine—the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med.* 1998;339:839–840.
23. Chang EY, Glissmeyer M, Tonnes S, et al. Outcomes of breast cancer in patients who use alternative therapies as primary treatment. *Am J Surg.* 2006; 192(4):471–473.
24. Coppes MJ, Anderson RA, Egeler RM, et al. Alternative therapies for the treatment of childhood cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(12):846–847. 25. Ernst E. Intangible risks of complementary and alternative medicine. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2365–2366.
26. Han E, Johnson N, DelaMelena T, et al. Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(4):912–916.
27. Joseph K, Vrouwe S, Kamruzzaman A, et al. Outcome analysis of breast cancer patients who declined evidence-based treatment. *World J Surg Oncol.* 2012; 10(1):1–7. Saquib J, Parker BA, Natarajan L, et al. Prognosis following the use of complementary and alternative medicine in women diagnosed with breast cancer. *Complement Ther Med.* 2012;20(5):283–290



## Bölüm 56

### SPIRULİNA

Özge YALICI<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Spirulina, iki siyanobakteri (*Arthrospira platensis* ve *Arthrospira maxima*) türünü tanımlamak için verilen ticari bir isimdir. Spirulina dünya çapında en çok yetiştirilen mikroalg türüdür (1). Siyanobakteriler, mavi-yeşil algler olarak da bilinirler. Ancak fotosentez yapabilen bir mikroorganizma filumudur. Bu sebeple, mikroalg grubuna dahil edilir. Siyanobakteriler prokaryotik canlılardır. Siyanobakteriler, atmosferik karbondioksiti organik karbona sabitlemek üzere evrimleşen ilk mikroorganizma grubudur. Bu sebeple insanlar yaşamlarını siyanobakterilerin milyonlarca yıllık fotosentetik faaliyetlerine borçludur (2).

Spirulina'nın Uluslararası Uygulamalı Mikrobiyoloji Derneği tarafından gıda kaynağı olarak tanınması 1967 yılından sonra gerçekleşmiştir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Genel Olarak Güvenli Kabul Edilen (GRAS) - GRN No. 127 olarak onaylanmıştır ve uzun süredir kullanılması sebebiyle, yeni gıdalara ilişkin 2015/2283 sayılı Yö-

netmeliğe (AB) uymaya gerek kalmadan Avrupa Birliği'nde (AB) de ticarileştirilebilir olarak kabul edilmiştir (3).

Günümüzde üretilen Spirulina biyokütlesinin çoğu, "süper gıda" olarak tanıtılan ve kurutulmuş toz, pul veya kapsül olarak satılan bir besin takviyesi olarak tüketilmektedir (4). Birçok spirulinanın toz paketlerinde önerilen günlük doz yaklaşık 3 g'dır. Fakat günlük 9 g'lık bir doz önermektedir (5). İnsanlara 12 hafta boyunca 1-8 g/gün dozunda veya Wistar sıçanlarına 21 gün boyunca 500 mg/kg vücut ağırlığı uygulandıktan sonra spirulina alginin sağlık faydaları olduğu belirlenmiştir. Bunlar kilo kaybından kan basıncının düşürülmesine, plazma trigliseritlerinin iyileştirilmesine ve antioksidan özellikleridir (6; 7; 8; 9). Ayrıca karotenoidler provitamin A aktivitesine sahip olduğundan tüketimleri gelişmiş bağışıklık sistemi, dejeneratif kronik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türlerinin gelişme riskinin azalması ile ilişkilendirildiğinden, yutulduklarında sağlık için yararları fayda sağlamaktadır (10).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, ozgeyalici1991@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-0260-7511

Akbarizare ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, *S. platensis*'in toplam fenolik ve alkaloid içeriği spektrofotometrik prosedürler ve ince tabaka kromatografisi kullanılarak belirlemiş ve HepG2 kanser hücrelerinin ve normal fibroblastların hücre canlılığı, *Spirulina platensis*'ten elde edilen 0.02-2 mg/ml alkaloidler, fenolik bileşikler, sulu ve metanol ekstraktları ile 24 saatlik tedaviden sonra MTT tahlili kullanılarak değerlendirilmişlerdir. Toplam fenolik ve toplam alkaloid bileşikler sırasıyla  $150,5 \pm 1,18$  mg gallik asit eşdeğerleri/mg ekstraktı ve  $11,4 \pm 0,05$  mg atropin eşdeğerleri/mg ekstraktıdır. Test edilen tüm ekstraktlar ve bileşikler, normal hücreler üzerinde sitotoksikite olmadan doza bağlı bir şekilde HepG2 hücrelerinin canlılığı üzerindeki inhibitör etkiyi gösterdiğini tespit etmişlerdir. En güçlü anti-kanser aktivitesi, hücre canlılığında %80 azalma ve  $0,53 \pm 0,08$  mg/ml'lik bir IC50 ile alkaloidler ( $2 \pm 0,001$  mg/ml) tarafından indüklenmiştir. Sulu ekstrakt, metanolik ekstrakt ve fenolik bileşiklerin IC50 değerleri sırasıyla  $1,7 \pm 0,14$ ,  $1,28 \pm 0,22$  ve  $0,86 \pm 0,14$  mg/ml'dir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlardan, *S. platensis*'ten ekstrakte edilen alkaloidlerin ve fenolik bileşiklerin, HCC karşı etkili yeni doğal antikanser ajanları olarak daha da gelişme potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılabilir, ancak HCC tedavisi için bunların tanıtılmasından önce daha doğrulayıcı çalışmalar ve klinik çalışmalar gereklidir (75).

Kunte ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, C-PC özünün insan matris metalloproteinazları (MMP-1, MMP-2 ve MMP-9) ve MMP'lerin doku inhibitörleri (TIMP-1 ve TIMP-2) üzerindeki etkisini incelenmişlerdir. Hepatoselüler kanser hücre hattı (HepG2) C-PC ekstrakt tedavisinden sonra farklı ekspresyon seviyelerinde MMP'lerin inhibisyonu açısından incelemiştir. C-PC ekstraktının 15 µg konsantrasyonda HepG2 hücrelerinde MMP-2'nin aktivitesini %55,13 ve MMP-9'un %57,9 oranında önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Ek olarak, tedavi, MMP-2 ve MMP-9'un mRNA ekspresyonunu

20 µg konsantrasyonda sırasıyla 1,65 kat ve 1,66 kat azalttığını göstermişlerdir. C-PC ekstraktı tedavisi ayrıca TIMP-2'nin mRNA ekspresyonunu HepG2 hücrelerinde 20 µg konsantrasyonda 1,12 kat down regüle ettiğini göstermişlerdir. Bu bulgular, *Spirulina platensis*'ten elde edilen protein ekstraktının terapötik potansiyeli için daha yeni içgörülerini ortaya koymaktadır fakat MMP sınıfları arasındaki C-PC ekstraktının seçiciliğini araştırmak için daha da genişletilmesi gerekmektedir (76).

## SONUÇ

*Spirulina*'nın Uluslararası Uygulamalı Mikrobiyoloji Derneği tarafından gıda kaynağı olarak tanınması 1967 yılından sonra gerçekleşmiştir. Tıbbi onkoloji alanında *Spirulina* faydalı olabileceği gösteren fare çalışmaları mevcuttur. Belirgin yan etkileri saptanmamıştır. Ancak etkilerinin daha iyi aydınlatılabilmesi için geniş kapsamlı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Operational and economic aspects of *Spirulina*-based biorefinery. . Costa JAV, Freitas BCB, Rosa GM, Moraes L, Morais MG, Mitchell BG. 2019 Nov; 31422868., 292:121946. , Bioresour Technol. .
2. In M. E. Gershwin, & A. Belay (Eds.). *Spirulina in human nutrition and health*. [kitap yaz.] A. Belay. *Spirulina (Athrospira) production and quality assurance*. (2008) (pp. 1–26). Boca Raton, US: CRC Press.
3. EU (2015). Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods, amending Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No 258/97. of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No 1852/2001. Official Journal of the European Union, L327, 1–22.
4. Effect of microalgal biomass incorporation into foods: Nutritional and sensorial attributes of the end products. Lafarga, T. (2019a) 41, 101566, Algal Research, .
5. High variability in nutritional value and safety of commercially available *Chlorella* and *Spirulina* biomass indicates the need for smart production strategies. . Muys, M., ve diğerleri. 2019, 275, 247–57, Bioresour. Technol.
6. The effects of *Spirulina Platensis* on anthropometric indices, appetite, lipid profile and serum vascular en-

- dothelial growth factor (VEGF) in obese individuals: A randomized double blinded placebo controlled trial. . **Zeinalian, R., ve diğerleri.** 2017, 17, 4–11, BMC Complementary Altern. Med. .
7. Spirulina ameliorates methotrexate hepatotoxicity via antioxidant, immune stimulation, and proinflammatory cytokines and apoptotic proteins modulation. . **Khafaga, A. F. ve El-Sayed, Y. S.** 2018, 196, 9–17, Life Sci. .
  8. Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: A doubleblind, placebo-controlled, randomized trial. . **Miczke, A., ve diğerleri.** 2016, 20, 150–156, Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci. .
  9. A randomized study to establish the effects of spirulina in type 2 diabetes mellitus patients. . **Lee, E. H., ve diğerleri.** 2008, 2, 295, Nutr. Res. Pract. .
  10. A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health. . **Rodriguez-Concepcion, M., Avalos, J., Bonet, M. L., Boronat, A., Gomez-Gomez, L., Hornero-Mendez, D., ... Zhu, C.** (2018). 70, 62–93, Progress in Lipid Research, .
  11. Comparison of the biochemical composition of different *Arthrospira platensis* strains from Algeria, Chad and the USA. **Aouir, A., ve diğerleri.** 2017, 11, 913–23, J. Food Meas Charact. .
  12. Spirulina, the edible microorganism. **O., Ciferri.** 1983; 47(4): 551-78, Microbiol Rev; .
  13. Amino acid composition of some mexican foods. . **Morales de León J, Bourges H, Camacho ME.** 2005; 55(2): 172-86, Arch Latinoam Nutr. .
  14. Nutritional and therapeutic potential of Spirulina. **Khan Z, Bhadouria P, Bisen PS.** 2005; 6: 373-9, Curr Pharm Biotech. .
  15. Comparative effects of exogenous fatty acid supplementations on the lipids from the cyanobacterium *Spirulina platensis*. **Pham Quoc K, Dubacq JP, Demandre C, et al.** 1994; 32(4): 501-9, Plan Physiol Biochem .
  16. Uso tradicional y actual de *Spirulina* sp. **Ramírez-Moreno L, Olvera-Sánchez R.** 2006; 657-63, 31(9);, INCI .
  17. Spirulina in health care management. **Kulshreshtha A, Zacharia A, Jarouliya U, et al.** 2008; 9: 400-5, Curr Pharm Biotech .
  18. Evaluation of chemoprevention of oral cancer with *Spirulina fusiformis*. **Sankaranarayanan R, Nair PP, Varhese C, et al.** 1995; 24(2): 197-202, Nutr Cancer. .
  19. Tumor necrosis factor in experimental cancer regression with alpha-tocopherol, beta-carotene, cathaxanthin and algae extract. **Shklar G, Swartz J.** 1988; 24(5): 839-50. , Eur Cancer Clin Oncol .
  20. Regression of experimental hamster cancer by beta carotene and algae extracts. . **Schwartz J, Shklar G. R.** 1987; 45(6): 510-5, J Oral Maxillofac Surg .
  21. Vitamin B12 sources and bioavailability. . **F., Watana-be.** 1266-74, 232 2007, , Exp Biol Med. .
  22. Utilization of beta-carotene from *Spirulina platensis* by rats. **Kapoor R, Mehta U.** 1993; 43(1): 1-7. , Plants Foods Hum Nutr .
  23. Studies on the bioavailability of provitamin A carotenoide, beta-carotene, using human exfoliated colonic epithelial cells. **Gireesh T, Nair PP, Sudhakaran PR.** 2004; 92(2): 241-5, Br J Nutr .
  24. Spirulina as a source of vitamin A. . **Annapurna VV, Deosthale TG, Bamji MS.** 1991; 41(2): 125-34, Plants Food Hum Nutr .
  25. Effects of graded dietary levels of *Spirulina maxima* on vitamins A and E in male rats. x. **Mitchell GV, Grundel E, Jenkins M, et al.** 1990; 120(10): 1235, J Nutr .
  26. Nutritional characterization of traditional and improved dihe,alimentary blue- green algae from the lake Chad region in Africa. LWT -. **Carcea, M., ve diğerleri.** 2015, 62, 753–63, Food Sci. Technol. .
  27. Effects of vegetarian diets on aging and longevity. . **P., Walter.** 1997; 55(1): S61-8, Nutr Rev. .
  28. **World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations.** Geneva: World Health Organization ve 2007. .
  29. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. **Craig WJ, Mangels AR, J.** 2009; 109(7): 1266-82, Am Diet Assoc. .
  30. Chemoprotective effect of *Spirulina* (*Arthrospira*) against cyclophosphamide-induced mutagenicity in mice. . **Chamorro-Cevallos G, Garduño-Siciliano L, Barron BL, et al.** 2008; 567-74, 46(2), Food Chem Toxicol .
  31. Soluble extract from *Moringa oleifera* leaves with a new anticancer activity. . **IL., Jung.** 2014; 9(4):e95492, PLoS ONE. .
  32. Alteration of mitochondrial membrane potential by *Spirulina platensis* C-phycoyanin induces apoptosis in the doxorubicinresistant human hepatocellular-carcinoma cell line HepG2. **Roy KR, Arunasree KM, Reddy NP, Dheeraj B, Reddy GV, Reddanna P.** 2007;47(Pt 3):159–67, Biotechnol Appl Biochem. .
  33. Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycoyanin from blue–green algae. . **Romay C, Armesto J, Ramirez D, Gonzalez R, Ledon N, Garcia I.** 1998; 47(1):36–41, Inflamm Res. .
  34. Apoptotic mechanism of MCF-7 breast cells in vivo and in vitro induced by photodynamic therapy with C-phycoyanin. . **Li B, Chu X, Gao M, Li W.** 2010; 42(1):80–9, Acta Biochim Biophys Sin. .
  35. The synergistic antitumor effects of all-trans retinoic acid and C-phycoyanin on the lung cancer A549 cells in vitro and in vivo. . **Li B, Gao MH, Chu XM, Teng L, Lv CY, Yang P, Yin QF.** 2015; 749:107–14, Eur J Pharmacol. .
  36. Available online: <https://www.who.int/news/item/03-02-2023-who-launches-new-roadmap-on-breast-cancer>. **Organisation(WHO), World Health.** .
  37. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. . **Russnes, H.G., ve diğerleri.** 2017, 187, 2152–2162, Am. J. Pathol. .
  38. Advances in Novel Drug Delivery Strategies for Breast Cancer Therapy. **Artif. Cells Blood Substit. . Dhankhar, R., ve diğerleri.** 2010, 38, 230–249, Biotechnol. .

39. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. (EBCTCG), **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, ve diğerleri.** 2012, 379, 432–444), *Lancet* .
40. Advances in Novel Drug Delivery Strategies for Breast Cancer Therapy. *Artif. Cells Blood Substit. . Dhankhar, R., ve diğerleri.* 2010, 38, 230–249, *Biotechnol.* .
41. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. **Haber, D.** 2002, 346, 1660–1662, *N. Engl. J. Med.* .
42. Heterogeneity of the Effect of Family History on Breast Cancer Risk. **Byrne, C., ve diğerleri.** 1991, 2, 276–284, *Epidemiology* .
43. —. **Byrne, C., ve diğerleri.** 1991, 2, 276–284, *Epidemiology* .
44. Through a glass darkly: advances in understanding breast cancer biology, 2000–2010. **LA., Carey.** 2010 Jun;10(3):188-95.
45. Asian ethnicity and breast cancer subtypes: a study from the California Cancer Registry. **Telli ML, Chang ET, Kurian AW, Keegan TH, McClure LA, Lichtensztajn D, Ford JM, Gomez SL.** 2011;127(2):471–8, *Breast Cancer Res Treat.* .
46. Triple-negative breast cancer. **Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS.** 2010;363(20):1938–48, *N Engl J Med.*
47. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. **Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ.** 2013; 513(1):1–13, *Gene.*
48. Downregulation of protein kinase CK2 induces autophagic cell death through modulation of the mTOR and MAPK signaling pathways in human glioblastoma cells. **Olsen BB, Svenstrup TH, Guerra B.** 2012; 41(6):1967–76, *Int J Oncol.* .
49. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. **Fang JY, Richardson BC.** 2005; 6(5):322–7, *Lancet Oncol.* .
50. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. **Khavari TA, Rinn J.** 2007;6(23):2928–31., *Cell Cycle.* .
51. JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis. **Lei K, Davis RJ.** 2003; 100(5):2432–7, *Proc Natl Acad Sci USA.* .
52. C-Phycocyanin exerts anti-cancer effects via the MAPK signaling pathway in MDA-MB-231 cells. **Jiang L, Wang Y, Liu G, Liu H, Zhu F, Ji H, Li B.** 2018 Jan 25; 29416441, 18:12. , *Cancer Cell Int.* .
53. Evaluating Anticancer and Immunomodulatory Effects of Spirulina (*Arthrospira*) platensis and Gamma-Tocotrienol Supplementation in a Syngeneic Mouse Model of Breast Cancer. **Subramaiam H, Chu WL, Radhakrishnan AK, Chakravarthi S, Selvaduray KR, Kok YY.** 2021 Jul 6;13(7):2320, *Nutrients.* .
54. A review on green synthesis of zinc oxide nanoparticles – An eco-friendly approach. **Agarwal, H., Venkat Kumar, S., & Rajeshkumar, S.** 2017;3(4), 406–413, *Resource-Efficient Technologies.* .
55. Synergistic effect of newly introduced root canal medicaments; Ozonated olive oil and chitosan nanoparticles, against persistent endodontic pathogens. **Elshinawy, M. I., Al-Madboly, L. A., Ghoneim, W. M., & El-Deeb, N. M.** 2018;9,1371, *Frontiers in Microbiology.*
56. *Arthrospira* platensis-Mediated Green Biosynthesis of Silver Nano-particles as Breast Cancer Controlling Agent: In Vitro and In Vivo Safety Approaches. **El-Deeb NM, Abo-Eleneen MA, Awad OA, Abo-Shady AM.** 2022 May;194(5):2183-2203. , *Appl Biochem Biotechnol.* .
57. Biogenically synthesized polysaccharides-capped silver nanoparticles: Immunomodulatory and antibacterial potentialities against resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **El-Deeb, N. M., Abo-Eleneen, M. A., Al-Madboly, L. A., Sharaf, M. M., Othman, S. S., Ibrahim, O. M., & Mubarak, M. S.** 2020; 8, 643, *Front Bioeng Biotechnol.*
58. Toxicity and bioremediation of heavy metals contaminated ecosystem from tannery wastewater: A review. **Igiri, B. E., Okoduwa, S. I. R., Idoko, G. O., Akabuogu, E. P., Adeyi, A. O., & Ejiogu, I. K.** *J Toxicol*, 2018, 2568038.
59. Genomic structure of an economically important cyanobacterium, *Arthrospira* (*Spirulina*) platensis NIES-39. **Fujisawa T, Narikawa R, Okamoto S, Ehira S, Yoshimura H, Suzuki I, Masuda T, Mochimaru M, Takaichi S, Awai K, Sekine M, Horikawa H, Yashiro I, Omata S, Takarada H, Katano Y, Kosugi H, Tanikawa S, Ohmori K, Sato N, Ikeuchi M, Fujita N, Ohmori M.** 2010 Apr;17(2):85-103., *DNA Research.*
60. **Ibrahim, O. M., El-Deeb, N. M., Abbas, H., Elmasry, S. M., & El-Aassar, M. R. (2020).** Alginate based tamoxifen/metal dual core-folate decorated shell: Nanocomposite targeted therapy for breast cancer via ROS-driven NF-κB pathway modulation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 146,119-131.
61. Differential cytotoxic and radiosensitizing effects of silver nanoparticles on triple-negative breast cancer and non-triple-negative breast cells. **Swanner, J., Mims, J., Carroll, D. L., Akman, S. A., Furdui, C. M., Torti, S. V., & Singh, R. N.** 2015;10, 3937–3953, *International Journal of Nanomedicine.*
62. Cytotoxic effect and apoptosis induction by silver nanoparticles in HeLa cells. **Miura, N., & Shinohara, Y.** 2009;390(3), 733–737, *Biochemical and Biophysical Research Communications.*
63. In vitro toxicity of silver nanoparticles at noncytotoxic doses to HepG2 human hepatoma cells. **Kawata, K., Osawa, M., & Okabe, S.** 2009;43(15), 6046–6051, *Environmental Science and Technology.*
64. Toxicity of silver nanoparticles - Nanoparticle or silver ion? **Beer, C., Foldbjerg, R., Hayashi, Y., Sutherland, D. S., & Autrup, H.** 2012 Feb 5;208(3):286-92., *Toxicol Lett.* .
65. Anticancer effect of the water extracts of a commercial *Spirulina* (*Arthrospira platensis*) product on the human lung cancer A549 cell line. **A. Czerwonka, K.**

- Kaławaj, A. Sławińska-Brych, M.K.Lemieszek, M. Bartnik, K.K. Wojtanowski, B. Zdzisińska, W.Rzeski.** 106 (2018), pp. 292-302, Biomed. Pharmacother.
66. **Bansal** Risk factors of lung cancer in nonsmoker Curr. . **N. Akhtar, J.G.** 41 (5) (2017), pp. 328-339, Probl. Canc.
67. **Malekinejad** Antioxidant effects of Spirulina platensis(Arthrospira platensis) on cyclophosphamide-induced testicular injury in rats Vet. . **M. Afkhami-Ardakani, S. Hasanzadeh, R. Shahrooz, N.Delirez, H.** 9 (1) (2018), pp. 35-41, Res. Forum.
68. **Binobead** Anti-inflammatory, antioxidant and antihepatotoxic effects of Spirulina platensisagainst d-galactosamine induced hepatotoxicity in rats Saudi . **W.H. Al-Qahtani, M.A.** 26 (4) (2019), pp. 647-652, J. Biol. Sci.
69. **Study the antioxidant effects of blue-green algae Spirulina extract on ROS and MDA production in human lung cancer cells. . Tajvidi E, Nahavandizadeh N, Pournaderi M, Pourrashid AZ, Bossaghzadeh F, Khoshnood Z.** 2021 Sep 21; 28:101139, Biochem Biophys Rep. .
70. **The In Vitro Anti-Tumor Activity of Phycocyanin against Non-Small Cell Lung Cancer Cells. . Hao S, Yan Y, Li S, Zhao L, Zhang C, Liu L, Wang C.** 2018 May 23; 16(6):178, Mar Drugs. .
71. **Selenium enhances photodynamic therapy of C-phyco-cyanin against lung cancer via dual regulation of cytotoxicity and antioxidant activity. . Shen J, Xia H, Zhou X, Zhang L, Gao Q, He K, Liu D, Huang B.** 2023 Nov 22;55(12):1925-1937, Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).
72. **Hepatocellular carcinoma: from diagnosis to treatment. Waghray A, Murali AR, Menon KN.** 2015;7:1020-1029, World J Hepatol .
73. **Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. . Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ.** 2008;195:508-520, Am J Surg .
74. **Review of hepatocellular carcinoma: epidemiology,etiology, and carcinogenesis. . Ghouri YA, Mian I, Rowe JH.** 2017;16:1-33, J Carcinogenesis .
75. **In vitro assessment of the cytotoxic effects of secondary metabolites from Spirulina platensis on hepatocellular carcinoma. Akbarizare M, Ofoghi H, Hadizadeh M, et al.** 10, Article number: 11 (2020), Egypt Liver J.
76. **The Inhibitory Effect of C-phyco-cyanin Containing Protein Extract (C-PC Extract) on Human Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in Hepatocellular Cancer Cell Line (HepG2). Kunte M, Desai K.** 2017 Jun;36(3):186-195., Protein J.



## Bölüm 57

### CHLORELLA

Şermin DİNÇ SONUŞEN<sup>1</sup>

#### GENEL BİLGİLER

Chlorella genellikle tatlı sularda tespit edilen tek hücreli, 2-10 mikrometre çapında, küresel formda, ökaryotik, yeşil algdir. Chlorella adı, yeşil anlamına gelen Yunanca kloros kelimesinden ve mikroskobik boyutuna atıfta bulunan Latince ella sonekinden gelir. Farklı alt tipleri tanımlanmıştır (1). Oldukça kalın ve stabil bir hücre duvarına sahiptir (2). İçeriğinden faydalanılabilmesi için hücre duvarının kırılması gerekmektedir. İçeriğinin kimyasal bileşimine zarar vermeden hücre duvarını kırma işleminin maliyeti yüksektir.

Türüne ve yetiştirme koşullarına göre içeriği değişebilmekle birlikte kuru ağırlığının yarısından fazlasını proteinler oluşturur. Esansiyel ve nonesansiyel aminoasitleri barındırır, dünya sağlık örgütünün insan beslenmesi için önerdiği aminoasit profilini fazlasıyla karşılar (3). Bitkilerden çok daha yüksek düzeyde klorofil içermekte olup üstün fotosentez yeteneğine sahiptir ve klorofil dışında lutein, zeaksantin, beta karoten ve astaksantin gibi birçok karotenoid pigmentinin iyi bir kaynağıdır (4). Diyet lifleri ve değişen oranlarda B1, B2, B3, B5, B6, B12, biotin, folik asit, C, E, A

vitaminleri, makro ve mikroelementler içermektedir (5).

Ana üreticiler Japonya, Almanya ve Tayvandır (6). Yüksek protein, düşük yağ içeriği, karotenoidler, vitaminler ve minerallerden zengin oluşu ile sağlıklı beslenme pazarında kendine yer edinmiştir. D ve B12 vitamini içeriği nedeniyle vejetaryen ve vegan beslenenler tarafından özellikle tercih edilmektedir (7). UV koruması, antioksidan özellikleri, cilt bariyeri oluşturması nedeniyle kozmetik ürünlerde kullanılmaktadır, su ürünleri üretimi ve akvaryumculukta kullanılmakta, tarımda ve hayvancılıkta kullanılması konusunda çalışmalar devam etmektedir (8). Sürdürülebilir ve çevre dostu bir enerji kaynağıdır (9). Antiinflamatuar ve immunmodulatör etkilidir (10,11). Antiviral ve antibakteriyal etkisi vardır (12,13). Hayvan deneylerinde strese bağlı miyelosüpresyonu önlediği, lenfosit sayısını arttırma gibi immunostimulan aktiviteleri gösterilmiştir (14,15). Kolesterol seviyesini düzenler, ateroskleroz riskini azaltır (16). Antihipertansif ve antidiyabetik etkisi gösterilmiştir (17,18.). Makula dejenerasyonundan korur (19). Fibromiyalji, ülseratif kolit

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, dincsermin@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-0624-1462

la sorokiniana ekstratının insan akciğer kanseri hücrelerinde (A549 ve CL1-5) doz bağımlı olarak mitokondriyal aracılı apoptozu indüklediği gösterildi. (44). Bir başka çalışmada Chlorella sp etanolik ekstratının, AKT/mTOR yolunun inhibisyonu yoluyla antikanser etki yaptığını gösterdi (41). Akış sitometri sonuçları PC-3 hücrelerinin G0/G1 fazında biriktiğini ve apoptoza uğradığını ortaya çıkardı (33).

Chlorella'nın fotosentez yeteneği kanser tedavilerinin etkinliğinin artırılması için kullanılabilir. Hipoksi, kanser radyoterapisinde en önemli kısıtlamalardan biridir. Bir çalışmada biyomineralizasyon yoluyla hücre yüzeyi yeniden tasarlanan Chlorella vulgaris tedavisi ile hipoksik tümörlerde radyoterapi direnci kırıldı (45). Bir başka çalışmada altın nanorodlar ve Chlorella içeren hidrojelin tümör yakınına enjeksiyonu -fotosentez ile oksijenizasyonun artması, ısı ile vazodilatasyon gelişmesi- ile kemoterapinin etkisinin artmasını sağladı (46).

Malign gliomlu ve meme kanserli hastalarda yapılan iki farklı çalışmada Chlorella takviyesinin yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri gösterildi (47,48). Her iki çalışma da sınırlı hasta sayısı ile yapılmış olup, mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır.

## SONUÇ

İn-vitro hücre çalışmalarında ve hayvan deneylerinde Chlorella türlerine ait ekstratların ve içeriğindeki bileşenlerin farklı kanser türlerine karşı antitümöral etkileri gösterilmiştir. Ancak bu veriler henüz geniş kontrollü insan çalışmalarıyla desteklenmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Krienitz L, Hegewald EH, Hepperle D. Phylogenetic relationship of Chlorella and Parachlorella gen. nov. (Chloropyta, Trebouxiophyceae). *Phycologia*. 2004;43(5): 529-542. doi:10.2216/i0031-8884-43-5-529.1
2. Loos E, Meindl D. Composition of the cell wall of Chlorella fusca. *Planta*. 1982;156: 270-273.

3. Becker EW. Micro-algae as a source of protein. *Biotechnology Advances*. 2007;25(2): 207-210. doi:10.1016/j.biotechadv.2006.11.002
4. Cha KH, Koo SY, Lee DU. Antiproliferative effects of carotenoids extracted from Chlorella ellipsoidea and Chlorella vulgaris on human colon cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56(22): 10521-10526. doi:10.1021/jf802111x
5. Safi C, Zebib B, Merah O. Morphology, composition, production, processing and applications of Chlorella vulgaris: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2014;35: 265-278. doi:10.1016/j.rser.2014.04.007
6. Brennan L, Owende P. Biofuels from microalgae – a review of technologies for production, processing, and extractions of biofuels and co-products. *Renew Sustain Energy Rev*. 2010;14: 557-77. doi:10.1016/j.rser.2009.10.009
7. Rzymiski P, Jaśkiewicz M. Microalgal food supplements from the perspective of Polish consumers: patterns of use, adverse events, and beneficial effects. *Journal of applied phycology*. 2017;29: 1841-1850. doi:10.1007/s10811-017-1079-5
8. Abreu AP, Martins R, Nunes J. Emerging Applications of Chlorella sp. and Spirulina (Arthrospira) sp. *Bio-engineering*. 2023;10(8), 955. doi:10.3390/bioengineering10080955
9. Tran NH, Bartlett JR, Kannangara GSK. Catalytic upgrading of biorefinery oil from micro-algae. *Fuel*. 2010;89(2): 265-274. doi:10.1016/j.fuel.2009.08.015
10. Guzmán S, Gato A, Lamela M. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of polysaccharide from Chlorella stigmatophora and Phaeodactylum tricornutum. *Phytotherapy Research*. 2003;17(6): 665-670. doi:10.1002/ptr.1227
11. Justo GZ, Silva MR, Queiroz MLS. Effects of the green algae Chlorella vulgaris on the response of the host hematopoietic system to intraperitoneal ehrlich ascites tumor transplantation in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2021;23(1): 119-132. doi: 10.1081/IPH-100102573
12. Azocar J, Diaz A. Efficacy and safety of Chlorella supplementation in adults with chronic hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(7): 1085-1090. doi:10.3748/wjg.v19.i7.1085
13. Sedighi M, Jalili H, Ranaei SSO. Potential health effects of enzymatic protein hydrolysates from Chlorella vulgaris. *Applied Food Biotechnology*. 2016;3(3): 160-169. doi:10.22037/afb.v3i3.11306
14. Queiroz JS, Barbosa CMV, Rocha MC. Chlorella vulgaris treatment ameliorates the suppressive effects of single and repeated stressors on hematopoiesis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;29: 39-50. doi:10.1016/j.bbi.2012.12.001
15. Morris HJ, Carrillo O, Almarales A. Immunostimulant activity of an enzymatic protein hydrolysate from green microalga Chlorella vulgaris on undernourished mice. *Enzyme and Microbial Technology*. 2007;40(3): 456-460.
16. Sano T, Kumamoto Y, Kamiya N. Effect of lipophilic



- extract of *Chlorella vulgaris* on alimentary hyperlipidemia in cholesterol-fed rats. *Artery*. 1988;15(4): 217-224.
17. Y Yamori. Experimental evidence for dietary prevention of cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989;16(4): 303-7. doi:10.1111/j.1440-1681.1989.tb01562.x.
  18. C Jong-Yuh, S Mei-Fen. Potential hypoglycemic effects of *Chlorella* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Life Sciences*. 2005;77(9): 980-990. doi:10.1016/j.lfs.2004.12.036
  19. Kim KA, Cha KH, Choi SJ. The Extract of *Chlorella vulgaris* Protects Transformed Retinal Ganglion Cells from Oxidative Stress-induced Cells Death. *Journal of Food Biochemistry*. 2014;38(2): 129-139. doi: 10.1111/jfbc.12030
  20. Merchant RE, Andre CA. A review of recent clinical trials of the nutritional supplement *Chlorella pyrenoidosa* in the treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerative colitis. *Altern Ther Health Med*. 2001;7(3): 79-91.
  21. Li L, Li W, Kim Y. *Chlorella vulgaris* extract ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013;65(1-2): 73-80. doi:10.1016/j.etp.2011.06.003
  22. Miranda MS, Sato S, Mancini-Filho J. Antioxidant activity of the microalga *Chlorella vulgaris* cultured on special conditions. *Bollettino Chimico Farmaceutico*. 2001;140(3):165-168. PMID: 11486607
  23. LactMed® Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. 25.12.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501822/> adresinden ulaşılmıştır.
  24. Sasaki T, Sato Y, Kumagai T. Effect of health foods on cytochrome P450-mediated drug metabolism. 2017;3:14. doi:10.1186/s40780-017-0083-x
  25. Medscape® 25.12.2023 tarihinde <https://reference.medscape.com/drug/china-chlorella-green-algae-chlorella-344567> adresinden ulaşılmıştır.
  26. Nomoto K, Yokokura T, Satoh H. Antitumor activity of chlorella extract, PCM-4, by oral administration. Gan to Kagaku ryoho. *Cancer & Chemotherapy*. 1983;10(3): 781-785. PMID: 6881997
  27. Tanaka K, Konishi F, Himeno K. Augmentation of anti-tumor resistance by a strain of unicellular green algae, *Chlorella vulgaris*. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 1984;17: 90-94.
  28. Yusof YAM, Saad SM, Makpol S. Hot water extract of *Chlorella vulgaris* induced DNA damage and apoptosis. *Clinics*. 2010; 65(12): 1371-1377. Doi: 10.1590/S1807-59322010001200023
  29. Kubatka P, Kapinová A, Kružliak P. Antineoplastic effects of *Chlorella pyrenoidosa* in the breast cancer model. *Nutrition*. 2015;31(4): 560-569. doi:10.1016/j.nut.2014.08.010
  30. Arifin KT, Sulaiman S, Saad S. Elevation of tumour markers TGF- $\beta$ , M2-PK, OV-6 and AFP in hepatocellular carcinoma (HCC)-induced rats and their suppression by microalgae *Chlorella vulgaris*. *BMC Cancer*. 2017;879. doi:10.1186/s12885-017-3883-3
  31. Cha KH, Koo SY, Lee DU. Antiproliferative Effects of Carotenoids Extracted from *Chlorella ellipsoidea* and *Chlorella vulgaris* on Human Colon Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008;56(22): 10521-10526. doi:10.1021/jf802111x
  32. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(10): 823-833.
  33. Renju GL, Kurup GM, Bandugula VR. Effect of lycopene isolated from *Chlorella marina* on proliferation and apoptosis in human prostate cancer cell line PC-3. *Tumor Biology*. 2014;35: 10747-10758. doi:10.1007/s13277-014-2339-5
  34. Marqus S, Pirogova E, Piva TJ. Evaluation of the use of therapeutic peptides for cancer treatment. *Journal of Biomedical Science*. 2017;24(21). doi:10.1186/s12929-017-0328-x
  35. Boohaker RJ, Lee MW, Vishnubhotla P. The use of therapeutic peptides to target and to kill cancer cells. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(22): 3794-3804.
  36. Wang X, Zhang X. Separation, antitumor activities, and encapsulation of polypeptide from *Chlorella pyrenoidosa*. *Biotechnology Progress*. 2013; 29(3): 681-687. doi:10.1002/btpr.1725
  37. Sheih IC, Fang TJ, Wu TK. Anticancer and Antioxidant Activities of the Peptide Fraction from Algae Protein Waste. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010;58(2): 1202-1207. doi:10.1021/jf903089m
  38. Vilakazi H, Olasehinde TA, Olaniran AO. Chemical Characterization, Antiproliferative and Antioxidant Activities of Polyunsaturated Fatty Acid-Rich Extracts from *Chlorella* sp. S14. *Molecules*. 2021;26(14): 4109. doi:10.3390/molecules26144109
  39. Sheng J, Yu F, Xin Z. Preparation, identification and their antitumor activities in vitro of polysaccharides from *Chlorella pyrenoidosa*. *Food Chemistry*. 2007;105(2): 533-539. doi:10.1016/j.foodchem.2007.04.018
  40. Zhang j, Liu L, Chen F. Production and characterization of exopolysaccharides from *Chlorella zofingiensis* and *Chlorella vulgaris* with anti-colorectal cancer activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;134: 976-983. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.05.117
  41. Sawasdee N, Jantakee K, Wathikhinnakon M. Microalga *Chlorella* sp. extract induced apoptotic cell death of cholangiocarcinoma via AKT/mTOR signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;160: 114306. doi:10.1016/j.biopha.2023.114306
  42. Ishiguro S, Robben N, Tamura M. Cell Wall Membrane Fraction of *Chlorella sorokiniana* Enhances Host Antitumor Immunity and Inhibits Colon Carcinoma Growth in Mice. *Integrative Cancer Therapies*. 2020;19. doi:10.1177/1534735419900555
  43. Hussein HA, Kassim MNI, Maulidiani M. Cytotoxicity and 1H NMR metabolomics analyses of microalgal extracts for synergistic application with Tamoxifen on breast cancer cells with reduced toxicity against Vero cells. *Heliyon*. 2022;8(3).

44. Lin PY, Tsai CT, Chuang WL. Chlorella sorokiniana induces mitochondrial-mediated apoptosis in human non-small cell lung cancer cells and inhibits xenograft tumor growth in vivo. *BMC complementary and alternative medicine*. 2017;17(88). doi:10.1186/s12906-017-1611-9
45. Zhong D, Li W, Hua S. Calcium phosphate engineered photosynthetic microalgae to combat hypoxic-tumor by in-situ modulating hypoxia and cascade radio-phototherapy. *Theranostics*. 2021;11(8): 3580–3594. doi:10.7150/thno.55441
46. Lee C, Lim K, Kim SS. Chlorella-gold nanorods hydrogels generating photosynthesis-derived oxygen and mild heat for the treatment of hypoxic breast cancer. *Journal of Controlled Release*. 2019; 294:77-90. doi:10.1016/j.jconrel.2018.12.011
47. Merchant RE, Rice CD, Young HF. Dietary Chlorella pyrenoidosa for patients with malignant glioma: Effects on immunocompetence, quality of life, and survival. *Phytotherapy Research*. 1990;4(6): 220-231. doi:10.1002/ptr.2650040605
48. Noguchi N, Maruyama I, Yamada A. The Influence of Chlorella and Its Hot Water Extract Supplementation on Quality of Life in Patients with Breast Cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014. doi:10.1155/2014/704619



## Bölüm 58

### C VİTAMİNİ (ASKORBİK ASİT)

Murat GÜNALTILI<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

C vitamini (Askorbik asit) metabolik fonksiyonların devamında oldukça önemli görevleri olan, suda çözünen bir vitamindir. C vitamininin L-askorbik asit halinde indirgenmiş ve L-dehidroaskorbik asit halinde ise yükseltgenmiş iki biyolojik formu bulunmaktadır. C vitamini birçok hayvan tarafından glikozdan sentezlenmektedir. Ancak insanlarda C vitamini sentezinin son basamağını katalize eden enzim olan L-gulono  $\gamma$ -lakton oksidazı kodlayan gendeki mutasyonlar nedeniyle bu sentez yapılamaz ve insanlar C vitaminini besinlerle dışarıdan almak zorundadır. C vitamininin esas kaynağı meyve ve sebzelerdir. Bu açıdan zengin olan besinlere turunçgiller, domates, kırmızı ve yeşil biber, lahana, brokoli, kavun, kivi ve karpuz örnek olarak verilebilir. C vitamini vücutta depolanmaz ve fazlası idrar ile atılmaktadır. Bu nedenle de yağda çözünen vitaminlere kıyasla toksisitesi nadirdir. Yaşanılan coğrafi bölge ve beslenme alışkanlıklarına göre değişebilmekle birlikte önerilen günlük ortalama C vitamini alımı 75-90 mg aralığındadır. Bu miktar ile 30-90  $\mu$ M'lik optimal plazma konsantrasyonu sağlanabilir (1,2).

C vitamini fizyolojik açıdan zararlı oksidan maddeler ile kimyasal reaksiyona girerek, elektron vericisi olarak görev yapıp onları nötralize eden önemli bir antioksidandır. Ayrıca karbonhidrat, yağ ve proteinlerin metabolizmasında ve demirin geri emiliminde önemli rol oynamaktadır. Kollajen, karnitin, aminoasit ve katekolamin sentezinde görevli çok sayıda enzimin kofaktörü olarak da görev yapmaktadır (3,4). Yapılan çalışmalarda transkripsiyon faktörleri ve epigenetiklerin düzenlenmesi ile ilgili enzimler üzerinden gen transkripsiyonunun kontrolü üzerinde de etkileri olduğu gösterilmiştir (5). C vitamininin büyüme gelişme, kemik gelişimi ve bağışıklık sistemi üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. C vitamini eksikliğinin enfeksiyon hastalıkları, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, cilt ve kemik hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalık ile ilişkisi iyi tanımlanmıştır (6-8).

#### C VİTAMİNİ VE KANSER

C vitamini ile kanser arasındaki ilişki halen net olarak tanımlanamamıştır. Ön planda C vitamini

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, muratgunaltili@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6116-3936

tinib gibi ajanların etkinliklerini azaltabileceğine dair veriler bulunmaktadır (46). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise morfin veya tramadol ile birlikte C vitamini kullanımının kanda ulaşılan C vitamini düzeyine bağlı olarak sinerjistik etki gösterebileceği gösterilmiştir (47).

## SONUÇ

Sonuç olarak C vitamini ile kanser arasındaki ilişki halen net olarak aydınlatılamamıştır. C vitamininin antioksidan ve pro-oksidan etkinliğiyle kanser gelişiminde ve tedavisinde etkisi olduğu açıktır. Ancak bu etki kanserin türüne, C vitamininin uygulanma şekline ve dozuna bağlı olarak değişebilmektedir. Bu duruma bağlı olarak hem kanser gelişimini azaltıcı hem de kanser tedavisinin etkinliğini arttırıcı etki gösterebileceği gibi tam tersi kullanılan kemoterapi ajanlarının etkinliklerinde azalmaya da yol açabilir. C vitamininin kanser ile olan ilişkisine dair çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan bir tanesi bu çalışmaların birçoğunun çok az sayıda hasta içeren faz1/2 çalışmaları olduğudur. Sıklıkla kontrol grubunun bulunmadığı ve çok az sayıda hasta üzerinde etkinliğin değerlendirildiği bu çalışmalardan genel bir çıkarım yapmak sağlıklı olmayacaktır. Yapılan çalışmaların bazılarında ümit verici sonuçlar elde edilmiş olsa da hem kanser gelişiminin önlenmesi üzerine hem de kanser tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesi üzerine C vitamini ile yapılacak prospektif, randomize faz 3 çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

## KAYNAKLAR

1. Nishikimi M., Fukuyama R., Minoshima S., et al. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J. Biol. Chem.* 1994;269:13685–13688. doi: 10.1016/S0021-9258(17)36884-9.
2. Lykkesfeldt J., Michels A.J., Frei B. Vitamin C. *Adv. Nutr.* 2014;5:16–18. doi: 10.3945/an.113.005157.
3. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease pre-

- vention. *J Am Coll Nutr.* (2003) 22:18–35. doi: 10.1080/07315724.2003.10719272
4. Roa F.J., Peña E., Gatica M., et al. Therapeutic use of vitamin C in cancer: Physiological considerations. *Front.Pharmacol.* 2020;11:211. doi: 10.3389/fphar.2020.00211.
5. Carr A.C., McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: New insights. *J.Transl.Med.* 2017;15:77. doi: 10.1186/s12967-017-1179-7.
6. Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211.
7. Bourne GH. The effect of vitamin C on healing wounds. *Proc Nutr Soc.* 1946;4:204.
8. Ball G.F.M. *Vitamins: Their Role in the Human Body.* 1st ed. Wiley-Blackwell; Hoboken, NJ, USA: 2004.
9. Cabanillas F. Vitamin C and cancer: What can we conclude—1609 patients and 33 years later? *Puerto Rico Health Sci. J.* 2010;29:215–217.
10. Vissers M.C.M., Das A.B. Potential mechanisms of action for vitamin C in cancer: Reviewing the evidence. *Front. Physiol.* 2018;9:809. doi: 10.3389/fphys.2018.00809.
11. Padayatty, S.J. ve Levine, M. (2001), “New insight into the physiology and pharmacology of vitamin C,” *CMAJ.*, 164(3), 353-355.
12. Lawson, S. (2003), “The Trials and Tribulations of Vitamin C,” *Journal of Orthomolecular Medicine*, 18(3&4), 173-186.
13. Verrax, J., Taper, H. ve Calderon, P. (2008), “Targeting Cancer Cells by an Oxidant-Based Therapy,” *Current Molecular Pharmacology*, 1, 80-92.
14. Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* (2009) 325:15559. doi:10.1126/science.1174229
15. Alano CC, Garnier P, Ying W, et al. NAD<sup>+</sup> depletion is necessary and sufficient for poly(ADP-ribose) polymerase-1-mediated neuronal death. *J Neurosci* (2010) 30:2967–78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5552-09.2010
16. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin c selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* (2015) 350:1391–6. doi: 10.1126/science.aaa5004
17. Sagwal SK, Bekeschus S. ROS pleiotropy in melanoma and local therapy with physical modalities. *Oxid Med Cell Longev* (2021) 2021:6816214. doi: 10.1155/2021/6816214
18. Yang G, Yan Y, Ma Y, et al. Vitamin c at high concentrations induces cytotoxicity in malignant melanoma but promotes tumor growth at low concentrations. *Mol Carcinog* (2017) 56:1965–76. doi: 10.1002/mc.22654
19. Dang DT, Chen F, Gardner LB, et al. Hypoxia-inducible factor-1A promotes nonhypoxia-mediated proliferation in colon cancer cells and xenografts. *Cancer Res* (2006) 66:1684–693. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2887
20. Hukla SK, Purohit V, Mehla K, et al. MUC1 and HIF-1alpha signaling crosstalk induces anabolic glucose metabolism to impart gemcitabine resistance to

- pancreatic cancer. *Cancer Cell* (2017) 32:71–87.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2017.06.004
21. Kuiper C, Dachs GU, Currie MJ, et al. Intracellular ascorbate enhances hypoxia-inducible factor (HIF)-hydroxylase activity and preferentially suppresses the HIF-1 transcriptional response. *Free Radic-BiolMed* (2014) 69:30817. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.033
  22. Kuiper C, Dachs GU, Munn D, et al. Increased tumor ascorbate is associated with extended disease-free survival and decreased hypoxia-inducible factor-1 activation in human colorectal cancer. *Front Oncol* (2014) 4:10. doi: 10.3389/fonc.2014.00010
  23. Chen C, Tang P, Yue J, et al. Effect of siRNA targeting HIF-1 $\alpha$  combined l-ascorbate on biological behavior of hypoxic MiaPaCa2 cells. *Technol Cancer Res Treat* (2009) 8:235–40. doi: 10.1177/153303460900800309
  24. Darvin P, Toor S.M., Sasidharan Nair V., et al. Immune checkpoint inhibitors: Recent progress and potential biomarkers. *Exp. Mol. Med.* 2018;50:1–11. doi: 10.1038/s12276-018-0191-1.
  25. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38:255. doi: 10.1186/s13046-019-1259-z.
  26. Luchtel R.A., Bhagat T., Pradhan K., et al. High-dose ascorbic acid synergizes with anti-PD1 in a lymphoma mouse model. *Proc. Natl.Acad. Sci.USA.* 2020;117:1666,1677. doi: 10.1073/pnas.1908158117.
  27. Cha J., Roomi M.W., Ivanov V., et al. Ascorbate supplementation inhibits growth and metastasis of B16FO melanoma and 4T1 breast cancer cells in vitamin C-deficient mice. *Int. J. Oncol.* 2013;42:55–64. doi: 10.3892/ijo.2012.1712.
  28. Polireddy K, Dong R, Reed G, et al. High dose parenteral ascorbate inhibited pancreatic cancer growth and metastasis: mechanisms and a phase I/IIa study. *Sci Rep* (2017) 7:17188. doi: 10.1038/s41598-017-17568-8
  29. Sajadian SO, Tripura C, Samani FS, et al. Vitamin c enhances epigenetic modifications induced by 5-azacytidine and cell cycle arrest in the hepatocellular carcinoma cell lines HLE and Huh7. *Clin Epigenet* (2016) 8:46. doi: 10.1186/s13148-016-0213-6
  30. Zeng LH, Wang QM, Feng LY, et al. High-dose vitamin c suppresses the invasion and metastasis of breast cancer cells via inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *Onco Targets Ther* (2019) 12:7405–13. doi: 10.2147/OTT.S222702
  31. Cameron E., Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem. Biol. Interact.* 1974;9:285–315. doi: 10.1016/0009-2797(74)90019-2.
  32. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73:3685–3689.
  33. Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vit Nutr Res.* 1982;2/23:103–113.
  34. Nielsen, T.K.; Højgaard, M.; Andersen, J.T., et al. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: A single-arm phase II trial. *Transl. Androl. Urol.* 2017, 6, 517–528.
  35. Hoffer L.J., Robitaille L., Zakarian R., et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: A phase I-II clinical trial. *PLoS ONE.* 2015;10:e0120228. doi: 10.1371/journal.pone.0120228.
  36. Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(1):270S–282S.
  37. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, et al. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer: The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1996;144(2):165–174.
  38. Hercberg S., Galan P, Preziosi P., et al. The SU.VI.MAX Study: A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:2335–2342. doi: 10.1001/archinte.164.21.2335.
  39. Stratton J, Godwin M. The effect of supplemental vitamins and minerals on the development of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Fam. Pract.* 2011;28:243–252. doi: 10.1093/fampra/cmq115.
  40. Bai X., Qu X., Jiang X., et al. Association between dietary vitamin v Intake and risk of Prostate cancer: A meta-analysis involving 103,658Subjects. *J.Cancer.* 2015;6:913-921. doi: 10.7150/jca.12162.
  41. Cho E., Hunter D.J., Spiegelman D., et al. Intakes of vitamins A, C and E and folate and multivitamins and lung cancer: A pooled analysis of 8 prospective studies. *Int.J. Cancer.* 2006;118:970–978. doi: 10.1002/ijc.21441.
  42. Gandini S., Merzenich H., Robertson C., et al. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: The role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur.J.Cancer.* 2000;36:636–646. doi: 10.1016/S0959-8049(00)00022-8.
  43. Hu F., Jiang C., Wang Y.B., et al. Retinol, vitamins A, C, and E and breast cancer risk: A meta-analysis and meta-regression. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1383–1396. doi: 10.1007/s10552-011-9811-y.
  44. Pronskey ZM. Food-Medication Interactions. 11th ed2000.
  45. Eslami M, Badkoubeh RS, Mousavi M, et al. Oral ascorbic acid in combination with beta-blockers is more effective than beta-blockers alone in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(3):268-274.
  46. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.* Oct 1 2008;68(19):8031-8038.
  47. Zeraati F. Et al., Ascorbic Acid Interaction With Analgesic Effect of Morphine and Tramadol in Mice. *Anesth Pain Med.* 2014 Aug; 4(3): e19529



## Bölüm 59

### VİTAMİN D

Yunus Emre ALTINTAŞ<sup>1</sup>

#### VİTAMİN D VE KANSER GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

##### Vitamin D'nin Biyokimyasal Özellikleri ve Kanser Hücreleri Üzerindeki Etkileri

Vitamin D'nin kanser gelişimi üzerindeki etkileri, son yıllarda onkoloji araştırmalarında önemli bir odak noktası haline gelmiştir. Vitamin D, hücresel düzeyde, özgül protein reseptörü olan Vitamin D Reseptörü (VDR) ile etkileşime girerek işlevini yerine getirir. Bu etkileşim, gen ifadesinin düzenlenmesi ve hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozis gibi temel kanser süreçlerini etkileyebilen bir sinyal iletimi dizisini tetikler. Bu etkiler, genetik ve epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşebilir ve Vitamin D'nin hücre döngüsü düzenleyicileri, büyüme faktörleri ve apoptotik yollar üzerindeki etkileri bu süreçte kritik rol oynar. Ancak, Vitamin D'nin kanser üzerindeki etkilerinin tam mekanizması ve klinik uygulamalardaki potansiyeli hâlâ aktif olarak araştırılan konular arasındadır. Bu bağlamda, Vitamin D ve VDR'nin kanser biyolojisi üzerindeki etkilerini anlamak, kanser önleme ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesi için önemli bir

adımı temsil etmektedir. Araştırmalar, Vitamin D ve onun çeşitli analoglarının, özellikle meme ve kolon kanseri modellerinde antikarsinojenik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur(1).

**Vitamin D Reseptörü (VDR) Bağlanması:** Vitamin D, özgül protein reseptörü olan Vitamin D Reseptörü (VDR) ile etkileşime girerek işlevini gerçekleştirir. Bu etkileşim, biyolojik fonksiyona yol açan sinyal iletimi içeren bir olaylar dizisini başlatır.(2)

**Etki Yolları:** Vitamin D, iki bağımsız yol aracılığıyla etkisini gösterir. Genomik yol, nükleer VDR'yi içerir ve hormon tepki elemanları ile etkileşimler ve farklı gen ifadesinin modülasyonu yoluyla biyolojik etkileri indükler.

**Kanser Araştırmalarında Vitamin D Analogları:** RO24 -5531, 1 $\alpha$ -hidroksivitamin D5 gibi çeşitli Vitamin D analogları, ileri kanser hastalarında doz toleransı için prelinik toksisite ve Faz I klinik denemelerde değerlendirilmiştir. Bu denemeler henüz başlangıç aşamasındadır. (3)

**Mammar ve Kolon Karsinogenezi Üzerine Etkiler:** Vitamin D analoglarının etkileri, özellikle mammar ve kolon karsinogenezi üze-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji, yunusaltintas1688@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0634-7350

## SONUÇ

Sonuç olarak, vitamin D ve özellikle calcitriol, kanser tedavisinde mevcut ve potansiyel stratejilerde önemli bir rol oynamaktadır. Bu molekülün antiproliferatif, apoptotik, anti-angiogenik ve transkripsiyon faktörleri üzerindeki etkileri, kanser tedavisindeki kullanımını desteklemektedir. Ancak, vitamin D'nin kanser tedavisindeki tam potansiyelini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mehta RG, Mehta RR. Vitamin D and cancer. Vol. 13, Journal of Nutritional Biochemistry. 2002.
2. Brenza HL, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3. Arch Biochem Biophys. 2000 Sep 1;381(1):143–52.
3. Mehta RG, Moriarty RM, Mehta RR, Penmasta R, Lazzaro G, Constantinou A, et al. Prevention of Preneoplastic Mammary Lesion Development by a Novel Vitamin D Analogue, 1 $\alpha$ -Hydroxyvitamin D5 [Internet]. 1997. Available from: <http://jneci.oxfordjournals.org/>
4. Mehta RG, Moriarty RM, Mehta RR, et al. Prevention of preneoplastic mammary lesion development by a novel vitamin D analogue, 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D5. J Natl Cancer Inst. 1997;89(3):212–218. doi:10.1093/jneci/89.3.212.
5. Hansen CM, Hamberg KJ, Binderup E, Binderup L. Seocalcitol (EB 1089): A Vitamin D Analogue of Anti-cancer Potential. Background, Design, Synthesis, Pre-clinical and Clinical Evaluation. Vol. 6, Current Pharmaceutical Design. 2000.
6. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. Vol. 14, Nutrients. MDPI; 2022.
7. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(9):1502–1508.
8. Tong WM, Állay EK, Hofer H, Hulla W, Manhardt T, Peterlik M, et al. Original Paper Growth Regulation of Human Colon Cancer Cells by Epidermal Growth Factor and 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 is Mediated by Mutual Modulation of Receptor Expression. Vol. 34, Eur J Cancer. 1998.
9. Fleet JC, Desmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: A review of molecular mechanisms. Vol. 441, Biochemical Journal. 2012. p. 61–76.
10. Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, et al. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of  $\beta$ -catenin signaling. Journal of Cell Biology. 2001 Jul 23;154(2):369–87.
11. Liu M, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 b vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. 1996.
12. Narvaez CJ, Welsh JE. Role of Mitochondria and Caspases in Vitamin D-mediated Apoptosis of MCF-7 Breast Cancer Cells. Journal of Biological Chemistry. 2001 Mar 23;276(12):9101–7.
13. Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, Martikainen, \*~ P, Miettinen S, Pennanen P, et al. Antiproliferative Action of Vitamin D. Vol. 64, VITAMINS AND HORMONES. 2002.
14. Krishnan A V, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. Vol. 39, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2010. p. 401–18.
15. Bao BY, Yao J, Lee YF. 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. Carcinogenesis. 2006 Sep;27(9):1883–93.
16. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabeesh NJ. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. Mol Cancer Ther. 2007 Apr;6(4):1433–9.
17. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: A report from the ASCENT investigators. Journal of Clinical Oncology. 2007 Feb 20;25(6):669–74.
18. Scaglione-Sewell BA, Bissonnette M, Skarosi S, Abraham C, Brasitus TA. A Vitamin D 3 Analog Induces a G1-Phase Arrest in CaCo-2 Cells by Inhibiting Cdk2 and Cdk6: Roles of Cyclin E, p21 Waf1 , and p27 Kip1 \*. 2000.



## Bölüm 60

# A VİTAMİNİ VE KAROTENLER

Tanju KAPAĞAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Her yıl milyonlarca yeni kanser vakası teşhis edilip tedaviye ihtiyaç duyulurken, kanserle mücadele yaklaşımları da giderek çeşitleniyor. Kanser tedavisi genel olarak cerrahi müdahaleler, radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler gibi çeşitli modaliteleri içerse de son yıllarda kanser hastalarına yönelik destekleyici tedavi seçeneklerine olan ilgi de artmıştır (1). Bu bağlamda kanserle mücadelede beslenme ve besinlerin önemi ön plana çıkmaktadır. Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında hastaların sağlıklarını koruyabilmeleri için doğru beslenme büyük önem taşıyor. A vitamini ve karoten gibi besinler kanser hastalarının sıklıkla kullandığı takviye ürünler arasında yer alıyor (2). Bu besinler, kanser tedavisi ve yan etkileriyle ilişkilendirilen önemli bileşenlerdir (3). Bu derleme onkoloji alanında kanser hastalarının A vitamini ve karotenlere olan ilgisini ve bu besinlerin kanserle mücadeledeki potansiyel rolünü inceleyecektir.

### A vitamini (retinol) ve karotenler

A vitamininin keşfi, öncelikle beslenme ile ilişkilendirilen hastalıkların araştırılmasıyla başladı. 19. yüzyılın başlarında, beriberi (B1 vitamini eksikliği) ve rikets (D vitamini eksikliği) gibi hastalıkların nedenleri üzerinde çalışmalar yapıldı (4, 5). Bu çalışmalar ile vitaminlerin ve besin maddelerinin önemi vurgulandı. A vitamini, ilk başta, sıçanlarda beriberi hastalığını tedavi edebilen bir madde olarak tanımlandı. "Anti-beriberi" faktörü olarak adlandırıldı (6). Sonrasında bu maddenin B1 vitamininden farklı bir vitamin olduğu anlaşıldı. Bu buluş, 1930'ların ortalarında İsviçreli kimyacı Paul Karrer'e Nobel Kimya Ödülü kazandırdı (7). Karotenoidler ise bitkilerde bulunan pigmentlerdir ve turuncu, sarı ve kırmızı renklerin kaynağıdır. Alfa-karoten, beta-karoten, likopen, lutein, zeaksantin gibi önemli karotenoidler vardır (8).

### A vitamini ve karotenlerin besin kaynakları

A vitamini ve karotenler, çeşitli yiyeceklerde doğal olarak bulunur. Retinol, hayvansal kaynaklarda bulunur ve et, süt, yumurta sarısı ve balık kara-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, tanjukapagan2016@gmail.com, ORCID iD: 0000 0001 9381 1934



roten takviyeleri, kemoterapi ve radyoterapi gibi kanser tedavilerinin etkisini azaltabilir (37). Ayrıca, herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimini önlemek ve kanser tedavisinin etkinliğini sürdürmek için reçete edilen ilaçlar ve takviye besinler dikkatle denetlenmelidir.

## Sonuç

Kanser hastalarının A vitamini ve karoten takviyeleri konusunda dikkatli olmaları gereken önemli noktalar bulunmaktadır. Öncelikle, bu takviyelerin kanser riskini azalttığına dair kesin bir bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, yüksek dozda A vitamini ve karoten takviyelerinin kanser tedavisi sırasında veya sonrasında hastalar için risk taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır. Onkolojik ilaçlarla bu takviyeler arasındaki etkileşim, tedavi sonuçlarını etkileyebilir. Özellikle bazı onkolojik ilaçların etkinliğini azaltma potansiyeli vardır. Bu da kanser tedavisinin başarısız olmasına veya istenen sonuçların elde edilmemesine yol açabilir. Bu nedenle kanser hastalarının A vitamini ve karoten takviyeleri konusunda dikkatli olmaları, uzman hekimlere danışmaları ve önerilere uymaları önemlidir. Genel olarak, dengeli bir diyet yoluyla beslenmek ve sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını sürdürmek kanser hastaları için daha iyi bir yaklaşım olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Murat-Ringot A, Preau M, Piriou V. [Complementary and alternative medicine in cancer patients and randomized controlled trials]. *Bull Cancer*. 2021;108(1):102-16.
2. Mandecka A, Czekajlo A, Gozdzik M, et al. The use of antioxidant vitamin supplements among oncological patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2018;27(10):1365-9.
3. Retzlaff T, Dorfler J, Kutschan S, et al. The benefits of vitamin A as a complementary treatment for oncology patients: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2023;149(5):2157-77.
4. Yamashita N, Aikawa T. Dutch Research on Beriberi: I. Christiaan Eijkman's Research and Evaluation of Kanehiro Takaki's Diet Reforms of the Japanese Navy. *Nihon Ishigaku Zasshi*. 2017;63(1):3-21.
5. Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005;159(4):335-41.
6. Lanska DJ. Chapter 29: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. *Handbook of Clinical Neurology*. 2010;95:435-44.
7. Giguere V, Evans RM. Chronicle of a discovery: the retinoic acid receptor. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2022;69(4):T1-T11.
8. Grivard A, Goubet I, Duarte Filho LMS, et al. Archaea Carotenoids: Natural Pigments with Unexplored Innovative Potential. *Marine Drugs*. 2022;20(8).
9. Saini RK, Prasad P, Lokesh V, et al. Carotenoids: Dietary Sources, Extraction, Encapsulation, Bioavailability, and Health Benefits-A Review of Recent Advancements. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(4).
10. Burri BJ. Beta-cryptoxanthin as a source of vitamin A. *J Sci Food Agric*. 2015;95(9):1786-94.
11. Sanusi RS. Outcome of Combined Neoadjuvant Chemotherapy and Vitamin A in Advanced Cervical Carcinoma: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(7):2213-8.
12. Wang HY, Gong S, Li GH, et al. An effective and chemotherapy-free strategy of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (APL15 trial). *Blood Cancer Journal*. 2022;12(11):158.
13. Lademann J, Meinke MC, Sterry W, et al. Carotenoids in human skin. *Experimental Dermatology*. 2011;20(5):377-82.
14. Middha P, Weinstein SJ, Mannisto S, et al. beta-Carotene Supplementation and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: The Role of Tar and Nicotine. *Nicotine & Tobacco Research*. 2019;21(8):1045-50.
15. Omenn GS. Chemoprevention of lung cancers: lessons from CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial, and prospects for the future. *European Journal of Cancer Prevention*. 2007;16(3):184-91.
16. Larsson SC, Bergkvist L, Naslund I, et al. Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(2):497-503.
17. Botterweck AA, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6.3 years of follow-up. *Cancer*. 2000;88(4):737-48.
18. Leenders M, Leufkens AM, Siersema PD, et al. Plasma and dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*. 2014;135(12):2930-9.
19. Park Y, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2010;21(11):1745-57.

20. Huang X, Gao Y, Zhi X, et al. Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies. *Scientific Reports*. 2016;6:38936.
21. Kabat GC, Kim M, Adams-Campbell LL, et al. Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(1):162-9.
22. Han X, Zhao R, Wang Y, et al. Dietary Vitamin A Intake and Circulating Vitamin A Concentrations and the Risk of Three Common Cancers in Women: A Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:7686405.
23. C Ritenbaugh KS, and M Helfand. *Routine vitamin supplementation to prevent cancer: a summary of the evidence from randomized controlled trials for the U.S. Preventive Services Task Force National Institutes of Health*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK71064/>.
24. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, et al. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Archives of Dermatology*. 2000;136(2):179-84.
25. Fung TT, Spiegelman D, Egan KM, et al. Vitamin and carotenoid intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *International Journal of Cancer*. 2003;103(1):110-5.
26. Vitamin A. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD) 2012.
27. Zhang H, Zhang J, Dong H. Fatal Hepatotoxicity Due to Vitamin A. *American Journal of the Medical Sciences*. 2018;356(1):84-6.
28. Wright ME, Groshong SD, Husgafvel-Pursiainen K, et al. Effects of beta-carotene supplementation on molecular markers of lung carcinogenesis in male smokers. *Cancer prevention research (Philadelphia)*. 2010;3(6):745-52.
29. Duriancik DM, Lackey DE, Hoag KA. Vitamin A as a regulator of antigen presenting cells. *Journal of Nutrition*. 2010;140(8):1395-9.
30. Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2019;54(2):184-92.
31. Lee H, Ko G. Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Scientific Reports*. 2016;6:25835.
32. Stinchfield PA, Orenstein WA. Vitamin A for the Management of Measles in the United States. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2020;28(4):181-7.
33. Szlagatys-Sidorkiewicz A, Zagierski M, Jankowska A, et al. Longitudinal study of vitamins A, E and lipid oxidative damage in human milk throughout lactation. *Early Human Development*. 2012;88(6):421-4.
34. Bhende B. Vitamin A: A Review Article. *Asian Journal of Nursing Education and Research*. 2021:582-4.
35. Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, et al. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(11):1290-324.
36. Britton G. Carotenoid research: History and new perspectives for chemistry in biological systems. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2020;1865(11):158699.
37. Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, et al. Vitamin A and retinoid derivatives for lung cancer: a systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2011;6(6):e21107.



# Bölüm 61

## VİTAMİN E

Güner AKGÜNER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Vitamin E kanserin gelişimi ve önlenmesinde araştırılmış besinlerdendir. Antioksidan özelliği, dokularda hücrenin oksidatif stresten korunmasında rol oynar. Oksidatif stresin kanserdeki rolünden dolayı diyetdeki E vitamini tüketiminin kanserden korunma ve kanser tedavisindeki rolü üzerinde pek çok çalışma mevcuttur. Çalışmalardaki çelişkili ve tartışmalı sonuçlar odağında E vitaminin kanser üzerindeki olumlu etkisi hala belirsizliğini korumaktadır.

Vitamin E, dokularda antioksidan ve prooksidan reaksiyonlar arasındaki dengenin korunması için önemli gerekli antioksidan maddedir (1). Tokoferol ve tokotrienol olarak izomerleri olup, bütün izomerleri güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir (2). Tokoferoller en yaygın fındık ve bitkisel yağlarda, tokotrienoller ise palm yağı, yulaf, çavdar, buğday, arpa ve pirinçte bol bulunmaktadır (3).

Dokularda oksidatif stresin kanser başta olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Oksidatif stres serbest radikal zincir reaksiyonuna yol açarak lipit pe-

roksidasyonuna neden olur ancak E vitamini serbest radikal zincir reaksiyonunun kırılmasında, önlenmesinde, hücre membranının hasardan korunmasında önemli bir oynar. Bu nedenle antioksidan özelliğinden dolayı kanserin önlenmesi ve oluşumunda E vitamini odak noktalarından birisi olmuştur (4,5).

### VİTAMİN E VE KANSER İLİŞKİSİ

Her ne kadar E vitamini ve kanser riski arasındaki ilişki, birçok epidemiyolojik çalışmada araştırılmış olup farklı sonuçlar mevcuttur (6). 24 çalışmayı içeren bir metaanaliz plazma alfa-tokoferolü ile meme kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir ancak Avrupa popülasyonunda bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (7). De Munter ve ark. Hollanda'da 120.852 katılımcıyla yaptığı kohort çalışmasında diyetdeki E vitamini miktarı ile ağız ve farinks kanseri riskinden korunma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (8). 200'den fazla over kanseri vakası ile yapılan 24 prospektif kohort çalışmalarını içeren sistematik bir derlemede E vitamini konsantrasyonları ile over kanseri riskinde artış arasında anlamlı

<sup>1</sup> Dr., Etik Şehir Hastanesi, gunerakguner@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6400-317X

şimlerini araştıran yeterince güçlü randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

Vitamin E tüketimine bağlı hepatik ilaç mekanizmasına bakıldığında değişen faz I metabolizmasından kaynaklanan E vitamini-ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir ve mevcut kanıtlara göre olası görünmemektedir (27). Genel olarak, normal diyet veya takviye dozlarında alınan tokoferol veya tokotrienolün canlı organizmadaki hepatik faz II metabolizmasının aktivitesini değiştirebileceği fikrini destekleyen hiçbir kanıt yoktur (27). Genel olarak, geleneksel diyet veya takviye dozlarında tokoferol veya tokotrienol tüketiminin, hepatik akış taşıyıcılarının ekspresyonunu indükleyebileceğini veya in vivo hepatik membran-taşıyıcı aracılı ilaç etkileşimlerine neden olabileceğini öne süren hiçbir yayın yoktur (27). Bununla birlikte, son derece yüksek dozlarda alınan E vitamininin hepatik ilaç atılımı ekspresyonunu ve belki de aktivitesini etkileyebileceğinin göz ardı edilemeyeceği belirtilmektedir (27).

## SONUÇ

Antioksidan özelliğinden dolayı Vitamin E'nin diyetle besin ve takviye gıda olarak Vitamin E'nin kullanımını mevcut olmasına rağmen; kanserle ilişkisi hakkında yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmaların; kanser ve Vitamin E arasındaki ilişkinin anlaşılması için ışık tutacağı kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu Rev Nutr* 1990;10:357–82.
- Ozer KN, Azzi A. In: Papas A, ed. *Antioxidant status, diet, nutrition and health*. Boca Raton: CRC Press, 1998.449–60.
- Kamal-Eldin A, Appelqvist LA. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids* 1996;31:671–701.
- Abraham A, Kattoor AJ, Saldeen T, Mehta JL. Vitamin E and its anticancer effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59(17):2831–8.
- Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007;27:347–62.
- Yang CS, Suh N, Kong AN. Does vitamin E prevent or promote cancer? *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(5):701–5.
- Hu F, Wu Z, Li G, Teng C, Liu Y, Wang F, et al. The plasma level of retinol, vitamins A, C and alpha-tocopherol could reduce breast cancer risk? A meta-analysis and meta-regression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(4):601–14.
- de Munter L, Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2015;102(2):420–32.
- Crane TE, Khulpateea BR, Alberts DS, Basen-Engquist K, Thomson CA. Dietary intake and ovarian cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(2):255–73.
- Koushik A, Wang M, Anderson KE, van den Brandt P, Clendenen TV, Eliassen AH, et al. Intake of vitamins A, C, and E and folate and the risk of ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Cancer Causes Control* 2015;26(9):1315–27.
- Huang J, Weinstein SJ, Yu K, Mannisto S, Albanes D. A prospective study of serum vitamin E and 28-year risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:191–9.
- Cui L, Li L, Tian Y, Xu F, Qiao T. Association between dietary vitamin E intake and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *Nutrients* 2018;10(7):801.
- Shang Y, Yi S, Cui D, Han G, Liu C. Vitamin E intake and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis of 7 case-control studies. *J Ren Nutr* 2015;25(4):339–44.
- Lin JH, Chen SJ, Liu H, Yan Y, Zheng JH. Vitamin E consumption and the risk of bladder cancer. *Int J Vitam Nutr Res* 2019;89(3–4):168–75.
- Chen F, Li Q, Yu Y, Yang W, Shi F, Qu Y. Association of vitamin C, vitamin D, vitamin E and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:9599.
- Klein, E. A., Thompson, I. M., Jr, Tangen, C. M., Crowley, J. J., Lucia, M. S., Goodman, P. J., Minasian, L. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Gaziano, J. M., Karp, D. D., Lieber, M. M., Walther, P. J., Klotz, L., Parsons, J. K., Chin, J. L., Darke, A. K., Lippman, S. M., Goodman, G. E., Meyskens, F. L., Jr, ... Baker, L. H. (2011). Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 306(14), 1549–1556. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437>
- Loh, W. Q., Youn, J., & Seow, W. J. (2022). Vitamin E Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(1), 14. <https://doi.org/10.3390/nu15010014>
- Xin, J., Jiang, X., Ben, S., Yuan, Q., Su, L., Zhang, Z., Christiani, D. C., Du, M., & Wang, M. (2022). Association between circulating vitamin E and ten common cancers: evidence from large-scale Mendelian randomization analysis and a longitudinal cohort study. *BMC medicine*, 20(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02366-5>

19. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer*. 2006;14:1134-1140.
20. Fuchs-Tarlovsky V, Bejarano-Rosales M, Gutierrez-Salmean G, et al. Effect of antioxidant supplementation over oxidative stress and quality of life in cervical cancer. *Nutr Hosp*. 2011;26:819-826.
21. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer*. 2011; 19:1769-1777
22. Afonseca SO, Cruz FM, Cubero D, et al. Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2013;131:35-38.
23. Whittaker JA, Al-Ismail SA. Effect of digoxin and vitamin E in preventing cardiac damage caused by doxorubicin in acute myeloid leukaemia. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1984;288:283-284.
24. Koselugo (selumetinib) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; April 2020.
25. *Imbruvica* (ibrutinib) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Janssen Inc; November 2014.
26. *Imbruvica* (ibrutinib) [prescribing information]. Horscham, PA: Janssen Biotech Inc; July 2014
27. Podszun, M., & Frank, J. (2014). Vitamin E-drug interactions: molecular basis and clinical relevance. *Nutrition research reviews*, 27(2), 215–231. <https://doi.org/10.1017/S0954422414000146>
28. Peralta, E. A., Viegas, M. L., Louis, S., Engle, D. L., & Dunnington, G. L. (2006). Effect of vitamin E on tamoxifen-treated breast cancer cells. *Surgery*, 140(4), 607-615.
29. Peralta, E. A., Brewer, A. T., Louis, S., & Dunnington, G. L. (2009). Vitamin E increases biomarkers of estrogen stimulation when taken with tamoxifen. *Journal of Surgical Research*, 153(1), 143-147.



## Bölüm 62

### B6 VİTAMİNİ (PRİDOKSİN)

Erdem SÜNGER<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Vitaminler, insanlar tarafından sentezlenemeyen ve normal metabolizmanın az miktarda gereksinim duyduğu bir dizi organik madde ailesidir. B6 vitamini ise piridoksin (PN), piridoksamin (PM), piridoksal (PL) ve bu bileşiklerin her birinin fosforile edilmiş türevinden oluşur. PN ve PM ağırlıklı olarak bitkisel gıdalarda bulunurken PL en yaygın olarak hayvansal gıdalardan elde edilir. Etler, tam tahıllar, sebzeler ve kuruyemişler en iyi kaynaklardır. Pişirme, gıda işleme ve depolama, B6 vitamininin kullanılabilirliğini yüzde (%) 10 ila 50 oranında azaltabilir (1, 2). B6 vitamininden türetilen metabolitler [piridoksal fosfat (PLP) ve pridoksamin fosfat (PMP)], 140'tan fazla enzimatik reaksiyon için birbirine dönüştürücü kofaktörler (transaminaz) olarak görev yapar ve insan genomundaki tüm enzim aktivitelerinin % 4'ü için gerekli olduğu tahmin edilmektedir. Bu reaksiyonlar amino asit, karbonhidrat ve yağ asidi metabolizması ve nörotransmitter üretimi için önemlidir (3). PLP aynı zamanda hem molekülünün sentezinde, bağışıklık fonksiyonunda ve steroid hormon modülasyonunda rol oynar

(4). B6 vitamini eksikliğini değerlendirmek için; ortalama plazma PLP konsantrasyonu ölçülebilir (bu genellikle “piridoksin” veya “B6 vitamini” olarak rapor edilir). 20 ila 30 nmol/L (4,9 ila 7,4 ng/mL) arasındaki PLP konsantrasyonları genellikle marjinal kabul edilir ve >30 nmol/L (>7,4 ng/mL) yeterlidir (5). B6 vitamini eksikliği, ateroskleroz ve venöz tromboembolizm gelişimi için bir risk faktörü olan plazma homosistein konsantrasyonlarında yükselmelere yol açabilir (6). Ayrıca izoniazid, penisilamin, hidralazin ve levodopa/karbidopa dahil olmak üzere bazı ilaçlar PN metabolizmasına müdahale ettikleri için B6 vitamini eksikliği ile ilişkilidir (7, 8). Diyet ile günlük B6 vitamini alım ihtiyacı, çocuklarda 0,5 ila 1 mg/gün arasında değişir, genç erkekler ve kadınlarda 1,3 mg/güne kadar artar, 50 yaşın üzerindeki kadınlar için bu değer 1,5 mg/gün, 50 yaş üstü erkeklerde ise 1,7 mg/güne ulaşır (9).

#### VİTAMİN B6 VE KANSER

Vücuttaki kronik inflamasyon neoplastik süreçlere yol açabilir. Son yıllarda B6 vitamininin kanser dahil inflamasyon ve kronik inflamasyon

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, erdemsunger@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5194-1634

tümör aktivitesine ait etkinin incelendiği benzer bir çalışmada, yüksek doz B6 vitamininin 5-FU ve FA içeren rejimlerin anti tümör etkinliğini artırdığı anlamlı olarak gösterilmiştir (35).

## VİTAMİN B6 VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Piridoksinin nörolojide sıklıkla kullanılan fenitoin ve levodopanin etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Ancak levodopa, karbidopa ile kombinasyon halinde reçete edildiğinde bu etki görülmez; bu da etkileşimin oluşmasını engeller (36). Hastaların karbidopa yokluğunda levodopa aldığı nadir durumlarda, hastalara PN içeren ürünlerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir; çünkü 10 ila 25 mg gibi küçük dozlar bile levodopayı inhibe etmek için yeterli olabilir (37). Yüksek dozda PN'nin fenitoin serum konsantrasyonlarını azalttığına dair kanıtlar ise sınırlıdır. Nöbet bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, günde 200 mg PN ile fenitoin konsantrasyonunda yaklaşık % 50 azalma bulunmuştur (38).

Bunların dışında; B6 vitamini de dahil olmak üzere tüm B vitamini kompleksleri, bir antibiyotik olan tetrasiklinin emilimini ve etkinliğini engeller. B6 vitamini takviyeleri almak, özellikle yaşlı insanlarda nortriptilin, amitriptilin, desipramin ve imipramin gibi bazı trisiklik antidepresanların etkinliğini artırabilir. Şiddetli anemiye tedavi etmek için kullanılan eritropoietin tedavisi, eritrositlerde B6 vitamini düzeylerini azaltabilir ve B6 takviyesi gerektirebilir. Vücuttaki B6 vitamini düzeyini azaltan diğer ilaçlar arasında; tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniyazid ve sikloserin, hipertansiyon tedavisinde kullanılan hidralazin, romatoid artrit tedavisinde kullanılan penisilamin ve astım tedavisinde kullanılan teofilin yer alır (39).

## SONUÇ

B6 vitamininin, antioksidan önleyici bir madde ve aynı zamanda hücre çoğalması için gerekli

temel bir mikro besin maddesi olarak kanserde karmaşık ve çok yönlü bir role sahip olduğu açıktır. Geçmişten günümüze dek yapılan çalışmalarda da B6 vitamininin kanser riski ve tedavisi üzerine olumlu ve olumsuz sonuçları birçok kez gösterilmiştir. Bu nedenle; bu tür çelişkili sonuçları yorumlama girişiminde, çeşitli biyosentetik yollarda kofaktör olarak yer alan PLP'nin onkogenezi ve tümöral seyri oldukça etkilediği dikkate alınmalıdır. Ayrıca PN'nin özellikle kemoterapötik ilaçların etkinliği üzerindeki yeri de unutulmamalıdır. Tüm bunlar ele alındığında kanserin etiolojisini, spesifik B vitaminini ve herhangi bir yan etkinin varlığını hesaba katmak, bu derlemede bulunan verilerin kullanımına rehberlik edebilir.

Çeşitli kanser tanıları ve evreleri arasında bu bulguları doğrulamak için ise daha geniş rando-mize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Takviyelerin yaygın kullanımı göz önüne alındığında; sağlık hizmeti sağlayıcılarının, kanser hastalarının bakımında ortaya çıkan soruları yanıtlamak için B6 vitamini takviyesinin de güvenliğini ve etkinliğini doğru bilmeleri gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Shibata K, Yasuhara Y, Yasuda K. Effects of cooking methods on the retention of vitamin B6 in foods, and the approximate cooking loss in daily meals. *Journal of Home Economics of Japan*. 2001;52(12):1187-97.
2. Lassen A, Kall M, Hansen K, Ovesen L. A comparison of the retention of vitamins B1, B2 and B6, and cooking yield in pork loin with conventional and enhanced meal-service systems. *European Food Research and Technology*. 2002;215:194-9.
3. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients*. 2020;12(11):3380.
4. Rail LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutrition Reviews*. 1993;51(8):217-25.
5. Leklem JE. Vitamin B-6: a status report. *The Journal of Nutrition*. 1990;120:1503-7.
6. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *The Journal of American Medical Association*. 1998;279(5):359-64.
7. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the eviden-

- ce for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2014;16(1):25-31.
8. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *European Journal of Emergency Medicine*. 2005;12(2):78-85.
  9. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. *Institute of Medicine (US) . Food, Nutrition Board. : National Academy Press Washington, DC; 2000*.
  10. Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in health and disease. *Nutrients*. 2021;13(9):3229.
  11. Mikkelsen K, Prakash MD, Kuol N, Nurgali K, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Anti-tumor effects of vitamin B2, B6 and B9 in promonocytic lymphoma cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3763.
  12. Yuan J, Li J, Shang M, Fu Y, Wang T. Identification of vitamin B6 as a PD-L1 suppressor and an adjuvant for cancer immunotherapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021;561:187-94.
  13. Galluzzi L, Vacchelli E, Michels J, Garcia P, Kepp O, Senovilla L, et al. Effects of vitamin B6 metabolism on oncogenesis, tumor progression and therapeutic responses. *Oncogene*. 2013;32(42):4995-5004.
  14. Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B6 and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(3):1-9.
  15. Zuo H, Ueland PM, Middtun Ø, Tell GS, Fanidi A, Zheng W, et al. Vitamin B6 catabolism and lung cancer risk: Results from the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3). *Annals of Oncology*. 2019;30(3):478-85.
  16. Gylling B, Myte R, Schneede J, Hallmans G, Häggström J, Johansson I, et al. Vitamin B-6 and colorectal cancer risk: a prospective population-based study using 3 distinct plasma markers of vitamin B-6 status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(4):897-904.
  17. Kayashima T, Tanaka K, Okazaki Y, Matsubara K, Yanaka N, Kato N. Consumption of vitamin B6 reduces colonic damage and protein expression of HSP70 and HO-1, the anti-tumor targets, in rats exposed to 1, 2-dimethylhydrazine. *Oncology Letters*. 2011;2(6):1243-6.
  18. Lee JE, Li H, Giovannucci E, Lee IM, Selhub J, Stampfer M, et al. Prospective study of plasma vitamin B6 and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009;18(4):1197-202.
  19. Van de Roovaart H, Stevens M, Goodridge A, Baden K, Sibbitt B, Delaney E, et al. Safety and efficacy of vitamin B in cancer treatments: A systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023;10781552231178686-.
  20. Brasky TM, White E, Chen CL. Long-term, supplemental, one-carbon metabolism-related vitamin B use in relation to lung cancer risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(30):3440.
  21. Antwi SO, Petrick JL, Campbell PT, Norez DA, Stevens VL, Liao LM, et al. One-carbon metabolism-related micronutrients intake and risk for hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 2020;147(8):2075-90.
  22. Brasky TM, Ray RM, Navarro SL, Schenk JM, Newton AM, Neuhouser ML. Supplemental one-carbon metabolism related B vitamins and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *International Journal of Cancer*. 2020;147(5):1374-84.
  23. Zeng Ff, Liu Yt, Lin Xl, Fan Yy, Zhang Xl, Xu Ch, et al. Folate, vitamin B6, vitamin B12 and methionine intakes and risk for nasopharyngeal carcinoma in Chinese adults: a matched case-control study. *British Journal of Nutrition*. 2016;115(1):121-8.
  24. Li H, Chen M, Liang S, Wei X, Wang R, Cui C, et al. Excessive vitamin B6 during treatment is related to poor prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma: A U-shaped distribution suggests low dose supplement. *Clinical Nutrition*. 2021;40(4):2293-300.
  25. Cheng SB, Lin PT, Liu HT, Peng YS, Huang SC, Huang YC. Vitamin B-6 supplementation could mediate antioxidant capacity by reducing plasma homocysteine concentration in patients with hepatocellular carcinoma after tumor resection. *BioMed Research International*. 2016;2016:7658981.
  26. Toyama T, Yoshimura A, Hayashi T, Kobayashi N, Saito K, Tsuneizumi M, et al. A randomized phase II study evaluating pyridoxine for the prevention of hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy for advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2018;25:729-35.
  27. Chen M, Zhang L, Wang Q, Shen J. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(8):e72245.
  28. Hartman TJ, Woodson K, Stolzenberg-Solomon R, Virtamo J, Selhub J, Barrett MJ, et al. Association of the B-vitamins pyridoxal 5 -phosphate (B6), B12, and folate with lung cancer risk in older men. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(7):688-94.
  29. Okazaki Y, Utama Z, Suidasari S, Zhang P, Yanaka N, Tomotake H, et al. Consumption of vitamin B6 reduces fecal ratio of lithocholic acid to deoxycholic acid, a risk factor for colon cancer, in rats fed a high-fat diet. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2012;58(5):366-70.
  30. Clasen JL, Heath AK, Scelo G, Muller DC. Components of one-carbon metabolism and renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*. 2020;59:3801-13.
  31. Zeng J, Gu Y, Fu H, Liu C, Zou Y, Chang H. Association between one-carbon metabolism-related vitamins and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Clinical Breast Cancer*. 2020;20(4):e469-e80.
  32. Qiang Y, Li Q, Xin Y, Fang X, Tian Y, Ma J, et al. Intake of dietary one-carbon metabolism-related B vitamins and the risk of esophageal cancer: a dose-response meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(7):835.
  33. Aranda F, Bloy N, Pesquet J, Petit B, Chaba K, Sauvat A, et al. Immune-dependent antineoplastic effects of



- cisplatin plus pyridoxine in non-small-cell lung cancer. *Oncogene*. 2015;34(23):3053-62.
34. Machover D, Almohamad W, Castagné V, Desterke C, Gomez L, Gaston-Mathé Y, et al. Pharmacologic modulation of 5-fluorouracil by folinic acid and high-dose pyridoxine for treatment of patients with digestive tract carcinomas. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12668.
  35. Machover D, Goldschmidt E, Almohamad W, Castagné V, Dairou J, Desterke C, et al. Pharmacologic modulation of 5-fluorouracil by folinic acid and pyridoxine for treatment of patients with advanced breast carcinoma. *Scientific Reports*. 2022;12(1):9079.
  36. Ezzo DC. Drug interactions with vitamins and minerals. *US Pharm*. 2007;1:42-55.
  37. Leon AS, Spiegel HE, Thomas G, Abrams WB. Pyridoxine antagonism of levodopa in parkinsonism. *The Journal of American Medical Association*. 1971;218(13):1924-7.
  38. Hansson O, Sillanpaa M. Pyridoxine and serum concentration of phenytoin and phenobarbitone. *The Lancet*. 1976;307(7953):256.
  39. St. Luke's Hospital. *Possible Interactions with: Vitamin B6 (Pyridoxine)*. [Available from: <https://www.stlukes-stl.com/health-content/medicine/33/000992.htm>] (Accessed 30<sup>th</sup> November 2023)



## Bölüm 63

# B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)

Goncagül AKDAĞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT), “standart tıbbi bakım kullanımının parçası olmayan tıbbi ürün ve uygulamalar” yükselişini sürdürüyor (1). ABD’deki yetişkinlerin yaklaşık %58’i son 30 gün içinde besin takviyesi almıştır; yaşlı yetişkin kadınlarda ise %80 gibi daha yüksek oranlar görülmektedir (2). Onkolojide TAT kullanımını oldukça yaygındır ve muhtemelen yeterince bildirilmemektedir; hastaların tahminen %35’i TAT kullanmaktadır (3, 4). Ancak, Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF) dahil olmak üzere birçok kılavuz, belirli TAT ürünlerinin kanserin önlenmesi veya tedavisinde kullanılmasını önermez veya bu ürünlere karşı uyarıda bulunmaz (5-9).

B vitaminlerinin kanserin önlenmesinde veya tedavisinde kullanımına ilişkin kanıtlar tutarsızdır. Onkoloji alanında B vitamini takviyesinin kullanımını kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye çalışan az sayıda sistematik inceleme veya meta-analiz vardır. İki meta-analiz, B2 vitamini ile kolorektal kanser riskinin azalması arasında

bir korelasyon buldu (10, 11). Bununla birlikte, B12 vitamini kullanımını değerlendiren çalışmalar, bağışıklık düzenlemesinde ve kanserin önlenmesinde net bir rol ortaya koymamıştır (12). Şu anda yayınlanmış sınırlı etkinlik ve güvenlik verileri olmasına rağmen, onkoloji hastalarının takviyelere olan ilgisi ve kullanımı göz önüne alındığında mevcut kanıtları değerlendirmek için sistematik yaklaşımların kullanılması önemlidir.

### VİTAMİN B12 VE KANSER

Yapılan çalışmalarda B12 vitamininin tanıya bağlı olarak kanser görülme sıklığını hem artırdığı hem de azalttığı tespit edilmiştir. Bir vaka kontrol çalışması, B12 alımının daha düşük meme kanseri riskiyle ilişkili olduğunu buldu (OR: 0.48, p = 0.04) (13). Sigara içen erkekler arasında yapılan prospektif bir vaka kontrol çalışması, tanı öncesi düşük B12 plazma konsantrasyonlarının, nonkardiyak mide kanser riskinin 5.8 kat artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu buldu (p <0.001)(14). Bu bulgular, “B12 vitamini emilimi için asit ve intrinsik faktör üreten mide mukozasının sağlam olmasını gerektirdiği” teorisini des-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, akdaggoncagul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6221-0623

çuğa zarar vermesi beklenmemektedir. Emzirilen çocuğa veya süt üretimine etkileri hakkında bilgi yoktur. Emzirilenin gelişimsel ve sağlık açısından yararları, annenin klinik olarak ilaca olan ihtiyacı ve anne sütüyle beslenen bebek üzerinde, altta yatan anne rahatsızlığından kaynaklanan olası olumsuz etkiler dikkate alınmalıdır (20).

## SONUÇ

B12 vitamini takviyelerinin kanserdeki güvenliği ve etkinliği konusunda farklı verilere sahip olduğu açıktır. Çeşitli kanser tanıları ve evreleri arasında bu bulguları doğrulamak için geniş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Verilen takviyelerin yaygın kullanımı nedeniyle sağlık hizmeti sağlayıcıları, kanser hastalarının bakımında ortaya çıkan soruları yanıtlamak için B12 Vitamini takviyesinin güvenliğini ve etkinliğini anlamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Available from: National Cancer Institute. Complementary and alternative medicine (CAM). Accessed November 11, 2022, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam>.
2. Mishra, S., et al., *Dietary Supplement Use Among Adults: United States, 2017-2018*. NCHS Data Brief, 2021(399): p. 1-8.
3. Clarke, T.C., *The Use of Complementary Health Approaches Among U.S. Adults with a Recent Cancer Diagnosis*. J Altern Complement Med, 2018. **24**(2): p. 139-145.
4. Gansler, T., et al., *A population-based study of prevalence of complementary methods use by cancer survivors: a report from the American Cancer Society's studies of cancer survivors*. Cancer, 2008. **113**(5): p. 1048-57.
5. Moyer, V.A., *Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med, 2014. **160**(8): p. 558-64.
6. Clinton, S.K., E.L. Giovannucci, and S.D. Hursting, *The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions*. J Nutr, 2020. **150**(4): p. 663-671.
7. Rock, C.L., et al., *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(4): p. 243-74.
8. Harvie, M., *Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014: p. e478-86.
9. Hübner, J., et al., *Complementary Medicine in the Treatment of Cancer Patients*. Dtsch Arztebl Int, 2021. **118**(39): p. 654-659.
10. Liu, Y., et al., *Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies*. Med Oncol, 2015. **32**(1): p. 434.
11. Liu, Y., et al., *Vitamin B2 intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(3): p. 909-13.
12. Peterson, C.T., et al., *B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer*. Nutrients, 2020. **12**(11).
13. Kim, S.J., et al., *Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study*. Breast Cancer Res Treat, 2019. **174**(3): p. 741-748.
14. Miranti, E.H., et al., *Low vitamin B(12) increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer*. Int J Cancer, 2017. **141**(6): p. 1120-1129.
15. Brasky, T.M., E. White, and C.L. Chen, *Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort*. J Clin Oncol, 2017. **35**(30): p. 3440-3448.
16. Khairan, P., et al., *Association of dietary intakes of vitamin B12, vitamin B6, folate, and methionine with the risk of esophageal cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) prospective study*. BMC Cancer, 2021. **21**(1): p. 982.
17. Han, X., et al., *Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 40.
18. Oliai Araghi, S., et al., *Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019. **28**(2): p. 275-282.
19. Van de Roovaart, H.J., et al., *Safety and efficacy of vitamin B in cancer treatments: A systematic review*. J Oncol Pharm Pract, 2023: p. 10781552231178686.
20. Medscape. Drug Interaction Checker. <https://reference.medscape.com/drug/vitamin-b12-nascobal-cyanocobalamin-344418#6>.



## Bölüm 64

### FOLİK ASİT

Selen KANTARCI KARATAŞ<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Folik asit ilk olarak ıspanakta *Streptococcus lactis R'nin* gelişimini aktive edici bileşen olarak keşfedildi. Ispanağın yaprakları incelendiğinde folik asitin bolca bulunduğu farkedilmiş ve buna “folik asit” adı verilmiştir. Folik asitin adı Latince yaprak “folium”dan gelmektedir. Suda çözünenler grubundaki B grubu vitaminlerden B9 olarak da bilinir. Folik asit, DNA sentezi ve onarımı için önemli bir yapıdır. Folik asit metabolizmada aktif forma gelmesi için C vitamini (askorbik asit) ve NADPH ile tetrahidrofilik asite (THFA) indirgenmesi gerekir. İnsanda esansiyel olarak alınan folik asitin %70'i ince bağırsaklardan emilir. Folik asit kısıtlı bir miktarda karaciğerde depolanır. Folik asitin yapısı 3 parçadan oluşur,ısı ile basit bir şekilde parçalanır. Yüksek ısıda pişirme sonrası besinlerdeki folik asit miktarı büyük oranda kayba uğrar. Folik asit ışık ve oksidasyona karşı da dayanıklı değildir(1). Besinlerdeki folat poliglutamat maddesi ile bağlanmış şekilde bulunur. Emilimden önce intestinal mukozadaki hidrolitik enzimlerle dekonjüstasyona uğrar. Bu olaydaki enzim “gama-glutamilkarboksi peptidaz”dır.

Emilim sırasında folat indirgenir tetrahidrofolik asit haline gelir. Bu süreç NADPH'ye tabi “dihidrofolat redüktaz” ve “tetrahidrofolat redüktaz” enzimleri sayesinde meydana gelir (1).

Folat ve folik asit, suda çözülebilen B vitaminin farklı çeşitleridir. Folat, besinlerde doğal halinde mevcutken, folik asit ise doğal olmayan bir çeşittir ve multivitamin desteği olarak kullanılan formlarda mevcuttur. Doğal gıdalardan elde edilen folat, başlıca formil-tetrahidropteroylglutamatlardan oluşur. Takviyelerde kullanılan folik asit, pteroylmonoglutamik asittir (3) Bu iki form birbirine benzemez. Takviye edilen folik asit, folatın monoglutamat formudur ve gıda formunun aksine, bağırsak yerine karaciğerde başlangıçta metabolize edilir (4).Metabolize edilmesi dihidrofolat redüktaz (DHFR), sayesinde olur ve dihidrofolat ve tetrahidrofolata dönüştürülür. DHFR enzimi karaciğerde düşük ve değişken aktiviteye sahiptir (5) Folik asit stabil ve toz olarak uzun süre depolanabilir veya kapsül veya tabletlerde bulunabilir, bu nedenle bir diyet takviyesi olarak kullanılabilir, doğal olarak gıdalarda bulunan indirgenmiş formlar uzun süre depolanamaz(6).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, selenkantarci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2272-4520

vücudun folik asidi indirgeme yeteneği aşılsa, metabolize edilmemiş folik asidin dolaşımında bulunması muhtemeldir. Bir deneysel çalışma, >200 mikrogram folik asit içeren bir doz alındıktan sonra metabolize edilmemiş folik asidin bulunabileceğini önermiştir (64). Folik asit uzun süredir reçetesiz satılan takviyeler ve prenatal vitaminlerin bir bileşeni olmuştur, bu nedenle araştırılırsa, metabolize edilmemiş folik asidin on yıllardır ABD nüfusunun büyük bir bölümünde bulunmuş olması gerekebilirdi. Ancak, dolaşımdaki metabolize edilmemiş folik asidi ölçmek için gereken laboratuvar ekipmanı ancak son zamanlarda erişilebilir hale gelmiştir. Metabolize edilmemiş folik asidin bulunduğu birçok grup incelenmiştir( yaşlı ABD yetişkinlerinden (65) yeni doğmuş bebeklerin göbek kanına kadar.) Metabolize edilmemiş folik asidin, yaşlı bireyler arasındaki bilişsel bozukluklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (66), ancak bulgular, pernisiyöz anemisi olan hastaların durumlarıyla karışmış olabilir. Şu anda, metabolize edilmemiş folik aside maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkilerini kesin olarak bulan belirleyici çalışmalar bulunmamaktadır.

## FOLİK ASİT İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Çalışmalar incelendiğinde folik asit birkaç ilaçlar etkileşime girmektedir. Kloramfenikol, folik asit etkisini antagonize eder. Kloramfenikol B12 vitamini ve folik asit emilimini azaltır(67). Metotrekstat, primetamin, triamteren ve trimetoprim, folat antagonistleri olarak işlev göstererek dihidrofolat redüktazını engellerler. Sülfonamidler ortamda bulunduğu zaman yarışmalı inhibisyon yaparak folik asit sentezini engeller(68).

## SONUÇ

Çalışmalar, folik asidin kanser riski üzerinde karmaşık bir etkiye sahip olabileceğini ve yetersiz veya aşırı alımının farklı kanser türlerinde riski artırabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte,

folik asidin Nöral Tüp Defektleri (NTD'ler) üzerindeki olumlu etkileri belirgin olarak görülmektedir. Araştırmalar, folik asidin kanser epigenetiği ve metabolize edilmemiş folik asidin olası etkileri konusunda açıklığa kavuşturulması gereken noktalar olduğunu göstermektedir. Özellikle, genetik polimorfizm, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı faktörlerinin etkisi göz önünde bulundurulurken, folik asit takviyesinin halk sağlığı üzerindeki etkileri daha derinlemesine incelenmelidir. Bu sonuçlar, folik asidin kanser ve NTD'ler üzerindeki etkilerinin karmaşıklığını vurgularken, ileriye dönük çalışmaların ve halk sağlığı stratejilerinin önemini vurgular.

## KAYNAKLAR

1. Miray, A. K. S. U., and Mehmet Gültekin BİLGİN. "FOLİK ASİT VE HAYATIMIZDAKİ YERİ." İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 1.1 (2022): 66-77.
2. "Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes", *Molecular genetics and metabolism*, 71(1-2), 121-138.
3. Sanderson, P.; McNulty, H.; Mastroiaco, P.; McDowell, I.F.W.; Melse-Boonstra, A.; Finglas, P.M.; Gregory, J.F., III. Folate bioavailability: UK food standards agency workshop report. *Br. J. Nutr.* 2003, 90, 473-479. [CrossRef] [PubMed]
4. Powers, H.J. Folic acid under scrutiny. *Br. J. Nutr.* 2007, 98, 665-666. [CrossRef] [PubMed]
5. Bailey, S.W.; Ayling, J.E. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 15424-15429. [CrossRef] [PubMed]
6. Rosenquist, Thomas H. "Folate, homocysteine and the cardiac neural crest." *Developmental Dynamics* 242.3 (2013): 201-218.
7. Yüksekdağ, Z. N., Zeydanlı, M. N. (2014). "Folat Eksikliği ve Probiyotikler". *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2(2): 21-36.
8. Shane, B. Folate chemistry and metabolism. In *Folate in Health and Disease*; Bailey, L.B., Ed.; CRC Press: New York, NY, USA, 2010; pp. 2-3.
9. Keser, N., Pazarbaşı, A., Özpak, L. (2014). "Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesi ve Folat Metabolizması". *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(2): 237-256.
10. Dayı, T., Pekcan, G. (2019). "Gebelerde Folik Asit Destegi Ve Güncel Yaklaşımlar". *Food And Health*, 5(2): 128-138.
11. Gropper SS, Smith JL. *Advanced nutrition and human metabolism*, 6th Edition [Internet]. Wadsworth Belmont, CA; 2013. p. 344-353. Available from: <https://>

- www.cengage.co.uk/ books/9781133104056/
12. Health NI of Folate. Dietary Supplement Fact Sheet. [Internet]. National Institutes of Health. 2012 [cited 2018 Jun 6]. p. 1–10. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/#en2>
  13. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3(3):370–84.
  14. Avşar, A., Kaya, S., Kaya, B. (2012). “Türkiye’de Folik Asit Perikonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı Mıdır? ”. *Ankara Medical Journal*, 12(4): 188-194.
  15. Güran, Ş., Çoban, Z. D. (2012). “Nöral Tüp Defektinde Etkilenen Mekanizmalar, Hastalığın Moleküler Biyolojisi ve Genetiği”. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 21(4): 224-229.
  16. Bortolus, R., Blom, F., Filippini, F., Van Poppel, M. N., Leoncini, E., de Smit, D. J., Mastroiacovo, P. (2014). “Prevention Of Congenital Malformations And Other Adverse Pregnancy Outcomes With 4.0 mg Of Folic Acid: Community-Based Randomized Clinical Trial in Italy And The Netherlands”. *BMC pregnancy and childbirth*, 14(1): 166
  17. Kabarın, S., Ayaz, A. (2013). “Maternal ve Fetal Sağlık Üzerinde B12, Folik Asit, A, D, E ve C Vitaminlerinin Etkileri”. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(2): 103-112.
  18. Rai V. Folate pathway gene MTHFR C677T polymorphism and risk of lung cancer in Asian populations. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(21):9259–64.
  19. Blagosklonny, M. V. (2005). “Molecular Theory Of Cancer”. *Cancer Biology & Therapy*, 4(6): 621-627.
  20. Kim, Y. I. (2004). “Will Mandatory Folic Acid Fortification Prevent Or Promote Cancer?”. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 80(5): 1123-1128.
  21. McNulty, H., Scott, J. M. (2008). “Intake And Status Of Folate And Related B-Vitamins: Considerations and Challenges In Achieving Optimal Status”. *British Journal of Nutrition*, 99(3): 48-54.
  22. Kabarın, S., Ayaz, A. (2013). “Maternal ve Fetal Sağlık Üzerinde B12, Folik Asit, A, D, E ve C Vitaminlerinin Etkileri”. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(2): 103-112.
  23. BALKİS, Beyzanur, et al. “Folik Asitin Kanser Hücreleri Üzerine Etkisi ve Sitotoksitelerinin Değerlendirilmesi.” *Bilim Armonisi* 5.2 (2023): 24-31.
  24. Keser, N., Pazarbaşı, A., Özpak, L. (2014). “Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesi ve Folat Metabolizması”. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(2): 237-256.
  25. Gruber B. B-group vitamins: chemoprevention? *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2016;25(3):561–8. Available from: <http://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2016/25/3/561/>. Review on the role of B vitamins in chemoprevention.
  26. Pieroth, R., Paver, S., Day, S., Lammersfeld, C. (2018). “Folate And Its Impact On Cancer Risk”. *Current Nutrition Reports*, 7(3): 70-84.
  27. Kim, Y. I. (2003). “Role Of Folate In Colon Cancer Development And Progression”. *The Journal Of Nutrition*, 133(11): 3731-3739.
  28. Fan C, Yu S, Zhang S, Ding X, Su J, Cheng Z. Association between folate intake and risk of head and neck squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(42): e8182. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201710200-00039>
  29. Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Talamini R, Olshan AF, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium Carlotta. 2016;136(4):904–14
  30. Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;29(2):250–8. <https://doi.org/10.1111/jgh.12446>
  31. Lin HL, An QZ, Wang QZ, Liu CX. Folate intake and pancreatic cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis. *Public Health*. 2013;127(7):607–13
  32. He H, Shui B. Folate intake and risk of bladder cancer: a metaanalysis of epidemiological studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(3):286–92.
  33. Pakdemirli, A., Toksöz, F. (2019). “Folik Asidin Endotel Hücrelerinde Proliferasyon Üzerine Etkisi”. *Tepecik Eğitim. ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 29(1): 86-90
  34. Kotsopoulos, J., Kim, Y. I., Narod, S. A. (2012). “Folate And Breast Cancer: What About High-Risk Women?”. *Cancer Causes & Control*, 23(9): 1405-1420.
  35. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res: Curr Rev*. 2013;35(1):25–35.
  36. Zhang D, Wen X, Wu W, Guo Y, Cui W. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PLoS One*. 2015;10(5):1–16.
  37. Rai V. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and breast cancer risk in asian populations. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(14):5853–60.
  38. Bistulfi G, Vandette E, Matsui S-I, Smiraglia DJ. Mild folate deficiency induces genetic and epigenetic instability and phenotype changes in prostate cancer cells. *BMC Biol*. 2010;8:6.
  39. Marini NJ, Gin J, Ziegler J, Keho KH, Ginzinger D, Gilbert DA, et al. The prevalence of folate-remedial MTHFR enzyme variants in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jun;105(23):8055–60.
  40. Miller, J. W., Ulrich, C. M. (2013). “Folic Acid And Cancer—Where Are We Today?”. *The Lancet*, 381(9871): 974-976.
  41. Pieroth, Renee, et al. “Folate and its impact on cancer risk.” *Current nutrition reports* 7 (2018): 70-84.
  42. Hibbard, B.M.; Hibbard, E.D.; Jeffcoate, T.N. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1965, 44, 375–400.
  43. Smithells, R.; Nevin, N.; Seller, M.; Sheppard, S.; Harris, R.; Read, A.; Fielding, D.; Walker, S.; Schorah, C.; Wild, J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983, 1, 1027–1031.

44. Mulinare, J.; Cordero, J.F.; Erickson, J.D.; Berry, R.J. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988, 260, 3141–3145.
45. Bower, C.; Stanley, F.J. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med. J. Aust.* 1989, 150, 613–619.
46. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991, 338, 131–137.
47. Czeizel, A.E.; Dudas, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 1832–1835.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects—1983–1991. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1991, 40, 513–516.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm. Rep.* 1992, 41, 1–7.
50. Institute of Medicine. Folate. In *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1998; pp. 196–305.
51. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2009, 150, 626–631.
52. Ray, J.G.; Singh, G.; Burrows, R.F. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG* 2004, 111, 399–408.
53. Quinlivan, E.P.; Gregory, J.F., III. Reassessing folic acid consumption patterns in the United States (1999–2004): potential effect on neural tube defects and overexposure to folate. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 1773–1779.
54. Yang, Q.H.; Carter, H.K.; Mulinare, J.; Berry, R.J.; Friedman, J.M.; Erickson, J.D. Race-ethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2002. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 1409–1416.
55. Rader, J.I.; Weaver, C.M.; Angyal, G. Total folate in enriched cereal-grain products in the United States following fortification. *Food Chem.* 2000, 70, 275–289.
56. Berner, L.A.; Clydesdale, F.M.; Douglass, J.S. Fortification contributed greatly to vitamin and mineral intakes in the United States, 1989–1991. *J. Nutr.* 2001, 131, 2177–2183.
57. Imhoff-Kunsch, B.; Flores, R.; Dary, O.; Martorell, R. Wheat flour fortification is unlikely to benefit the neediest in Guatemala. *J. Nutr.* 2007, 137, 1017–1022.
58. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010, 59, 980–984.
59. Berry, R.J.; Mulinare, J.; Hamner, H.C. Folic acid fortification: neural tube defect risk reduction—a global perspective. In *Folate in Health and Disease*, 2nd ed.; Bailey, L.B., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2010; pp. 179–204.
60. Molloy, A.M.; Kirke, P.N.; Troendle, J.F.; Burke, H.; Sutton, M.; Brody, L.C.; Scott, J.M.; Mills, J.L. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 2009, 123, 917–923.
61. Institute of Medicine. Folate. In *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1998; pp. 196–305.
62. Ciappio, E.; Mason, J.B. Folate and carcinogenesis basic mechanisms. In *Folate in Health and Disease*, 2nd ed.; Bailey, L.B., Eds.; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2009; pp. 235–262.
63. Bailey, L. Folic Acid. *Handbook of Vitamins*; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2007.
64. Sweeney, M.; McPartlin, J.; Scott, J. Folic acid fortification and public health: Report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum. *BMC Public Health* 2007, 7, 41.
65. Bailey, R.L.; Mills, J.L.; Yetley, E.A.; Gahche, J.J.; Pfeiffer, C.M.; Dwyer, J.T.; Dodd, K.W.; Sempos, C.T.; Betz, J.M.; Picciano, M.F. Unmetabolized serum folic acid and its relation to folic acid intake from diet and supplements in a nationally representative sample of adults aged  $\geq 60$  y in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 92, 383–389.
66. Morris, M.S.; Jacques, P.F.; Rosenberg, I.H.; Selhub, J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 91, 1733–1744.
67. TANRIVERDİ, Esra ÇINAR. “Zühal ÖZKURT.” *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 10.1 (2017): 71–4.
68. Çelik, Abdullah. *Bis-antranilesterlerden sülfonamid sentezi*. MS thesis. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2015.



## Bölüm 65

# MULTİVİTAMİN KOMPLEKSLERİ

Ezgi TÜRKÖĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Multivitamin takviyeleri genellikle A vitamini, B1 (Tiamin), B2 (Riboflavin), B3 (Niasin) B5 (Pantotenik Asit), B6 (Piridoksin), B7 (Biyotin), B9 (Folik Asit, Folat) ve B12 (Kobalamin), C vitamini, D vitamini, E ve K vitamini ve yanında bazı eser element ve mineralleri içeren komplekslerden oluşur. Multivitamin kompleksleri tüm dünyada potansiyel sağlık faydaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu takviyelerin çoğu birey için dengeli ve sağlıklı bir diyetle ek fayda sağlamadığı görülmüştür (1). Yapılan çalışmalar kanser hastalarının %80'inin multivitamin ve/veya mineral takviyesi aldığını göstermiştir (2). Multivitamin kullanımı ile kanser insidansında küçük bir fayda sağlanması dışında multivitamin ve mineral takviyesinin kanseri önlemede çok az faydası olduğu veya hiç faydası olmadığı görülmüştür(3). Bu bölümde kanser türlerine göre multivitamin kompleksleri kullanımının hastalık insidansı ve gidişatı üzerinde etkili olup olmadığı bilimsel yayınlar eşliğinde derlenmeye çalışılmıştır.

### PROSTAT KANSERİ VE MULTİVİTAMİN TAKVİYELERİ

Multivitamin takviyelerinin düzenli kullanımının erken veya lokalize prostat kanseri riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiş (4). Ancak iki çalışmada yüksek miktarda multivitamin takviyesi kullanan erkeklerde ilerlemiş veya ölümcül prostat kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir (4,5). Bu çalışmada düzenli multivitamin kullanımı prostat kanserinden ölüm oranında küçük bir artışla ilişkilendirilmiştir (5). Stevens ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ayda 15 ve üzeri multivitamin preparatı kullandığı bilinen erkeklerde kullanmayanlara göre artmış ölümcül prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir(RR = 1.07, %95 GA(güven aralığı) = 0.99-1.15) (5).

### MEME KANSERİ VE MULTİVİTAMİN TAKVİYELERİ

Kadınlarda yapılan bir çalışmada antioksidan kullanan hastalarda (vitamin E vitamin C multivitamin ) ölüm riskinde %18 (hazard ratio (HR)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, ezgiturk\_90@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3846-7047



çalışmada özofagus adenokarsinom, mide kardiya adenokarsinom ve mide kardiya dışı adenokarsinomu riski ile multivitamin takviyelerinin kullanımı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (15). Yine yapılan bir çalışmada vitamin C, vitamin E ve multivitamin takviyelerinin kullanımı ile mide kanseri mortalitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında; multivitamin kullanımı ile mide kanseri mortalitesi arasında multivitamin kullanım süresine bakılmaksızın bir ilişki bulunmamıştır (RR, 0,89; %95 CI, 0,77-1,03) (16).

## KOLON KANSERİ VE MULTİVİTAMİN TAKVİYELERİ

III. evre kolon kanseri tanısı alan hastalarda multivitamin kullanımının kanserin tekrarlamasıyla ve hastaların hayatta kalma oranıyla ilişkisi araştırılmış olup ne advujan kemoterapi sırasında ne de kematerapiden 6 ay sonrasında tutarlı hiçbir fayda göstermediği bildirilmiştir (17). Kullanım süresi ve/veya miktarı kanserin nüksetmesi ve/veya ölüm oranı ile ilişkilendirilememiştir (17).

Multivitamin takviyeleri ile onkolojik tedavilerde kullanılan kemoteröpatik ilaçlar arasında etkileşime bakıldığında; bu konudaki yayınlar sınırlı olmakla birlikte multipl myelom ve mantle hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan bortezomibin multivitamin kompleksleri (A ve E vitamini içeren, demir içermeyen) ile birlikte kullanıldığında özellikle içerdiği C vitamininden dolayı bortezomibin teröpatik etkinliğini azalttığı görülmüştür. (18,19) Diğer sık kullanılan kemoterapötiklerle multivitamin komplekslerinin ilaç etkileşimine dair literatürde kanıt bulunmamıştır.

## SONUÇ

Multivitamin ve mineral takviyesi kullanımının olumsuz yan etki potansiyeli olmasına karşın kanser hastaları ve uzun dönem hayatta kalanlar arasında faydası da olabilir (20). Bu takviyeler sağlıklı diyetle beslenemeyen hastalarda besleme durumunu iyileştirmeye yardımcı olabilir (21).

Multivitamin kullanımı ile kanser insidansında küçük bir fayda sağlanması dışında multivitamin ve mineral takviyesinin kanseri önlemede çok az faydası olduğu veya hiç faydası olmadığı görülmüştür(3). Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde multivitamin-multimineral tedavisinin kansere (RR: 0,96; %95 GA: 0,88, 1,04) bağlı mortalite üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (22). Sonuç olarak bu konuda yayınlar çelişkili sonuçlar da içermektedir, bu takviyelerin rutinde kullanımı önerilmemekle beraber seçilmiş hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır, ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Han-Yao Huang, Benjamin Caballero, Stephanie Chang, et al. The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults: a systematic review for a National Institutes of Health state-of-the-science conference. *Ann Intern Med*, 2006 Sep 5;145(5):372-85. doi: 10.7326/0003-4819-145-5-200609050-00135.
2. A J Gescher, R A Sharma, W P Steward, et al. Cancer chemoprevention by dietary constituents: a tale of failure and promise. *Lancet Oncol*, Volume 2, Issue 6, June 2001, Pages 371-379. doi: 10.1016/S1470-2045(00)00392-2.
3. Elizabeth A O'Connor, Corinne V Evans, Ilya Ivlev et al. Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2022 Jun 21;327(23):2334-2347. doi: 10.1001/jama.2021.15650.
4. Karla A Lawson, Margaret E Wright, Amy Subar, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst*, 2007 May 16;99(10):754-64. doi: 10.1093/jnci/djk177.
5. Victoria L Stevens, Marjorie L McCullough, W Ryan Diver, et al. Use of multivitamins and prostate cancer mortality in a large cohort of US men. *Cancer Causes Control*, 2005 Aug;16(6):643-50. doi: 10.1007/s10552-005-0384-5.
6. Sarah Nechuta, Wei Lu, Zhi Chen, et al. Vitamin Supplement Use During Breast Cancer Treatment and Survival: A Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, (2011) 20 (2): 262-271. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1072>
7. Christine B. Ambrosone, Gary R. Zirpoli, et al. Alan D. Hutson. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol*, 2020 Mar 10; 38(8): 804-814. doi: 10.1200/JCO.19.01203.

8. M.L. Lesperance, I.A. Olivotto, N. Forde et al. Mega-Dose Vitamins and Minerals in the Treatment of Non-Metastatic Breast Cancer: An Historical Cohort Study. *Breast Cancer Research and Treatment* ,2022 volume 76, p. 137–143.
9. Kwan ML, Greenlee H, Lee VS, et al. Multivitamin use and breast cancer outcomes in women with early-stage breast cancer: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:195-205.
10. S Wassertheil-Smoller , A P McGinn, N Budrys, et al. Multivitamin and mineral use and breast cancer mortality in older women with invasive breast cancer in the women's health initiative. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Oct;141(3):495-505. doi: 10.1007/s10549-013-2712-x. Epub 2013 Oct 9.
11. Aminah Jatoi<sup>1</sup>, Brent Williams, Frank Nichols, et al. Is voluntary vitamin and mineral supplementation associated with better outcome in non-small cell lung cancer patients? Results from the Mayo Clinic lung cancer cohort. *Lung Cancer*, 2005 Jul;49(1):77-84. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.01.004.
12. Aminah Jatoi, Brent A Williams, Randolph Marks, et al. Exploring vitamin and mineral supplementation and purported clinical effects in patients with small cell lung cancer: results from the Mayo Clinic lung cancer cohort. *Nutr Cancer*, 2005;51(1):7-12. doi: 10.1207/s15327914nc5101\_2.
13. Jin-Hu Fan<sup>1</sup>, Jian-Bing Wang<sup>2</sup>, Huan Yang, et al. Mortality after multivitamin supplementation: Nearly 35-year follow-up of the randomized Linxian Dysplasia Nutrition Intervention Trial. *Cancer*, 2022 Aug 1;128(15):2939-2948. doi: 10.1002/cncr.34344.
14. Jessica C Goodwin, Qichen Wang, Pao-Hwa Lin, Supplement use and gastric cancer risk in the Southern Community Cohort Study. *Cancer Causes Control*, 2023 Oct;34(10):897-907. doi: 10.1007/s10552-023-01734-7.
15. Sonja P. Dawsey, Albert Hollenbeck, Arthur Schatzkin, et al. A Prospective Study of Vitamin and Mineral Supplement Use and the Risk of Upper Gastrointestinal Cancers. *PLoS, One* 2014 Feb 18;9(2):e88774. doi: 10.1371/journal.pone.0088774.
16. Eric J. Jacobs; Cari J. Connell; Marjorie L. McCullough, et al. Vitamin C, Vitamin E, and Multivitamin Supplement Use and Stomach Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002 Jan;11(1):35-41.
17. Kimmie Ng, Jeffrey A Meyerhardt, Jennifer A Chan, et al. Multivitamin use is not associated with cancer recurrence or survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol*, 2010 Oct 1;28(28):4354-63. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0362.
18. Perrone G, Hideshima T, Ikeda H, et al, "Ascorbic Acid Inhibits Antitumor Activity of Bortezomib in Vivo," *Leukemia*, 2009, 23:1679-86. doi: 10.1038/leu.2009.83
19. Zou W, Yue P, Lin N, et al, "Vitamin C Inactivates the Proteasome Inhibitor PS-341 in Human Cancer Cells," *Clin Cancer Res*, 2006, 12:273-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0503.
20. Christine M Velicer , Cornelia M Ulrich, et al. Vitamin and Mineral Supplement Use Among US Adults After Cancer Diagnosis: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):665-73. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5905.
21. Doyle C, Kushi LH, Byers T, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*, 2006 Nov-Dec;56(6):323-53. doi: 10.3322/canjclin.56.6.323.
22. Macpherson H, Pipingas A, Pase MP. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2013 Feb;97(2):437-44. doi: 10.3945/ajcn.112.049304.



## Bölüm 66

### KETOJENİK DİYET

Ömer Faruk KUZU<sup>1</sup>

#### KETOJENİK DİYET

Ketojenik diyet şekli yeterli protein, düşük karbohidrat ve yüksek yağdan alınımından oluşur. Ketojenik diyetle karbohidrattan fakir beslenme şekli uygulanır. Günlük en fazla 50 gr karbohidrat alınmasına izin verilir.(4) Bu diyet şekli ile açlık sistemi uyarılıp kandaki keton miktarı artırılır ve kan glikoz seviyesi düşürülür. Böylelikle yüksek oranda yağ asidi oksidasyonu ile asetil-CoA üretimi gözlenir(5).Bu diyet şekli ile insülin salgılanması azaltılıp yağ asitlerini yağ oksidasyonu ile keton cisimlerine çevirip enerji kaynağı olarak kullanılması yönüyle malignitelerde bir tedavi şekli olarak karışımıza çıkmaktadır.(6)

Yapılan prelinik çalışmalar gösterdi ki ketojenik diyet ile birçok tümörün gelişmesini yavaşlatılmakta, durdurabilmekte ve hatta hastaların sağ kalım süreleri uzatılabilmektedir. Ketojenik diyet uygulayanlarda metastaz olasılığının azaldığına dair de olumlu sonuçlar izlenmiştir. Bununla birlikte ketojenik diyet ile beraber hastalara ek olarak orta zincirli yağ asidi, omega-3 verilebilir. (7)Kanserli hastalarda glikoz metabolizması üzerinden insülin like growth faktör(IGF) gibi hor-

mon miktarlarının artmasına bağlı olarak tümör hücrelerinde de büyüme olmaktadır. Bu durumu engellemek için kanserli hastalarda ketojenik diyet uygulayarak farklı bir metabolizma yolu aktive edilmektedir. Ketojenik diyet yeterli düzeyde protein ve esansiyel aminoasit içermesinde dolayı tümör hücrelerinin büyümesini baskılabilmektedir. Diyetin kanserli hastalar üzerinde uygulanmasının terapötik açıdan uygun görülmesi birlikte, uygulanması yönünde fikir birlikleri mevcuttur. Bu diyet şeklinin daha çok kolon kanseri ve GBM hastalarında yaşam ömrü üzerinde olumlu etkileri izlenmektedir.(8) Kemoterapi ile birlikte ketojenik diyet uygulanmasının metastaz gelime olasılığını önemli ölçüde azalmaktadır. Uzun vadede ketojenik diyet tedavisinin hastalık prognozlarında oranda iyileşme sağladığı bazı çalışmalarda da görülmüştür. Ketojenik diyet hastalarda yaşam ömründe belirgin artışa neden olmaktadır. Geniş ölçekli bakıldığında güvenilir tedavi yöntemleri arasında değerlendirilebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur(9). Elde edilen vakalar ve klinik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında bu diyet şeklinin umut vadettiği gözlenmektedir. Bunlarla birlikte ketojenik diyetin

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, drfarukkuzu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3197-7861

## KAYNAKLAR

- Weber D, Aminzadeh-Gohari S, ... JTM, 2020 undefined. Ketogenic diet in the treatment of cancer—where do we stand? Elsevier [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819304272>
- Cancer SMN and, 2021 undefined. Effectiveness of ketogenic diets on the survival of adult oncological patients. Taylor & FrancisS MinzerNutrition and Cancer, 2021•Taylor & Francis [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 12];73(11–12):2155–65. Available from: [https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2020.1836243?casa\\_token=CASHOG8ffhMAAAAA:VWlfYHv5SqxXd6pY-bP5uH2O\\_Oga1iyOFMtcwG8k73xlkXJba42eMewmEjgr6cfUpwSAoLT9anN1DDVnC](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2020.1836243?casa_token=CASHOG8ffhMAAAAA:VWlfYHv5SqxXd6pY-bP5uH2O_Oga1iyOFMtcwG8k73xlkXJba42eMewmEjgr6cfUpwSAoLT9anN1DDVnC)
- Heber D, Clinics ZLM, 2016 undefined. Nutrition intervention in cancer. medical.theclinics.com [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: [https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125\(16\)37302-3/abstract](https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125(16)37302-3/abstract)
- Minzer S. Effectiveness of Ketogenic Diets on the... - Google Akademik [Internet]. [cited 2023 Nov 12]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=Minzer+S.+Effectiveness+of+Ketogenic+Diets+on+the+Survival+of+Adult+Oncological+Patients.+Nutr+Cancer.+2020%3B19%3A1-11&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Minzer+S.+Effectiveness+of+Ketogenic+Diets+on+the+Survival+of+Adult+Oncological+Patients.+Nutr+Cancer.+2020%3B19%3A1-11&btnG=)
- Woolf E, research ASJ of lipid, 2015 undefined. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. AS-BMB [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)35635-2/abstract](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)35635-2/abstract)
- Wang Y, Suk F, Cancers YL, 2020 undefined. Loss of HMGCS2 enhances lipogenesis and attenuates the protective effect of the ketogenic diet in liver cancer. mdpi.comYH Wang, FM Suk, YJ LiaoCancers, 2020•mdpi.com [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/7/1797>
- Weber D, Aminzadeh-Gohari S, ... JTM, 2020 undefined. Ketogenic diet in the treatment of cancer—where do we stand? Elsevier [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819304272>
- Minzer S. Effectiveness of Ketogenic Diets on the... - Google Akademik [Internet]. [cited 2023 Nov 12]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=Minzer+S.+Effectiveness+of+Ketogenic+Diets+on+the+Survival+of+Adult+Oncological+Patients.+Nutr+Cancer.+2020%3B19%3A1-11.&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Minzer+S.+Effectiveness+of+Ketogenic+Diets+on+the+Survival+of+Adult+Oncological+Patients.+Nutr+Cancer.+2020%3B19%3A1-11.&btnG=)
- Hagihara K, Kajimoto K, Osaga S, Nagai N, Shimosegawa E, Nakata H, et al. Promising effect of a new ketogenic diet regimen in patients with advanced cancer. mdpi.comK Hagihara, K Kajimoto, S Osaga, N Nagai, E Shimosegawa, H Nakata, H Saito, M NakanoNutrients, 2020•mdpi.com [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1473>
- Metabolic RKCO in CN&, 2019 undefined. The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. journals.lww.comRJ KlementCurrent Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2019•journals.lww.com [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: [https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Fulltext/2019/03000/The\\_emerging\\_role\\_of\\_ketogenic\\_diets\\_in\\_cancer.7.aspx?casa\\_token=GNG1IHZkUUcAAAAA:EbDLMylwJJKPWeQcMZ5izFe6EstJ-peJRbCKFBwn1q30Sl50E7Ev57C\\_87UIQ77LSqr7ia-OMPsB0ZHVGl4dYw10wuakuv93g](https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Fulltext/2019/03000/The_emerging_role_of_ketogenic_diets_in_cancer.7.aspx?casa_token=GNG1IHZkUUcAAAAA:EbDLMylwJJKPWeQcMZ5izFe6EstJ-peJRbCKFBwn1q30Sl50E7Ev57C_87UIQ77LSqr7ia-OMPsB0ZHVGl4dYw10wuakuv93g)
- Cohen C, Fontaine K, ... RATJ of, 2018 undefined. A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. academic.oup.comCW Cohen, KR Fontaine, RC Arend, RD Alvarez, CA Leath III, WK Huh, KS Bevis, KH KimThe Journal of nutrition, 2018•academic.oup.com [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/148/8/1253/5064353>
- Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: a randomized, controlled. mdpi.comCW Cohen, KR Fontaine, RC Arend, T Soleymani, BA GowerNutrients, 2018•mdpi.com [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/9/1187>
- DO SM, DO MS, Nutrients KGD, 2020 undefined. Understanding the mechanisms of diet and outcomes in colon, prostate, and breast cancer; malignant gliomas; and cancer patients on immunotherapy. mdpi.comS Mann DO, M Sidhu DO, K Gowin DONutrients, 2020•mdpi.com [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2226>
- Ciusani E, Vasco C, Rizzo A, Girgenti V, Padelli F, Pellegatta S, et al. MR-Spectroscopy and Survival in Mice with High Grade Glioma Undergoing Unrestricted Ketogenic Diet. Nutr Cancer. 2021;73(11–12):2315–22.
- Woolf E, research ASJ of lipid, 2015 undefined. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. AS-BMB [Internet]. [cited 2023 Nov 12]; Available from: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)35635-2/abstract](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)35635-2/abstract)
- Wang Y, Suk F, Cancers YL, 2020 undefined. Loss of HMGCS2 enhances lipogenesis and attenuates the protective effect of the ketogenic diet in liver cancer. mdpi.comYH Wang, FM Suk, YJ LiaoCancers, 2020•mdpi.com [Internet]. [cited 2023 Nov 18]; Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/7/1797>
- Khodabakhshi A, Akbari M, Mirzaei H, Nutrition TSC, 2021 undefined. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Nov 18]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561420303393?casa\\_token=0caz8Gxj-C\\_4AAAAA:1nQWfgPra4A7kFBzU8jrjPwEFNhvZY-95SJpz2nJTQX5M7rVraaFHraDBKRFzLYZN0QoI-PaszM0I](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561420303393?casa_token=0caz8Gxj-C_4AAAAA:1nQWfgPra4A7kFBzU8jrjPwEFNhvZY-95SJpz2nJTQX5M7rVraaFHraDBKRFzLYZN0QoI-PaszM0I)

18. Klement R, Schäfer G, and RSJ of T, 2020 undefined. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: an interim analysis of the KETOCOMP study. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Nov 18]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411018310046>
19. Nutrition WT, 2020 undefined. A ketogenic diet combined with melatonin overcomes cisplatin and vincristine drug resistance in breast carcinoma syngraft. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Nov 19]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900719302424?casa\\_token=PugTxZ4iiEkAAA-SkyXoSbtXjR9UTOaAMXzLJWqbNmQIRpoo-i0P1dBvCpU1Uv-DF8\\_PwNeAW0SeTTkZ2F7rFhFeD5o](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900719302424?casa_token=PugTxZ4iiEkAAA-SkyXoSbtXjR9UTOaAMXzLJWqbNmQIRpoo-i0P1dBvCpU1Uv-DF8_PwNeAW0SeTTkZ2F7rFhFeD5o)
20. Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, Feinman R, One EFPL, 2020 undefined. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. *journals.plos.org* Y Zou, S Fineberg, A Pearlman, RD Feinman, EJ FinePLoS One, 2020•*journals.plos.org* [Internet]. [cited 2023 Nov 19]; Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233662>
21. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Nutr J*. 2020 Aug 22;19(1).
22. Branca J, Pacini S, Research MRA, 2015 undefined. Effects of pre-surgical vitamin D supplementation and ketogenic diet in a patient with recurrent breast cancer. *ar.iiarjournals.org* JJV Branca, S Pacini, M RuggieroAnticancer Research, 2015•*ar.iiarjournals.org* [Internet]. [cited 2023 Nov 19]; Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/35/10/5525.short>
23. Practice MİN] of C, 2020 undefined. Survival outcomes of metabolically supported chemotherapy combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy in advanced gastric cancer. *ajol.info* MS İyikesiciNigerian Journal of Clinical Practice, 2020•*ajol.info* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 19]; Available from: <https://www.ajol.info/index.php/njcp/article/view/195898>
24. Hagihara K, Kajimoto K, Osaga S, Nagai N, Shimosegawa E, Nakata H, et al. Promising effect of a new ketogenic diet regimen in patients with advanced cancer. *mdpi.com* K Hagihara, K Kajimoto, S Osaga, N Nagai, E Shimosegawa, H Nakata, H Saito, M NakanoNutrients, 2020•*mdpi.com* [Internet]. [cited 2023 Nov 19]; Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1473>
25. Cohen C, Fontaine K, cancer RAN and, 2020 undefined. A ketogenic diet is acceptable in women with ovarian and endometrial cancer and has no adverse effects on blood lipids: a randomized, controlled trial. Taylor & FrancisCW Cohen, KR Fontaine, RC Arend, BA GowerNutrition and cancer, 2020•Taylor & Francis [Internet]. 2019 May 18 [cited 2023 Nov 19];72(4):584–94. Available from: [https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2019.1645864?casa\\_token=E-GQRteAR3vsAAAAA.vzp52MKDiZHxFAY\\_oa9E-cpNwGSltp0Gv2PUN-DJX6Px2EIGQDbQPl-Y3aP-14yo0SGuBcIrUIMbvEYaSf](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2019.1645864?casa_token=E-GQRteAR3vsAAAAA.vzp52MKDiZHxFAY_oa9E-cpNwGSltp0Gv2PUN-DJX6Px2EIGQDbQPl-Y3aP-14yo0SGuBcIrUIMbvEYaSf)
26. Noorlag L, Vos F De, Kok A, Broekman M, Nutrition TSC, 2019 undefined. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Nov 19]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418325196?casa\\_token=jn3OxnYNaFsAAAA:BagCfLXtVXuEjI4pcZZjxc7CIHNXm8DqV-8ZAqGXBPcGCRBdVmUkc-qBGnhiwdWuKpbVUe-LiBaEA](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418325196?casa_token=jn3OxnYNaFsAAAA:BagCfLXtVXuEjI4pcZZjxc7CIHNXm8DqV-8ZAqGXBPcGCRBdVmUkc-qBGnhiwdWuKpbVUe-LiBaEA)
27. Noorlag L, Vos F De, Kok A, Broekman M, Nutrition TSC, 2019 undefined. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Nov 19]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418325196?casa\\_token=gNcXnD6ym7wAAAA:zELtlk1QK2fwEyhJkgDKs7v7dujCNW1W-VAzRYZuzdwnGU6NkrWARsfsF9JMKqudpC-rgl-AVF3G0](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418325196?casa_token=gNcXnD6ym7wAAAA:zELtlk1QK2fwEyhJkgDKs7v7dujCNW1W-VAzRYZuzdwnGU6NkrWARsfsF9JMKqudpC-rgl-AVF3G0)



## Bölüm 67

# AKDENİZ DİYETİ

Osman Bilge KAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser, en sık karşılaşılan ikinci ölüm sebebi olup büyük bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde, 2020 yılında 19,3 milyon yeni vakaya tanı konmuş ve yaklaşık 10 milyon ölüm bildirilmiştir (1). Yalnızca ABD’de, 2023 yılında, 2 milyona yakın yeni vaka saptanmış ve 609.820 kanser nedeniyle ölüm kayda geçmiştir (2).

Risk faktörlerine bakıldığında; kalıtsal özellikler, kimyasallara maruziyet, sigara ve alkol aşırı tüketimi, hormonal etkiler, viral enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti yaşam tarzı ve beslenme gibi birçok bireysel ve çevresel etmen kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Diyet, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değiştirilebilir, önemli faktörlerdir (3-6). Tüm kanser ilişkili ölümlerin %30-35 gibi yüksek bir dilimi diyet ile ilişkilidir ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerle kanserden %30-50 oranında korunmak mümkün olabilmektedir (7-9).

Düzenli meyve-sebze tüketimi (özellikle kırmızı meyveler, sarımsak, turpgiller, kabak, brokoli vs.) ve bunun sonucu olarak selenyum, vitamin D ve B12, folik asit, likopenler ile karote-

noidlerin düzenli alımı kanser oluşumuna karşı koruyucu bir rol oynamaktadır. Meme prostat ve kolorektal kanser oluşumunda %60-70’lere varan, akciğer kanserlerinde ise %40-50’leri bulan bir koruyuculuk söz konusudur (7). Yüksek düzeyde lif ile ılımlı süt ve süt ürünleri tüketimi bir çok kansere (örn: kolorektal, akciğer, mide, meme ve özefagus kanserleri) yakalanma riskini azaltırken; et, hayvansal yağ tüketiminin fazla olması ve yiyeceklerin yüksek ısılarda pişirilmesi kolorektal kanserler ön planda olmak üzere mide ve prostat kanseri riskini artırmaktadır (4,10-12).

Ancel Keys tarafından 1960’larda tanımlanan “Akdeniz Diyeti” dünya çapında en çok bilinen ve en çok araştırılan beslenme biçimlerinden biridir. Akdeniz diyeti, yalnızca bir beslenme şekli olmayıp, bir yaşam tarzı olarak benimsenmiştir (13).

### AKDENİZ DİYETİ TANIMI VE UNSURLARI

#### Tanım

Akdeniz diyeti, akdenize kıyısı olan ülkelerin tarih boyunca beslenme alışkanlıklarından şe-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., osmanbkaya@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9795-8631

## SONUÇ

Akdeniz diyeti, bir beslenme alışkanlığından ziyade bir yaşam tarzını bizlere telkin etmelidir. Fiziksel olarak aktif olunan, sebze ve meyve tüketiminin diyetin temelini oluşturduğu, ana yağ kaynağı olarak zeytinyağının tüketildiği ve kabuklu yemişlerle doymamış yağ asidi alımının desteklendiği, kırmızı et ve hayvansal yağların kısıtlandığı, enerji ve protein kaynağı olarak süt ürünlerinin ve bakliyatın ön plana çıktığı, alkol tüketiminin sınırlandırıldığı ve özellikle şarap tüketimi ile tanımlandığı, stresten uzak bir yaşam tarzı olarak düşünülmelidir.

Akdeniz diyetinde sıkça tüketilen besinlerin içerdiği yüksek antioksidan, vitamin, lif ve doymamış yağ asitlerinin metabolik etkileri düşünüldüğünde anti-kanser etkilerin beklenmesi akılcı bir yaklaşımdır. Bu sebeple bilimsel araştırmalara konu olması doğaldır. Çalışmaların da gösterdiği üzere, hem genel olarak karsinogenezis üzerine etkileri, hem de çeşitli kanserlerin ayrı ayrı risklerini azaltması ve sağ kalımı uzatacak olumlu etkileri bizleri yaşam tarzımızı bir kez daha gözden geçirmeye itiyor.

## KAYNAKLAR

1. The World Health Organization. The Global Health Observatory. Global health estimates: Leading causes of death. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.
3. Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer - review paper. *Ann Agric Environ Med*. 2019 Mar 22;26(1):1-7. doi: 10.26444/aaem/94299. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30922021.
4. Ricceri F, Giraudo MT, Fasanelli F, Milanese D, Scianameo V, Fiorini L, Sacerdote C. Diet and endometrial cancer: a focus on the role of fruit and vegetable intake, Mediterranean diet and dietary inflammatory index in the endometrial cancer risk. *BMC Cancer*. 2017 Nov 13;17(1):757. doi: 10.1186/s12885-017-3754-y. PMID: 29132343; PMCID: PMC5683600.
5. Hodge AM, Bassett JK, Shivappa N, Hébert JR, English DR, Giles GG, Severi G. Dietary inflammatory index, Mediterranean diet score, and lung cancer: a prospective study. *Cancer Causes Control*. 2016 Jul;27(7):907-17. doi: 10.1007/s10552-016-0770-1. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27294725; PMCID: PMC5550291.
6. Bodén S, Myte R, Wennberg M, Harlid S, Johansson I, Shivappa N, Hébert JR, Van Guelpen B, Nilsson LM. The inflammatory potential of diet in determining cancer risk; A prospective investigation of two dietary pattern scores. *PLoS One*. 2019 Apr 12;14(4):e0214551. doi: 10.1371/journal.pone.0214551. PMID: 30978193; PMCID: PMC6461253.
7. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J*. 2004 Oct 20;3:19. doi: 10.1186/1475-2891-3-19. PMID: 15496224; PMCID: PMC526387.
8. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):549-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24351322.
9. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008 Sep;25(9):2097-116. doi: 10.1007/s11095-008-9661-9. Epub 2008 Jul 15. Erratum in: *Pharm Res*. 2008 Sep;25(9):2200. Kunnumakkara, Ajaikumar B [corrected to Kunnumakkara, Ajai-kumar B]. PMID: 18626751; PMCID: PMC2515569.
10. Fliss-Isakov N, Kariv R, Webb M, Ivancovsky D, Margalit D, Zelber-Sagi S. Mediterranean dietary components are inversely associated with advanced colorectal polyps: A case-control study. *World J Gastroenterol*. 2018 Jun 28;24(24):2617-2627. doi: 10.3748/wjg.v24.i24.2617. PMID: 29962818; PMCID: PMC6021767.
11. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Cottet V, Boutron-Ruault MC, Morois S, Grote V, Teucher B, Boeing H, Buijsse B, Trichopoulos D, Adarakis G, Tumino R, Naccarati A, Panico S, Palli D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Engeset D, Skeie G, Lund E, Sánchez MJ, Barricarte A, Huerta JM, Quirós JR, Dorronsoro M, Ljuslinder I, Palmqvist R, Drake I, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, Fedirko V, Jenab M, Romaguera D, Norat T, Trichopoulou A. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol*. 2013 Apr;28(4):317-28. doi: 10.1007/s10654-013-9795-x. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23579425.
12. Pelsler C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Apr;22(4):697-707. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1196-T. PMID: 23549401; PMCID: PMC4129658.
13. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, La Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*. 2019 Jun;67:1-55. doi: 10.1016/j.mam.2019.06.001. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31254553.

14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897866.
15. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Chiva-Blanch G, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Pintó X, Buil-Cosiales P, Sorlí JV, Muñoz MA, Basora-Gallisa J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Mir M, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):e6-e17. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30074-9. PMID: 31003626.
16. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, Mozaffarian D, de Lorgeril M. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014 Jul 24;12:112. doi: 10.1186/1741-7015-12-112. PMID: 25055810; PMCID: PMC4222885.
17. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Jan;72(1):30-43. doi: 10.1038/ejcn.2017.58. Epub 2017 May 10. PMID: 28488692.
18. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2016 Sep 15;7(5):889-904. doi: 10.3945/an.116.012138. PMID: 27633105; PMCID: PMC5015034.
19. UNESCO. Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity; UNESCO: Paris, France, 2013.
20. Buckland G, Gonzalez CA. The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials. *Br J Nutr*. 2015 Apr;113 Suppl 2:S94-101. doi: 10.1017/S0007114514003936. PMID: 26148926.
21. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobušić Brala C. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*. 2019 May 24;24(10):2001. doi: 10.3390/molecules24102001. PMID: 31137753; PMCID: PMC6571782.
22. Fabiani R. Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: a systematic review of in vivo studies. *Food Funct*. 2016 Oct 12;7(10):4145-4159. doi: 10.1039/c6fo00958a. PMID: 27713961.
23. Cicerale S, Lucas L, Keast R. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. *Int J Mol Sci*. 2010 Feb 2;11(2):458-79. doi: 10.3390/ijms11020458. PMID: 20386648; PMCID: PMC2852848.
24. Servili M, Sordini B, Esposto S, Urbani S, Veneziani G, Di Maio I, Selvaggini R, Taticchi A. Biological Activities of Phenolic Compounds of Extra Virgin Olive Oil. *Antioxidants (Basel)*. 2013 Dec 20;3(1):1-23. doi: 10.3390/antiox3010001. PMID: 26784660; PMCID: PMC4665453.
25. Warleta F, Quesada CS, Campos M, Allouche Y, Beltrán G, Gaforio JJ. Hydroxytyrosol protects against oxidative DNA damage in human breast cells. *Nutrients*. 2011 Oct;3(10):839-57. doi: 10.3390/nu3100839. Epub 2011 Oct 13. PMID: 22254082; PMCID: PMC3257739.
26. Dell'Agli M, Fagnani R, Galli GV, Maschi O, Gilardi F, Bellosta S, Crestani M, Bosisio E, De Fabiani E, Caruso D. Olive oil phenols modulate the expression of metalloproteinase 9 in THP-1 cells by acting on nuclear factor-kappaB signaling. *J Agric Food Chem*. 2010 Feb 24;58(4):2246-52. doi: 10.1021/jf9042503. PMID: 20102205.
27. Goldsmith CD, Vuong QV, Sadeqzadeh E, Stathopoulos CE, Roach PD, Scarlett CJ. Phytochemical properties and anti-proliferative activity of *Olea europaea* L. leaf extracts against pancreatic cancer cells. *Molecules*. 2015 Jul 17;20(7):12992-3004. doi: 10.3390/molecules200712992. PMID: 26193251; PMCID: PMC6332116.
28. Elamin MH, Daghestani MH, Omer SA, Elobeid MA, Virk P, Al-Olayan EM, Hassan ZK, Mohammed OB, Aboussekhra A. Olive oil oleuropein has anti-breast cancer properties with higher efficiency on ER-negative cells. *Food Chem Toxicol*. 2013 Mar;53:310-6. doi: 10.1016/j.fct.2012.12.009. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23261678.
29. Cárdeno A, Sánchez-Hidalgo M, Rosillo MA, Alarcón de la Lastra C. Oleuropein, a secoiridoid derived from olive tree, inhibits the proliferation of human colorectal cancer cell through downregulation of HIF-1 $\alpha$ . *Nutr Cancer*. 2013;65(1):147-56. doi: 10.1080/01635581.2013.741758. PMID: 23368925.
30. Acquaviva R, Di Giacomo C, Sorrenti V, Galvano F, Santangelo R, Cardile V, Gangia S, D'Orazio N, Abraham NG, Vanella L. Antiproliferative effect of oleuropein in prostate cell lines. *Int J Oncol*. 2012 Jul;41(1):31-8. doi: 10.3892/ijo.2012.1428. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22484302.
31. Sirianni R, Chimento A, De Luca A, Casaburi I, Rizza P, Onofrio A, Iacopetta D, Puoci F, Andò S, Maggiolini M, Pezzi V. Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit MCF-7 breast cancer cell proliferation interfering with ERK1/2 activation. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Jun;54(6):833-40. doi: 10.1002/mnfr.200900111. PMID: 20013881.
32. Chimento A, Casaburi I, Rosano C, Avena P, De Luca A, Campana C, Martire E, Santolla MF, Maggiolini M, Pezzi V, Sirianni R. Oleuropein and hydroxytyrosol activate GPER/ GPR30-dependent pathways leading to apoptosis of ER-negative SKBR3 breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):478-89. doi: 10.1002/mnfr.201300323. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24019118.



33. Ricci S, Bruzzese D, DI Carlo A. Evaluation of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, NGAL and MMP-9/NGAL complex in urine and sera from patients with bladder cancer. *Oncol Lett.* 2015 Oct;10(4):2527-2532. doi: 10.3892/ol.2015.3558. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26622883; PMCID: PMC4580016.
34. Coccia A, Bastianelli D, Mosca L, Monticolo R, Panuccio I, Carbone A, Calogero A, Lendaro E. Extra virgin olive oil phenols suppress migration and invasion of T24 human bladder cancer cells through modulation of matrix metalloproteinase-2. *Nutr Cancer.* 2014;66(6):946-54. doi: 10.1080/01635581.2014.922204. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24918476.
35. Smith AN, Muffley LA, Bell AN, Numhom S, Hocking AM. Unsaturated fatty acids induce mesenchymal stem cells to increase secretion of angiogenic mediators. *J Cell Physiol.* 2012 Sep;227(9):3225-33. doi: 10.1002/jcp.24013. PMID: 22105830; PMCID: PMC3305849.
36. Nishioka N, Matsuoka T, Yashiro M, Hirakawa K, Olden K, Roberts JD. Linoleic acid enhances angiogenesis through suppression of angiostatin induced by plasminogen activator inhibitor 1. *Br J Cancer.* 2011 Nov 22;105(11):1750-8. doi: 10.1038/bjc.2011.434. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22015554; PMCID: PMC3242595.
37. Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C, Vaughan MM, Shomaker S, Ramirez RA, Ip MM. Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid. *Cancer Res.* 2002 Aug 1;62(15):4383-9. Erratum in: *Cancer Res* 2002 Oct 1;62(19):5624. PMID: 12154044.
38. Riso P, Visioli F, Erba D, Testolin G, Porrini M. Lycopene and vitamin C concentrations increase in plasma and lymphocytes after tomato intake. Effects on cellular antioxidant protection. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Oct;58(10):1350-8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601974. PMID: 15054415.
39. Perveen R, Suleria HA, Anjum FM, Butt MS, Pasha I, Ahmad S. Tomato (*Solanum lycopersicum*) Carotenoids and Lycopenes Chemistry; Metabolism, Absorption, Nutrition, and Allied Health Claims--A Comprehensive Review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(7):919-29. doi: 10.1080/10408398.2012.657809. PMID: 24915375.
40. Li N, Wu X, Zhuang W, Xia L, Chen Y, Wu C, Rao Z, Du L, Zhao R, Yi M, Wan Q, Zhou Y. Tomato and lycopene and multiple health outcomes: Umbrella review. *Food Chem.* 2021 May 1;343:128396. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128396. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33131949.
41. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys.* 1989 Nov 1;274(2):532-8. doi: 10.1016/0003-9861(89)90467-0. PMID: 2802626.
42. Assar EA, Vidalle MC, Chopra M, Hafizi S. Lycopene acts through inhibition of IκB kinase to suppress NF-κB signaling in human prostate and breast cancer cells. *Tumour Biol.* 2016 Jul;37(7):9375-85. doi: 10.1007/s13277-016-4798-3. Epub 2016 Jan 16. PMID: 26779636.
43. Lin MC, Wang FY, Kuo YH, Tang FY. Cancer chemopreventive effects of lycopene: suppression of MMP-7 expression and cell invasion in human colon cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2011 Oct 26;59(20):11304-18. doi: 10.1021/jf202433f. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21923160.
44. Cirmi S, Maugeri A, Ferlazzo N, Gangemi S, Calapai G, Schumacher U, Navarra M. Anticancer Potential of *Citrus* Juices and Their Extracts: A Systematic Review of Both Preclinical and Clinical Studies. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 30;8:420. doi: 10.3389/fphar.2017.00420. PMID: 28713272; PMCID: PMC5491624.
45. Manthey JA, Grohmann K, Guthrie N. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Curr Med Chem.* 2001 Feb;8(2):135-53. doi: 10.2174/0929867013373723. PMID: 11172671.
46. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* 2010 Dec;2(12):1231-46. doi: 10.3390/nu2121231. Epub 2010 Dec 10. PMID: 22254006; PMCID: PMC3257627.
47. Mansuri ML, Parihar P, Solanki I, Parihar MS. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. *Genes Nutr.* 2014 May;9(3):400. doi: 10.1007/s12263-014-0400-z. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24682883; PMCID: PMC4026439.
48. Pan MH, Chen WJ, Lin-Shiau SY, Ho CT, Lin JK. Tangeretin induces cell-cycle G1 arrest through inhibiting cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as elevating Cdk inhibitors p21 and p27 in human colorectal carcinoma cells. *Carcinogenesis.* 2002 Oct;23(10):1677-84. doi: 10.1093/carcin/23.10.1677. PMID: 12376477.
49. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol.* 2007 Jan 19;109(2):177-206. doi: 10.1016/j.jep.2006.09.006. Epub 2006 Sep 10. PMID: 17157465.
50. Sreekumar S, Sithul H, Muraleedharan P, Azeez JM, Sreeharshan S. Pomegranate fruit as a rich source of biologically active compounds. *Biomed Res Int.* 2014;2014:686921. doi: 10.1155/2014/686921. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24818149; PMCID: PMC4000966.
51. Buring JE, Hennekens CH. beta-carotene and cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1995;22:226-30. doi: 10.1002/jcb.240590828. PMID: 8538202.
52. Bruning A. Inhibition of mTOR signaling by quercetin in cancer treatment and prevention. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013 Sep;13(7):1025-31. doi: 10.2174/18715206113139990114. PMID: 23272907.
53. Maurya AK, Vinayak M. Quercetin regresses Dalton's lymphoma growth via suppression of PI3K/AKT signaling leading to upregulation of p53 and decrease in energy metabolism. *Nutr Cancer.* 2015;67(2):354-63. doi: 10.1080/01635581.2015.990574. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25658812.
54. Augusti KT. Therapeutic values of onion (*Allium cepa* L.) and garlic (*Allium sativum* L.). *Indian J Exp Biol.* 1996 Jul;34(7):634-40. PMID: 8979497.
55. Shukla Y, Kalra N. Cancer chemoprevention with garlic and its constituents. *Cancer Lett.* 2007 Mar 18;247(2):167-81. doi: 10.1016/j.canlet.2006.05.009.

- Epub 2006 Jun 21. PMID: 16793203.
56. Herman-Antosiewicz A, Powolny AA, Singh SV. Molecular targets of cancer chemoprevention by garlic-derived organosulfides. *Acta Pharmacol Sin.* 2007 Sep;28(9):1355-64. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00682.x. PMID: 17723169.
  57. Singh SV. Impact of garlic organosulfides on p21(H-ras) processing. *J Nutr.* 2001 Mar;131(3s):1046S-8S. doi: 10.1093/jn/131.3.1046S. PMID: 11238813.
  58. Knowles LM, Milner JA. Diallyl disulfide inhibits p34(cdc2) kinase activity through changes in complex formation and phosphorylation. *Carcinogenesis.* 2000 Jun;21(6):1129-34. PMID: 10837000.
  59. Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, Kurata T, Yu R. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I $\kappa$ B-a degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal.* 2003 Mar;15(3):299-306. doi: 10.1016/s0898-6568(02)00086-4. PMID: 12531428.
  60. Bley K, Boorman G, Mohammad B, McKenzie D, Babbar S. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin. *Toxicol Pathol.* 2012 Aug;40(6):847-73. doi: 10.1177/0192623312444471. Epub 2012 May 4. PMID: 22563012.
  61. Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH. Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain.* 1989 Jul;38(1):99-107. doi: 10.1016/0304-3959(89)90079-1. PMID: 2780068.
  62. Brederson JD, Kym PR, Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. *Eur J Pharmacol.* 2013 Sep 15;716(1-3):61-76. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.003. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23500195.
  63. Chow J, Norng M, Zhang J, Chai J. TRPV6 mediates capsaicin-induced apoptosis in gastric cancer cells--Mechanisms behind a possible new "hot" cancer treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Apr;1773(4):565-76. doi: 10.1016/j.bbamcr.2007.01.001. Epub 2007 Jan 10. PMID: 17292493.
  64. Ito K, Nakazato T, Yamato K, Miyakawa Y, Yamada T, Hozumi N, Segawa K, Ikeda Y, Kizaki M. Induction of apoptosis in leukemic cells by homovanillic acid derivative, capsaicin, through oxidative stress: implication of phosphorylation of p53 at Ser-15 residue by reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2004 Feb 1;64(3):1071-8. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-1670. PMID: 14871840.
  65. Amantini C, Mosca M, Nabissi M, Lucciarini R, Caprodossi S, Arcella A, Giangaspero F, Santoni G. Capsaicin-induced apoptosis of glioma cells is mediated by TRPV1 vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation. *J Neurochem.* 2007 Aug;102(3):977-90. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04582.x. Epub 2007 Apr 17. PMID: 17442041.
  66. Amantini C, Ballarini P, Caprodossi S, Nabissi M, Morelli MB, Lucciarini R, Cardarelli MA, Mammana G, Santoni G. Triggering of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) by capsaicin induces Fas/CD95-mediated apoptosis of urothelial cancer cells in an ATM-dependent manner. *Carcinogenesis.* 2009 Aug;30(8):1320-9. doi: 10.1093/carcin/bgp138. Epub 2009 Jun 5. PMID: 19502594.
  67. Venier NA, Colquhoun AJ, Sasaki H, Kiss A, Sugar L, Adomat H, Fleshner NE, Klotz LH, Venkateswaran V. Capsaicin: a novel radio-sensitizing agent for prostate cancer. *Prostate.* 2015 Feb;75(2):113-25. doi: 10.1002/pros.22896. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25307418.
  68. Price LS, Collard JG. Regulation of the cytoskeleton by Rho-family GTPases: implications for tumour cell invasion. *Semin Cancer Biol.* 2001 Apr;11(2):167-73. doi: 10.1006/scbi.2000.0367. PMID: 11322835.
  69. Hwang YP, Yun HJ, Choi JH, Han EH, Kim HG, Song GY, Kwon KI, Jeong TC, Jeong HG. Suppression of EGF-induced tumor cell migration and matrix metalloproteinase-9 expression by capsaicin via the inhibition of EGFR-mediated FAK/Akt, PKC/Raf/ERK, p38 MAPK, and AP-1 signaling. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Apr;55(4):594-605. doi: 10.1002/mnfr.201000292. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21462327.
  70. Varoni EM, Lo Faro AF, Sharifi-Rad J, Iriti M. Anticancer Molecular Mechanisms of Resveratrol. *Front Nutr.* 2016 Apr 12;3:8. doi: 10.3389/fnut.2016.00008. PMID: 27148534; PMCID: PMC4828556.
  71. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science.* 1997 Jan 10;275(5297):218-20. doi: 10.1126/science.275.5297.218. PMID: 8985016.
  72. Yu XD, Yang JL, Zhang WL, Liu DX. Resveratrol inhibits oral squamous cell carcinoma through induction of apoptosis and G2/M phase cell cycle arrest. *Tumour Biol.* 2016 Mar;37(3):2871-7. doi: 10.1007/s13277-015-3793-4. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26409447.
  73. Vella V, Nicolosi ML, Giuliano S, Bellomo M, Belfiore A, Malaguarnera R. PPAR- $\gamma$  Agonists As Antineoplastic Agents in Cancers with Dysregulated IGF Axis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Feb 22;8:31. doi: 10.3389/fendo.2017.00031. PMID: 28275367; PMCID: PMC5319972.
  74. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H, Mao Q, Yang R. Resveratrol inhibits NF- $\kappa$ B signaling through suppression of p65 and I $\kappa$ B kinase activities. *Pharmazie.* 2013 Aug;68(8):689-94. PMID: 24020126.
  75. Li W, Ma J, Ma Q, Li B, Han L, Liu J, Xu Q, Duan W, Yu S, Wang F, Wu E. Resveratrol inhibits the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via suppression of the PI-3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway. *Curr Med Chem.* 2013;20(33):4185-4194. doi: 10.2174/09298673113209990251. PMID: 23992306; PMCID: PMC4085327.
  76. Ahmad N, Adhami VM, Afaq F, Feyes DK, Mukhtar H. Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G(1)-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Clin Cancer Res.* 2001 May;7(5):1466-73. PMID: 11350919.
  77. Mernitz H, Lian F, Smith DE, Meydani SN, Wang XD. Fish oil supplementation inhibits NNK-induced

- lung carcinogenesis in the A/J mouse. *Nutr Cancer*. 2009;61(5):663-9. doi: 10.1080/01635580902825589. PMID: 19838940; PMCID: PMC2765662.
78. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, Han S, Wang B, Wu K, Miao D, Liang J, Fan D. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012 Jun;125(6):551-9. e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.022. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22513196.
  79. Wu S, Liang J, Zhang L, Zhu X, Liu X, Miao D. Fish consumption and the risk of gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011 Jan 20;11:26. doi: 10.1186/1471-2407-11-26. PMID: 21247502; PMCID: PMC3037921.
  80. Li Z, Yu J, Miao Q, Sun S, Sun L, Yang H, Hou L. The association of fish consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2011 Sep 19;9:107. doi: 10.1186/1477-7819-9-107. PMID: 21929755; PMCID: PMC3182909.
  81. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1991 Sep;54(3):438-63. doi: 10.1093/ajcn/54.3.438. PMID: 1908631.
  82. Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr*. 2003 Mar;77(3):532-43. doi: 10.1093/ajcn/77.3.532. PMID: 12600840.
  83. Chapkin RS, Hong MY, Fan YY, Davidson LA, Sanders LM, Henderson CE, Barhoumi R, Burghardt RC, Turner ND, Lupton JR. Dietary n-3 PUFA alter colonocyte mitochondrial membrane composition and function. *Lipids*. 2002 Feb;37(2):193-9. doi: 10.1007/s11745-002-0880-8. PMID: 11908911.
  84. Roy S, Rawat AK, Sammi SR, Devi U, Singh M, Gautam S, Yadav RK, Rawat JK, Singh L, Ansari MN, Saeedan AS, Pandey R, Kumar D, Kaithwas G. Alpha-linolenic acid stabilizes HIF-1  $\alpha$  and downregulates FASN to promote mitochondrial apoptosis for mammary gland chemoprevention. *Oncotarget*. 2017 Jul 25;8(41):70049-70071. doi: 10.18632/oncotarget.19551. PMID: 29050261; PMCID: PMC5642536.
  85. Jayathilake AG, Kadife E, Luwor RB, Nurgali K, Su XQ. Krill oil extract suppresses the proliferation of colorectal cancer cells through activation of caspase 3/9. *Nutr Metab (Lond)*. 2019 Aug 17;16:53. doi: 10.1186/s12986-019-0382-3. PMID: 31428181; PMCID: PMC6697998.
  86. Shin S, Jing K, Jeong S, Kim N, Song KS, Heo JY, Park JH, Seo KS, Han J, Park JI, Kweon GR, Park SK, Wu T, Hwang BD, Lim K. The omega-3 polyunsaturated fatty acid DHA induces simultaneous apoptosis and autophagy via mitochondrial ROS-mediated Akt-mTOR signaling in prostate cancer cells expressing mutant p53. *Biomed Res Int*. 2013;2013:568671. doi: 10.1155/2013/568671. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23841076; PMCID: PMC3691929.
  87. Liang P, Henning SM, Schokrpur S, Wu L, Doan N, Said J, Grogan T, Elashoff D, Cohen P, Aronson WJ. Effect of Dietary Omega-3 Fatty Acids on Tumor-Associated Macrophages and Prostate Cancer Progression. *Prostate*. 2016 Oct;76(14):1293-302. doi: 10.1002/pros.23218. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27338236; PMCID: PMC5081258.
  88. Calviello G, Di Nicuolo F, Gragnoli S, Piccioni E, Serini S, Maggiano N, Tringali G, Navarra P, Ranelletti FO, Palozza P. n-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1 $\alpha$  induction pathway. *Carcinogenesis*. 2004 Dec;25(12):2303-10. doi: 10.1093/carcin/bgh265. Epub 2004 Sep 9. PMID: 15358633.
  89. Szymczak M, Murray M, Petrovic N. Modulation of angiogenesis by omega-3 polyunsaturated fatty acids is mediated by cyclooxygenases. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3514-21. doi: 10.1182/blood-2007-08-109934. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216296.
  90. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Boucher P, Mamelle N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med*. 1998 Jun 8;158(11):1181-7. doi: 10.1001/archinte.158.11.1181. PMID: 9625397.
  91. Yiannakou I, Singer MR, Jacques PF, Xanthakis V, Ellison RC, Moore LL. Adherence to a Mediterranean-Style Dietary Pattern and Cancer Risk in a Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2021 Nov 13;13(11):4064. doi: 10.3390/nu13114064. PMID: 34836319; PMCID: PMC8622098.
  92. Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Mar 15;16(6):942. doi: 10.3390/ijerph16060942. PMID: 30875998; PMCID: PMC6466433.
  93. Grosso G, Buscemi S, Galvano F, Mistretta A, Marventano S, La Vela V, Drago F, Gangi S, Basile F, Biondi A. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. *BMC Surg*. 2013;13 Suppl 2(Suppl 2):S14. doi: 10.1186/1471-2482-13-S2-S14. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24267672; PMCID: PMC3850991.
  94. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMra1715715. PMID: 31893516.
  95. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hofmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr*. 2021 Apr;60(3):1561-1586. doi: 10.1007/s00394-020-02346-6. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770356; PMCID: PMC7987633.
  96. Li WQ, Park Y, Wu JW, Goldstein AM, Taylor PR, Hollenbeck AR, Freedman ND, Abnet CC. Index-based dietary patterns and risk of head and neck cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2014 Mar;99(3):559-66. doi: 10.3945/ajcn.113.073163. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24401718; PMCID: PMC3927689.
  97. Filomeno M, Bosetti C, Garavello W, Levi F, Galeone C, Negri E, La Vecchia C. The role of a Mediterranean

- an diet on the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2014 Aug 26;111(5):981-6. doi: 10.1038/bjc.2014.329. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24937666; PMCID: PMC4150263.
98. Turati F, Bravi F, Polesel J, Bosetti C, Negri E, Garavello W, Tabborelli M, Serraino D, Libra M, Montella M, Decarli A, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and nasopharyngeal cancer risk in Italy. *Cancer Causes Control*. 2017 Feb;28(2):89-95. doi: 10.1007/s10552-017-0850-x. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28155006.
  99. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021 Aug 7;398(10299):535-554. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34273294.
  100. Svoboda E. Artificial intelligence is improving the detection of lung cancer. *Nature*. 2020 Nov;587(7834):S20-S22. doi: 10.1038/d41586-020-03157-9. PMID: 33208974.
  101. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2007 Dec 10;167(22):2461-8. doi: 10.1001/archinte.167.22.2461. PMID: 18071168.
  102. Anic GM, Park Y, Subar AF, Schap TE, Reedy J. Index-based dietary patterns and risk of lung cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Jan;70(1):123-9. doi: 10.1038/ejcn.2015.122. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26264348.
  103. Gnagnarella P, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Bertolotti R, Spaggiari L, Palli D, Veronesi G. Red meat, Mediterranean diet and lung cancer risk among heavy smokers in the COSMOS screening study. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2606-2611. doi: 10.1093/annonc/mdt302. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23956193.
  104. Bahrami A, Khalesi S, Makiabadi E, Alibeyk S, Hajigholam-Saryazdi M, Hejazi E. Adherence to the Mediterranean diet and the risk of lung cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev*. 2022 Apr 8;80(5):1118-1128. doi: 10.1093/nutrit/nuab117. PMID: 35224641.
  105. Du H, Cao T, Lu X, Zhang T, Luo B, Li Z. Mediterranean Diet Patterns in Relation to Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022 Apr 11;9:844382. doi: 10.3389/fnut.2022.844382. PMID: 35495942; PMCID: PMC9039180.
  106. Torres Stone RA, Waring ME, Cutrona SL, Kiefe CI, Allison J, Doubeni CA. The association of dietary quality with colorectal cancer among normal weight, overweight and obese men and women: a prospective longitudinal study in the USA. *BMJ Open*. 2017 Jul 5;7(6):e015619. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015619. PMID: 28679675; PMCID: PMC5734399.
  107. Magalhães B, Bastos J, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: a case-control study from Portugal. *Eur J Cancer Prev*. 2011 Sep;20(5):389-95. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328347220a. PMID: 21558858.
  108. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1244-60.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.035. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25575572; PMCID: PMC4409470.
  109. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2014 Nov;23(6):532-9. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000076. PMID: 25170915.
  110. Johnson IT. The cancer risk related to meat and meat products. *Br Med Bull*. 2017 Jan 1;121(1):73-81. doi: 10.1093/bmb/ldw051. PMID: 27989995.
  111. Castelló A, Amiano P, Fernández de Larrea N, Martín V, Alonso MH, Castaño-Vinyals G, Pérez-Gómez B, Olmedo-Requena R, Guevara M, Fernandez-Tardon G, Dierssen-Sotos T, Llorens-Ivorra C, Huerta JM, Capelo R, Fernández-Villa T, Díez-Villanueva A, Urtiaga C, Castilla J, Jiménez-Moleón JJ, Moreno V, Dávila-Batista V, Kogevinas M, Aragonés N, Pollán M; MCC-Spain researchers. Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer. *Eur J Nutr*. 2019 Jun;58(4):1495-1505. doi: 10.1007/s00394-018-1674-5. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29582162.
  112. Ratjen I, Schafmayer C, di Giuseppe R, Waniek S, Plachta-Danielzik S, Koch M, Nöthlings U, Hampe J, Schlesinger S, Lieb W. Postdiagnostic Mediterranean and Healthy Nordic Dietary Patterns Are Inversely Associated with All-Cause Mortality in Long-Term Colorectal Cancer Survivors. *J Nutr*. 2017 Apr;147(4):636-644. doi: 10.3945/jn.116.244129. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28228505.
  113. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):487-90. doi: 10.1002/ijc.28999. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24889903.
  114. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):700-13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24618998; PMCID: PMC4019373.
  115. Tay SW, Li JW, Fock KM. Diet and cancer of the esophagus and stomach. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 Mar 1;37(2):158-163. doi: 10.1097/MOG.0000000000000700. PMID: 33315794.
  116. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*. 2021 Sep 23;9(4):66. doi: 10.3390/diseases9040066. PMID: 34698140; PMCID: PMC8544542.
  117. Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer*. 2014 Jun 15;134(12):2935-41. doi: 10.1002/ijc.28620. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24259274.
  118. Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G, Weiderpass E, Engeset

- D, Ericson U, Ohlsson B, Agudo A, Romieu I, Ferrari P, Freisling H, Colorado-Yohar S, Li K, Kaaks R, Pala V, Cross AJ, Riboli E, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Dartois L, May AM, Peeters PH, Panico S, Johansson M, Wallner B, Palli D, Key TJ, Khaw KT, Ardanaz E, Overvad K, Tjønneland A, Dorransoro M, Sánchez MJ, Quirós JR, Naccarati A, Tumino R, Boeing H, Gonzalez CA. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):598-606. doi: 10.1002/ijc.29411. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25557932.
119. Bravi F, Spei ME, Polesel J, Di Maso M, Montella M, Ferraroni M, Serraino D, Libra M, Negri E, La Vecchia C, Turati F. Mediterranean Diet and Bladder Cancer Risk in Italy. *Nutrients*. 2018 Aug 10;10(8):1061. doi: 10.3390/nu10081061. PMID: 30103393; PMCID: PMC6115823.
  120. Erdrich S, Bishop KS, Karunasinghe N, Han DY, Ferguson LR. A pilot study to investigate if New Zealand men with prostate cancer benefit from a Mediterranean-style diet. *PeerJ*. 2015 Jul 2;3:e1080. doi: 10.7717/peerj.1080. PMID: 26157638; PMCID: PMC4493678.
  121. Pelsler C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Apr;22(4):697-707. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1196-T. PMID: 23549401; PMCID: PMC4129658.
  122. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, Vatten LJ, Norat T. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jan;101(1):87-117. doi: 10.3945/ajcn.113.067157. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25527754.
  123. Schneider L, Su LJ, Arab L, Bensen JT, Farnan L, Fontham ETH, Song L, Hussey J, Merchant AT, Mohler JL, Steck SE. Dietary patterns based on the Mediterranean diet and DASH diet are inversely associated with high aggressive prostate cancer in PCaP. *Ann Epidemiol*. 2018.08.012. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30268488.
  124. Kenfield SA, DuPre N, Richman EL, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci EL. Mediterranean diet and prostate cancer risk and mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol*. 2014 May;65(5):887-94. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.009. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23962747; PMCID: PMC4157361.
  125. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012 May-Jun;47(3):204-12. doi: 10.1093/alcal/ags011. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22459019.
  126. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Plytzanopoulou P, Vassilakou T, Malamos N, Linos A, Panagiotakos DB. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: a case-control study. *Nutr Cancer*. 2014;66(5):810-7. doi: 10.1080/01635581.2014.916319. Epub 2014 May 21. PMID: 24847911.
  127. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Bana-Cañada JM, Lope V, Antolín S, Ramos M, Muñoz M, Lluch A, de Juan-Ferré A, Jara C, Jimeno MA, Rosado P, Díaz E, Guillem V, Carrasco E, Pérez-Gómez B, Vioque J, Boeing H, Martín M; GEICAM researchers. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014 Sep 23;111(7):1454-62. doi: 10.1038/bjc.2014.434. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25101568; PMCID: PMC4183855.
  128. Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, May A, Bueno-de-Mesquita HB, Bvan Duijnhoven FJ, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, McCormack V, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Amiano P, Barricarte A, Rodríguez L, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Manjer J, Wirfält E, Hallmans G, Johansson I, Lund E, Hjartåker A, Skeie G, Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D, Riboli E. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2918-27. doi: 10.1002/ijc.27958. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23180513.
  129. van den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017 May 15;140(10):2220-2231. doi: 10.1002/ijc.30654. Epub 2017 Mar 5. PMID: 28260236.
  130. Krusinska B, Hawrysz I, Wadolowska L, Slowinska MA, Biernacki M, Czerwinska A, Golota JJ. Associations of Mediterranean Diet and a Posteriori Derived Dietary Patterns with Breast and Lung Cancer Risk: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2018 Apr 11;10(4):470. doi: 10.3390/nu10040470. PMID: 29641468; PMCID: PMC5946255.
  131. Toklu H, Nogay NH. Effects of dietary habits and sedentary lifestyle on breast cancer among women attending the oncology day treatment center at a state university in Turkey. *Niger J Clin Pract*. 2018 Dec;21(12):1576-1584. doi: 10.4103/njcp.njcp\_238\_18. PMID: 30560820.
  132. Russo FP, Zanetto A, Pinto E, Battistella S, Penzo B, Burra P, Farinati F. Hepatocellular Carcinoma in Chronic Viral Hepatitis: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 2;23(1):500. doi: 10.3390/ijms23010500. PMID: 35008926; PMCID: PMC8745141.
  133. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepou E, Jenab M, Pischon T, Nöthlings U, Overvad K, Tjønneland A, Outzen M, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Aleksandrova K, Benetou V, Zylis D, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-De-Mesquita HB, Van Kranen HJ, Peeters PH, Lund E, Quirós JR, González CA, Sanchez Perez MJ, Navarro C, Dorransoro M, Barricarte A, Lindkvist B, Regnér S, Werner M, Hallmans G, Khaw KT, Wareham

- N, Key T, Romieu I, Chuang SC, Murphy N, Boffetta P, Trichopoulou A, Riboli E. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1686-95. doi: 10.1093/jnci/djr395. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22021666; PMCID: PMC3216968.
134. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, Franceschi S, Montella M, Trichopoulou A, La Vecchia C, Lagiou P. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014 Mar;60(3):606-11. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.034. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24240052.
135. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003 Mar;4(3):167-76. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01021-0. PMID: 12623362.
136. Larsson SC, Håkansson N, Wolk A. Healthy dietary patterns and incidence of biliary tract and gallbladder cancer in a prospective study of women and men. *Eur J Cancer.* 2017 Jan;70:42-47. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.012. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27870981.
137. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
138. Nucci D, Santangelo OE, Provenzano S, Fatigoni C, Nardi M, Ferrara P, Gianfredi V. Dietary Fiber Intake and Risk of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Nov 3;18(21):11556. doi: 10.3390/ijerph182111556. PMID: 34770068; PMCID: PMC8583332.
139. Bosetti C, Turati F, Dal Pont A, Ferraroni M, Polesel J, Negri E, Serraino D, Talamini R, La Vecchia C, Zee-gers MP. The role of Mediterranean diet on the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013 Sep 3;109(5):1360-6. doi: 10.1038/bjc.2013.345. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23928660; PMCID: PMC3778270.
140. Barchitta M, Maugeri A, Quattrocchi A, Agrifoglio O, Scalisi A, Agodi A. The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients.* 2018 Apr 11;10(4):469. doi: 10.3390/nu10040469. PMID: 29641467; PMCID: PMC5946254.
141. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:225-40. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183708. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23043248.
142. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Dec;11(12):1531-43. PMID: 12496040.
143. Gaskins AJ, Mumford SL, Zhang C, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Whitcomb BW, Howards PP, Perkins NJ, Yeung E, Schisterman EF; BioCycle Study Group. Effect of daily fiber intake on reproductive function: the BioCycle Study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Oct;90(4):1061-9. doi: 10.3945/ajcn.2009.27990. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19692496; PMCID: PMC2744625.
144. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, La Vecchia C, Tavani A. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer.* 2015 May 26;112(11):1816-21. doi: 10.1038/bjc.2015.153. Epub 2015 May 12. PMID: 26010500; PMCID: PMC4647248.



olduğundan aralıklı orucun kanser insidansı ve kanser teşhisi sonrası prognoz gibi klinik olarak ilgili kanser sonuçları üzerindeki etkileri bilinmemektedir ve büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Aralıklı oruç, insanların beslenme alışkanlıklarını değiştirmeye yönelik bilgi eksikliklerine ve zorluklara rağmen, özellikle sağlıklı bir diyet ve düzenli fiziksel aktivite ile birleştirildiğinde, araştırma ortamında keşfedilmesi gereken cazip bir yöntem olmaya devam etmektedir. Ayrıca minimum yan etki ile ilişkilidir ve ekonomiktir.

## KAYNAKLAR

1. Wu, S., et al., *Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors*. Nature communications, 2018. **9**(1): p. 3490.
2. Grosso, G., et al., *Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk*. Nutrition reviews, 2017. **75**(6): p. 405-419.
3. Güveli, H., et al., *Onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı sıklığının ve diyet yaklaşımlarının belirlenmesi*. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, 2021(21): p. 307-312.
4. Longo, V.D. and L. Fontana, *Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms*. Trends in pharmacological sciences, 2010. **31**(2): p. 89-98.
5. Kerndt, P.R., et al., *Fasting: the history, pathophysiology and complications*. Western Journal of Medicine, 1982. **137**(5): p. 379.
6. Hoddy, K.K., et al., *Intermittent fasting and metabolic health: from religious fast to time-restricted feeding*. Obesity, 2020. **28**: p. S29-S37.
7. Moro, T., et al., *Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males*. Journal of translational medicine, 2016. **14**(1): p. 1-10.
8. Patterson, R.E., et al., *Intermittent fasting and human metabolic health*. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2015. **115**(8): p. 1203.
9. Zubrzycki, A., et al., *The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes*. Journal of Physiology & Pharmacology, 2018. **69**(5).
10. Bhutani, S., et al., *Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans*. Obesity, 2013. **21**(7): p. 1370-1379.
11. Barnosky, A.R., et al., *Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings*. Translational Research, 2014. **164**(4): p. 302-311.
12. Varady, K.A. and M.K. Hellerstein, *Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **86**(1): p. 7-13.
13. Varady, K.A., et al., *Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults*. The American journal of clinical nutrition, 2009. **90**(5): p. 1138-1143.
14. Kacimi, S., et al., *Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects*. Nutrition research, 2012. **32**(12): p. 947-955.
15. Ziegler, D.R., et al., *Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus*. Neurochemical research, 2003. **28**: p. 1793-1797.
16. Alirezaei, M., et al., *Short-term fasting induces profound neuronal autophagy*. Autophagy, 2010. **6**(6): p. 702-710.
17. Mattson, M.P., V.D. Longo, and M. Harvie, *Impact of intermittent fasting on health and disease processes*. Ageing research reviews, 2017. **39**: p. 46-58.
18. Salvadori, G., M.G. Mirisola, and V.D. Longo, *Intermittent and periodic fasting, hormones, and cancer prevention*. Cancers, 2021. **13**(18): p. 4587.
19. Wei, M., et al., *Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease*. Science translational medicine, 2017. **9**(377): p. eaai8700.
20. Sadeghian, M., et al., *A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy*. Clinical nutrition, 2021. **40**(4): p. 1669-1681.
21. O'Flanagan, C.H., et al., *When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy*. BMC medicine, 2017. **15**: p. 1-9.
22. Mindikoglu, A.L., et al., *Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anti-cancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects*. Journal of proteomics, 2020. **217**: p. 103645.
23. Fetting, L.M. and D. Yee, *Advances in insulin-like growth factor biology and-directed cancer therapeutics*. Advances in cancer research, 2020. **147**: p. 229-257.
24. de Groot, S., et al., *The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study*. BMC cancer, 2015. **15**(1): p. 1-9.
25. de Groot, S., et al., *Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial*. Nature communications, 2020. **11**(1): p. 3083.
26. Zorn, S.M., et al., *Impact of modified short-term fasting and the combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients—a randomised controlled cross-over pilot study*. 2020.
27. Bauersfeld, S.P., et al., *The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study*. BMC cancer, 2018. **18**: p. 1-10.
28. Anemoulis, M., et al., *Intermittent Fasting in Breast Cancer: A Systematic Review and Critical Update of Available Studies*. Nutrients, 2023. **15**(3): p. 532.
29. Psara, E., et al., *Intermittent Fasting against Cancer Development and Progression: Highlighting Potential Anti-cancer Molecular Mechanisms*. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 2023. **23**(17): p. 1889-1909.





## KAYNAKLAR

1. Ma X, Yu H. Global Burden of Cancer. Vol. 79, YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE. 2006.
2. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. Vol. 3, Nutrition Journal. 2004.
3. Craig WJ, Mangels AR, Fresán U, Marsh K, Miles FL, Saunders A V., et al. The safe and effective use of plant-based diets with guidelines for health professionals. Vol. 13, Nutrients. MDPI; 2021.
4. Łuszczki E, Boakye F, Zielińska M, Dereń K, Bartosiewicz A, Oleksy Ł, et al. Vegan diet: nutritional components, implementation, and effects on adults' health. Front Nutr. 2023 Nov 9;10.
5. Tantamango-Bartley Y, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Fraser G. Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2013 Feb;22(2):286–94.
6. Rose S. Colorectal Cancer Prevention with a Plant-Based diet. Cancer Ther Oncol Int J. 2019 Oct 24;15(2).
7. Ornish D, Weidner G, Fair WR, Marlin R, Pettengill EB, Raisin CJ, et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. Journal of Urology. 2005;174(3):1065–70.
8. Loeb S, Fu BC, Bauer SR, Pernar CH, Chan JM, Van Blarigan EL, et al. Association of plant-based diet index with prostate cancer risk. American Journal of Clinical Nutrition. 2022 Mar 1;115(3):662–70.
9. Voorrips LE, Goldbohm RA, Van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJJ, Van Den Brandt PA. Vegetable and Fruit Consumption and Risks of Colon and Rectal Cancer in a Prospective Cohort Study The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer Downloaded from [Internet]. Vol. 152, American Journal of Epidemiology. 2015. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/>
10. Alumkal JJ, Slottke R, Schwartzman J, Cherala G, Munar M, Graff JN, et al. A phase II study of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts in men with recurrent prostate cancer. Invest New Drugs. 2015 Apr 1;33(2):480–9.
11. IARC Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat [Internet]. 2015. Available from: [http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/Monographs-Q&A\\_Vol114.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/Monographs-Q&A_Vol114.pdf)
12. Romanos-Nanclares A, Willett WC, Rosner BA, Collins LC, Hu FB, Toledo E, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and risk of breast cancer in U.S. women: Results from the nurses' health studies. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2021 Oct 1;30(10):1921–31.
13. Zhang CX, Ho SC, Chen YM, Fu JH, Cheng SZ, Lin FY. Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women. Int J Cancer. 2009 Jul 1;125(1):181–8.
14. Trock BJ, Leena HC, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 5;98(7):459–71.
15. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. JAMA. 2009 Dec 9;302(22):2437–43.
16. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: The Life after Cancer Epidemiology study. Breast Cancer Res Treat. 2009 Nov;118(2):395–405.
17. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy Food Intake and Breast Cancer Survival [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
18. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. Br J Cancer. 2007 Apr 10;96(7):1139–46.
19. Rose S. A Plant-Based Diet Prevents and Treats Prostate Cancer. Cancer Ther Oncol Int J. 2018 Jul 12;11(3).
20. Esteve M. Mechanisms Underlying Biological Effects of Cruciferous Glucosinolate-Derived Isothiocyanates/Indoles: A Focus on Metabolic Syndrome. Vol. 7, Frontiers in Nutrition. Frontiers Media S.A.; 2020.
21. Punnen S, Hardin J, Cheng I, Klein EA, Witte JS. Impact of meat consumption, preparation, and mutagens on aggressive prostate cancer. PLoS One. 2011 Nov 23;6(11).
22. Fradet Y, Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Moore L. Genetic and Environmental Factors in Prostate Cancer Genesis Dietary Fat and Prostate Cancer Progression and Survival [Internet]. 1999. Available from: <http://BioMedNet.com/karger>
23. Richman EL, Kenfield SA, Chavarro JE, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. JAMA Intern Med. 2013 Jul 22;173(14):1318–26.
24. Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. Am J Clin Nutr. 1999 Sep;70(3 Suppl):532S–538S. doi: 10.1093/ajcn/70.3.532s. PMID: 10479227.
25. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. JAMA Intern Med. 2015 May 1;175(5):767–76.
26. Wang Q, Cui Q, Gao JP, Zhao YH. Plant-based dietary patterns and lung cancer mortality: a perspective cohort study. Food Funct. 2023 Jul 17;14(14):6470–6481. doi: 10.1039/d3fo01803b. PMID: 37358410.
27. Mann S, Sidhu M, Gowin K. Understanding the mechanisms of diet and outcomes in colon, prostate, and breast cancer; malignant gliomas; and cancer patients on immunotherapy. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020. p. 1–18.



## KAYNAKLAR

1. Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Yin Fan A, et al. The National Cancer Institute's conference on acupuncture for symptom management in oncology: state of the science, evidence, and research gaps. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2017;2017(52):lgx005.
2. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, et al. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI--a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One*. 2012;7(4):e32960.
3. Lim HD, Kim MH, Lee CY, Namgung U. Anti-Inflammatory Effects of Acupuncture Stimulation via the Vagus Nerve. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151882.
4. Rosenthal DS, Dean-Clower E. Integrative medicine in hematology/oncology: benefits, ethical considerations, and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:491-7.
5. Craig W. Acupuncture in a case of cancer. *Edinburgh Medical Journal*. 1869;14(7):617.
6. Anon. Acupuncture: NIH consensus development panel on acupuncture. *JAMA*. 1998;280:1518-24.
7. Lopez G, Garcia MK, Liu W, Spano M, Underwood S, Dibaj SS, et al. Outpatient acupuncture effects on patient self-reported symptoms in oncology care: a retrospective analysis. *J Cancer*. 2018;9(19):3613-9.
8. American Cancer Society. Complementary and alternative methods and cancer: ACS; 2019 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/complementary-and-integrative-medicine/complementary-and-alternative-methods-and-cancer.html>].
9. Halámková J, Dymáčková R, Adámková Krákorová D. Acupuncture from the perspective of evidence-based medicine - options of clinical use based on National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. *Klin Onkol*. 2022;35(2):94-9.
10. Dong B, Lin L, Chen Q, Qi Y, Wang F, Qian K, et al. Wrist-ankle acupuncture has a positive effect on cancer pain: a meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):24.
11. Hu C, Zhang H, Wu W, Yu W, Li Y, Bai J, et al. Acupuncture for Pain Management in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:1720239.
12. Kim KH, Kim DH, Kim HY, Son GM. Acupuncture for recovery after surgery in patients undergoing colorectal cancer resection: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2016;34(4):248-56.
13. Chen L, Lin CC, Huang TW, Kuan YC, Huang YH, Chen HC, et al. Effect of acupuncture on aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast*. 2017;33:132-8.
14. Bao T, Cai L, Giles JT, Gould J, Tarpinian K, Betts K, et al. A dual-center randomized controlled double blind trial assessing the effect of acupuncture in reducing musculoskeletal symptoms in breast cancer patients taking aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):167-74.
15. Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J, Mackereth P, Ryder DW, Filshie J, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4470-6.
16. Zhang Y, Lin L, Li H, Hu Y, Tian L. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):415-25.
17. Dean-Clower E, Doherty-Gilman AM, Keshaviah A, Baker F, Kaw C, Lu W, et al. Acupuncture as palliative therapy for physical symptoms and quality of life for advanced cancer patients. *Integr Cancer Ther*. 2010;9(2):158-67.
18. Feng Y, Wang XY, Li SD, Zhang Y, Wang HM, Li M, et al. Clinical research of acupuncture on malignant tumor patients for improving depression and sleep quality. *J Tradit Chin Med*. 2011;31(3):199-202.
19. Haddad NE, Palesh O. Acupuncture in the treatment of cancer-related psychological symptoms. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(5):371-85.
20. Samuels N. Acupuncture for nausea: how does it work? *Harefuah*. 2003;142(4):297-300, 16.
21. Kim SA, Lim S, Won T, Yeo S. Acupuncture for cancer patients with nausea and vomiting: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(3):e31478.
22. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):Cd002285.
23. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang P, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):952-60.
24. Chen C, Zhang Z, Li H, Tan Z, Lu Y, Huang Z. Electroacupuncture on Zusangli (ST36) to reduce chemotherapy induced toxicity. *Xin Zhong Yi (New Journal of Traditional Chinese Medicine)*. 2004;36(3):46-7.
25. Huang R, Li T, Li MX, Ye ST, Nie N, Liang Y. [Systematic review and Meta-analysis on chemotherapy-induced bone marrow suppression treated with acupuncture]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2021;41(5):557-62.
26. Geng G, Yin Z, Sun M, Xu G, Chen J, Liang F, et al. Acupuncture for the treatment of marrow suppression after chemotherapy: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21876.
27. Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e147-e54.
28. Russo A. The Feasibility of an Acupuncture Protocol in the Treatment of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy-A Pilot Study. *Orient Med*. [Internet]. 2017 [cited May 12, 2018]: 3-36.
29. Ni X, Tian T, Chen D, Liu L, Li X, Li F, et al. Acupuncture for Radiation-Induced Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735420980825.

30. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, Bruner D, DeMichele A, Farrar JT. Electroacupuncture Versus Gabapentin for Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3615-20.
31. Lesi G, Razzini G, Musti MA, Stivanello E, Petrucci C, Benedetti B, et al. Acupuncture As an Integrative Approach for the Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial (AcCliMaT). *J Clin Oncol.* 2016;34(15):1795-802.
32. Bao T, Iris Zhi W, Vertosick EA, Li QS, DeRito J, Vickers A, et al. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(1):77-87.
33. Yao C, Xu Y, Chen L, Jiang H, Ki CS, Byun JS, et al. Effects of warm acupuncture on breast cancer-related chronic lymphedema: a randomized controlled trial. *Curr Oncol.* 2016;23(1):e27-34.
34. Lu W, Rosenthal DS. Recent advances in oncology acupuncture and safety considerations in practice. *Curr Treat Options Oncol.* 2010;11(3-4):141-6.
35. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, Wruck K, Tag B, Mank S, et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed.* 2009;16(2):91-7.
36. Bäuml P, Zhang W, Stübinger T, Irnich D. Acupuncture-related adverse events: systematic review and meta-analyses of prospective clinical studies. *BMJ Open.* 2021;11(9):e045961.
37. Höxtermann MD, Haller H, Aboudamaah S, Bachemir A, Dobos G, Cramer H, et al. Safety of acupuncture in oncology: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer.* 2022;128(11):2159-73.
38. Grant SJ, Spiegel G, Brand A, Kwon KK, Heller G, Choi V, et al. Acupuncture and Reflexology for Patients Undergoing Chemotherapy: A Cohort Study. *Integr Cancer Ther.* 2022;21:15347354221123055.



Farkındalık Temelli Stres Azaltma (Mindfulness Based Stress Reduction, MBSR) adı verilen bir farkındalık meditasyonu uygulamasına artan bir ilgi var (32). Aynı zamanda MBSR'yi bilişsel terapinin yönleriyle birleştiren bir diğer uygulama, Farkındalık Temelli Bilişsel Terapidir (Mindfulness Based Cognitive Therapy, MCBT) (33).

MBSR, kronik ağrı ve sağlık durumlarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan farkındalık uygulamalarını öğreten bir grup programıdır (34-37). Temel bileşenler arasında vücut taraması, oturma meditasyonu, yürüme meditasyonu ve dikkatli hareket uygulamaları yer alır (38). Onkolojide MBSR çalışmaları, Specca ve arkadaşlarının MBSR programında kanser hastalarına uyacak şekilde bazı değişiklikler yapmasıyla beraber 2000 yılından bu yana artmaktadır (39, 40).

Kanser hastalarının değerlendirildiği, çeşitli kanser tanılarında sahip hastaların dahil edildiği ilk randomize kontrollü çalışmada, MBSR ile takip edilen grupta kaygıda önemli azalmalar bulunmuştur (40). MBSR çalışmalarının, kanser hastalarında ruh halini, uykuyu, yorgunluğu, psikolojik işleyişi, psikososyal uyumu, stresi azaltmayı ve başa çıkmayı iyileştirme potansiyelini belgelemiştir (41-45)

Meditasyon terapileri, katılanlar için çok az risk oluşturur. Herhangi bir çalışmada çok az olumsuz olay rapor edilmiştir (21).

## SONUÇ

Kanser hastaları, yaşam kalitesini iyileştirmek için artan sıklıkla çeşitli alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerine başvurmaktadır. Yoga ve meditasyonda bu yöntemlerden ikisidir.

Yoga ve meditasyonun, kanser hastalarında anksiyetenin, stresin neden olduğu psikolojik sıkıntının ve depresyonun azalmasında faydalı olabileceği görülmüştür. Bununla beraber daha iyi uyku ve psikolojik etkilere katkısı kadar belirgin olmasa da yorgunluk üzerine olumlu etkileri olduğu söylenebilir. Ayrıca yoga ve meditasyon

uygulamalarının ciddi bir olumsuz olaya sebebiyet vermemesi de hastalar için önemli avantaj sağlamaktadır.

Bu sonuçlar henüz iyi tanımlanmamıştır. Açıkçası terapi olarak yogaya ilişkin daha geniş önerilerde bulunulmadan önce, uygulamanın türünü, süresini ve sıklığını daha spesifik ölçmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (6). Yoganın belirli bir semptom veya yan etkinin yönetimi için tekil olmayan ancak uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (21). Yogada olduğu gibi meditasyon için de uygulamanın türü ve sıklığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ve yine tekil olmayan bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Varambally S, Gangadhar BN. Yoga: a spiritual practice with therapeutic value in psychiatry. *Asian J Psychiatry*. 2012;5(2):186-9. doi:10.1016/j.ajp.2012.05.003
2. Walsh R, Shapiro SL. The meeting of meditative disciplines and Western psychology: a mutually enriching dialogue. *Am Psychol*. 2006;61(3):227-39. doi: 10.1037/0003-066X.61.3.227
3. World Health Organization. *Ensuring quality cancer treatment*. [Online] <https://www.who.int/activities/ensuring-quality-treatment-for-cancer> [Accessed: 16<sup>th</sup> November 2023].
4. Arthur K, Belliard JC, Hardin SB, Knecht K, Chen CS, Montgomery S. Practices, attitudes, and beliefs associated with complementary and alternative medicine (CAM) use among cancer patients. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(3):232-42. doi:10.1177/1534735411433832
5. Buckner CA, Lafrenie RM, Dénommée JA, Caswell JM, Want DA. Complementary and alternative medicine use in patients before and after a cancer diagnosis. *Curr Oncol*. 2018;25(4):e275-e81. doi:10.3747/co.25.3884
6. Lipton L. Using yoga to treat disease: an evidence-based review. *Jaapa*. 2008;21(2):34-6, 8, 41. doi:10.1097/01720610-200802000-00012
7. Blank S, Kittel J, Haberman M. Active practice of Iyengar yoga as an intervention for breast cancer survivors. *International Journal of Yoga Therapy*. 2005;15(1):51-9. doi:10.17761/ijyt.15.1.72j576wvm84107p6
8. Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2009;17(10):1301-9. doi:10.1007/s00520-009-0587-5
9. Galantino ML, Cannon N, Hoelker T, Iannaco J, Quinn L. Potential benefits of walking and yoga on perceived levels of cognitive decline and persistent fatigue

- in women with breast cancer. *Rehabilitation Oncology*. 2007;25(3):3-16.
10. Raub JA. Psychophysiological effects of Hatha Yoga on musculoskeletal and cardiopulmonary function: a literature review. *J Altern Complement Med*. 2002;8(6):797-812. doi:10.1089/10755530260511810
  11. Telles S, Ramaprabhu V, Reddy SK. Effect of yoga training on maze learning. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000;44(2):197-201.
  12. Tran MD, Holly RG, Lashbrook J, Amsterdam EA. Effects of Hatha Yoga Practice on the Health-Related Aspects of Physical Fitness. *Prev Cardiol*. 2001;4(4):165-70. doi:10.1111/j.1520-037x.2001.00542.x
  13. Ross A, Thomas S. The health benefits of yoga and exercise: a review of comparison studies. *J Altern Complement Med*. 2010;16(1):3-12. doi:10.1089/acm.2009.0044
  14. Buffart LM, van Uffelen JG, Riphagen, II, Brug J, van Mechelen W, Brown WJ, et al. Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012;12:559. doi:10.1186/1471-2407-12-559
  15. Culos-Reed SN, Mackenzie MJ, Sohl SJ, Jesse MT, Zahavich AN, Danhauer SC. Yoga & cancer interventions: a review of the clinical significance of patient reported outcomes for cancer survivors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:642576. doi:10.1155/2012/642576
  16. Lin KY, Hu YT, Chang KJ, Lin HF, Tsauo JY. Effects of yoga on psychological health, quality of life, and physical health of patients with cancer: a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:659876. doi:10.1155/2011/659876
  17. Sadjja J, Mills PJ. Effects of yoga interventions on fatigue in cancer patients and survivors: a systematic review of randomized controlled trials. *Explore (NY)*. 2013;9(4):232-43. doi:10.1016/j.explore.2013.04.005
  18. Smith KB, Pukall CF. An evidence-based review of yoga as a complementary intervention for patients with cancer. *Psychooncology*. 2009;18(5):465-75. doi:10.1002/pon.1411
  19. Bardwell WA, Profant J, Casden DR, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Natarajan L, et al. The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psychooncology*. 2008;17(1):9-18. doi:10.1002/pon.1192
  20. Bower JE, Woolery A, Sternlieb B, Garet D. Yoga for cancer patients and survivors. *Cancer Control*. 2005;12(3):165-71. doi:10.1177/107327480501200304
  21. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):194-232. doi:10.3322/caac.21397
  22. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, Ganz PA, Irwin MR, Olmstead R, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2012;118(15):3766-75. doi:10.1002/cncr.26702
  23. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, Peng J, Shapiro CL, Malarkey WB, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1040-9. doi:10.1200/JCO.2013.51.8860
  24. Littman AJ, Bertram LC, Ceballos R, Ulrich CM, Ramaprasad J, McGregor B, et al. Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):267-77. doi:10.1007/s00520-010-1066-8
  25. Cramer H, Krucoff C, Dobos G. Adverse events associated with yoga: a systematic review of published case reports and case series. *PLoS One*. 2013;8(10):e75515. doi:10.1371/journal.pone.0075515
  26. Cramer H, Ostermann T, Dobos G. Injuries and other adverse events associated with yoga practice: A systematic review of epidemiological studies. *J Sci Med Sport*. 2018;21(2):147-54. doi:10.1016/j.jsams.2017.08.026
  27. UptoDate. *Overview of yoga*. [Online]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-yoga> [Accessed: 16<sup>th</sup> November 2023].
  28. Cramer H, Langhorst J, Dobos G, Lauche R. Associated Factors and Consequences of Risk of Bias in Randomized Controlled Trials of Yoga: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144125. doi:10.1371/journal.pone.0144125
  29. Moonaz S, Nault D, Cramer H, Ward L. CLARIFY 2021: explanation and elaboration of the Delphi-based guidelines for the reporting of yoga research. *BMJ Open*. 2021;11(8):e045812. doi:10.1136/bmjopen-2020-045812
  30. Ward L, Nault D, Cramer H, Moonaz S. Development of the CLARIFY (CheckList stAndardising the Reporting of Interventions For Yoga) guidelines: a Delphi study. *BMJ Open*. 2022;12(1):e054585. doi:10.1136/bmjopen-2021-054585
  31. Bond K, Ospina MB, Hooton N, Bialy L, Dryden DM, Buscemi N, et al. Defining a complex intervention: The development of demarcation criteria for "meditation". *Psychology of Religion and Spirituality*. 2009;1(2):129. doi:10.1037/a0015736
  32. Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living*. New York: Bantam Dell; 1990.
  33. Baer R, Krietemeyer J. Overview of mindfulness and acceptance based treatment approaches. In *Mindfulness Based Treatment Approaches; Clinician's Guide to Evidence Base and Applications*. Baer R (ed.). Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2006.
  34. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry*. 1982;4(1):33-47. doi:10.1016/0163-8343(82)90026-3
  35. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. *J Behav Med*. 1985;8(2):163-90. doi:10.1007/BF00845519



36. Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J, Peterson LG, Fletcher KE, Pbert L, et al. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1992;149(7):936-43. doi:10.1176/ajp.149.7.936
37. Miller JJ, Fletcher K, Kabat-Zinn J. Three-year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1995;17(3):192-200. doi:10.1016/0163-8343(95)00025-m
38. Crane R. *Mindfulness-Based Cognitive Therapy: Distinctive Features*. New York, NY: Routledge/Taylor & Francis Group; 2009.
39. Shennan C, Payne S, Fenlon D. What is the evidence for the use of mindfulness-based interventions in cancer care? A review. *Psychooncology*. 2011;20(7):681-97. doi:10.1002/pon.1819
40. Speca M, Carlson LE, Goodey E, Angen M. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med*. 2000;62(5):613-22. doi:10.1097/00006842-200009000-00004
41. Ledesma D, Kumano H. Mindfulness-based stress reduction and cancer: a meta-analysis. *Psychooncology*. 2009;18(6):571-9. doi:10.1002/pon.1400
42. Mackenzie MJ, Carlson LE, Speca M. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) in oncology: rationale and review. *Evidence-Based Integrative Medicine*. 2005;2:139-45. doi:10.2165/01197065-200502030-00005
43. Matchim Y, Armer JM. Measuring the psychological impact of mindfulness meditation on health among patients with cancer: a literature review. *Oncol Nurs Forum*. 2007;34(5):1059-66. doi:10.1188/07.ONF.1059-1066
44. Ott MJ, Norris RL, Bauer-Wu SM. Mindfulness meditation for oncology patients: a discussion and critical review. *Integr Cancer Ther*. 2006;5(2):98-108. doi:10.1177/1534735406288083
45. Smith JE, Richardson J, Hoffman C, Pilkington K. Mindfulness-Based Stress Reduction as supportive therapy in cancer care: systematic review. *J Adv Nurs*. 2005;52(3):315-27. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03592.x



## Bölüm 72

### HYPNOTHERAPY

Zeynep ALTUNDAĞ DERİN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tedaviler, kanser için tek başına bir tedavi olarak görülmemesi gerekirken, kanser tedavisi gören hastalara çeşitli potansiyel avantajlar sunmaktadır. Bu tedaviler, kanser öyküsü olan hastalarda tanı anında ve tanınıyı takip eden süreç boyunca hastaların yüzde 60 ila 80'i tarafından kullanılmaktadır (1, 2). Tamamlayıcı tedaviler kanserle ilgili semptomları, kanser tedavisi sırasındaki yan etkileri ve tedavinin geç etkilerini azaltmak; yaşam sonu bakımı da dahil olmak üzere tüm süreç boyunca genel yaşam kalitesini iyileştirmek için kullanılabilir. Tamamlayıcı tedavilerden hipnoz uygulamaları çok eski tarihlere dayansa da daha ön yargı ile yaklaşılan bir uygulamadır. Yakın tarihte ise tıbbi hipnoz uygulamalarının yasal ve bilimsel olarak kabulü klinik kulanımdaki başarılı tıbbi hipnoz uygulamaları ile artış göstermiştir (3).

#### HİPNOZ VE HİPNOTERAPİ

Hipnoz, kişinin farkındalığı korunarak iç deneyimlerine yöneldiği ve telkin kabul edebildiği bir durum olarak kabul edilmektedir. Özel olarak

eğitilmiş bir hipnoterapist tarafından uygulanabileceği gibi kişi hipnoterapist tarafından öğretildiğinde kendi kendine de uygulayabilir (kendi kendine hipnoz). Hipnoterapi ise hipnoz yöntemi ile uygulanan tedavilere verilen genel isimdir. Hipnoz, bir indüksiyon fazını, görselleştirmenin/ tedavinin kendisini ve ardından zihnin trans halinden çıkarılmasını içerir. Hipnozun trans benzeri hali, hastanın farkındalığının artmasını, odaklanmasını ve telkinlere açık olmasını sağlar. Hipnoz bilinenin aksine dikkatin ve odaklanmanın arttığı bir durumdur. Hipnotik durum, önce bedenin gevşetilmesi ve ardından dikkatin hipnoterapist tarafından verilen dar bir aralıktaki nesnelere veya fikirlere kaydırılmasıyla elde edilir. Hipnotik durumdaki kişi, belirli duygulara, düşüncelere, görüntülere, seslere ve davranışlara daha net bir şekilde dikkati dağılmadan konsantre olabilir. Verilen telkinleri kabul edip etmemek tamamen kişiye bağlıdır. Hipnoz altındaki kişi kendini daha sakin ve rahatlamış hissedebilir. (4-6)

#### HİPNOTERAPİ VE KANSER

Kanser teşhisi koyulan bireyler hem hastalık hem de tedavi süreci boyunca fizyolojik, psikolojik,

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, zeynepaltundag@yahoo.com, ORCID iD: 000-0002-3201-3776

ki etkisinin hipnotik olmayan psikolojik ağrı müdahaleleri ile karşılaştırıldığı çalışmada hipnoz anlamlı olarak üstün bulundu. Bu çalışma hipnoterapinin ağrı üzerindeki etkisini değerlendiren ilk kapsamlı meta-analizdi(15). 2019 yılında yapılan hipnozun deneysel ağrı üzerine etkisini inceleyen başka bir çalışmada yine hipnoz anlamlı olarak üstündü ancak deneysel ağrının zamanla sınırlı, hafif olma eğiliminde olduğu buna karşılık klinik ağrının çok şiddetli olduğu ve klinik sonuçlarının olduğu unutulmamalıdır(16). Kanser hastalarında hipnozun ağrı ve anksiyete üzerine etkisini inceleyen 1182 katılımcının yer aldığı incelemede hipnoterapi ile ağrı ve kaygının olağan tedaviye kıyasla önemli ölçüde azaldığı görüldü(17). Ancak kanser ağrısı için bütüncül tedavi kullanımıyla ilgili 2022 SIO ve ASCO ortak kılavuzu, hipnozun, kanser tedavisi veya tanısal inceleme sırasında yaşanan işlemsel ağrı için yeterli olduğu, palyatif bakım veya radyasyon tedavisi sırasındaki ağrı için yeterli olmadığı sonucuna varmıştır(18).

## SONUÇ

Çoğu çalışma hipnozun kaygıyı, ağrıyı, bulantı ve kusmayı, yorgunluğu, anlaljezik kullanımını ve hastanede kalış süresini azaltmada olumlu etkileri olduğunu gösterdi. Hipnoz ayrıca depresif semptomları, uykusuzluğu azaltarak, yaşam kalitesini iyileştirerek tedaviye bağlılığın artmasına yardımcı olabilir. Hipnoz, profesyonel uygulayıcılar tarafından onkolojik tedavilere yardımcı olarak kullanıldığında, onkolojik müdahalelerin ve hastalığın kendisinin neden olduğu semptomları iyileştirir(19). Profesyonel bir şekilde uygulandığında ciddi yan etkisi yoktur. Ancak kanser tedavisinde hipnozun sınırlamalarının da dikkate alınması gerekmektedir. Tüm bireyler hipnoza eşit derecede açık değildir ve hipnozun etkinliği kişiden kişiye büyük ölçüde değişebilir. Bu değişkenlik, bazı hastaların hipnoz uygulamalarından faydalanabileceği, diğerlerinin ise çok az iyileşme yaşayabileceği veya hiç iyileşme sağlayamayaca-

ğı ve bu durumun evrensel uygulama için güvenilir bir terapi haline geleceği anlamına gelir(20-23). Göz önünde bulundurulması gereken diğer bir sınırlama, kanser tedavisinde hipnoz uygulamasına ilişkin standartlaştırılmış protokol ve düzenlemelerin bulunmamasıdır. Tek tip kılavuzlar olmadığında tutarsız uygulama ve potansiyel suistimal riski vardır; bu da kanser bakımı bağlamında hipnozun güvenilirliğini ve etik uygulamasını zayıflatabilir. Bu riskleri ve sınırlamaları göz önünde bulundurarak, hipnozun kanser tedavisine dikkatli bir şekilde entegre edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Falci, L., Z. Shi, and H. Greenlee, *Peer reviewed: multiple chronic conditions and use of complementary and alternative medicine among US adults: results from the 2012 National Health Interview Survey*. Preventing chronic disease, 2016. 13.
2. Richardson, M.A., et al., *Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology*. Journal of clinical oncology, 2000. 18(13): p. 25052514.
3. Öztürk, A.Ö. and G. Öztürk, *Tıbbi Hipnozun Klinik Uygulamaları*. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 2019. 3: p. 119-130.
4. Gatlin, C.G. and L. Schulmeister, *When medication is not enough: nonpharmacologic management of pain*. Clinical Journal of Oncology Nursing, 2007. 11(5).
5. Néron, S. and R. Stephenson, *Effectiveness of hypnotherapy with cancer patients' trajectory: emesis, acute pain, and analgesia and anxiolysis in procedures*. Intl. Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 2007. 55(3): p. 336-354.
6. Elkins, G., M.P. Jensen, and D.R. Patterson, *Hypnotherapy for the management of chronic pain*. Intl. Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 2007. 55(3): p. 275-287.
7. Suhonen, R., M. Stolt, and E. Papastavrou, *Individualized care*. 2019, Springer.
8. Stoelb, B.L., et al., *The efficacy of hypnotic analgesia in adults: A review of the literature*. Contemporary hypnosis, 2009. 26(1): p. 24-39.
9. Elyasi, F., et al., *Cognitive-behavioral therapy and hypnosis intervention on anxiety, depression, and quality of life in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: a clinical trial*. Middle East Journal of Cancer, 2021. 12(2): p. 236-248.
10. Jong, M.C., et al., *Development of an evidence-based decision aid on complementary and alternative medicine (CAM) and pain for parents of children with cancer*. Supportive care in cancer, 2020. 28: p. 2415-2429.

11. Zarei, S.-P., et al., *Hypnotizability-Related Effects of Pain Expectation on the Later Modulation of Cortical Connectivity*. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 2020. 68(3): p. 306-326.
12. Richardson, J., et al., *Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: a systematic review of the research evidence*. European journal of cancer care, 2007. 16(5): p. 402-412.
13. Marchioro, G., et al., *Hypnosis in the treatment of anticipatory nausea and vomiting in patients receiving cancer chemotherapy*. Oncology, 2000. 59(2): p. 100-104.
14. Milling, L.S., et al., *Hypnosis and the alleviation of clinical pain: a comprehensive meta-analysis*. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 2021. 69(3): p. 297-322.
15. Montgomery, G.H., K.N. DuHamel, and W.H. Redd, *A metaanalysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis?* International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 2000. 48(2): p. 138-153.
16. Thompson, T., et al., *The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2019. 99: p. 298-310.
17. Sine, H., A. Achbani, and K. Filali, *The effect of hypnosis on the intensity of pain and anxiety in cancer patients: a systematic review of controlled experimental trials*. Cancer Investigation, 2022. 40(3): p. 235-253.
18. Mao, J.J., et al., *Integrative medicine for pain management in oncology: society for integrative oncology-ASCO guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2022. 40(34): p. 3998-4024.
19. Franch, M., A. Alarcón, and A. Capafons, *Applications of Hypnosis as an Adjuvant in Oncological Settings: A Systematic Review*. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 2023. 71(1): p. 1-24.
20. Pepe, M., *The Penn State Scale of Hypnotizability*. Unpublished doctoral dissertation, The Pennsylvania State University, University Park, Pennsylvania, 1984.
21. Morgan, A.H. and J.R. Hilgard, *The Stanford hypnotic clinical scale for adults*. American Journal of Clinical Hypnosis, 1978. 21(2-3): p. 134-147.
22. Graffin, N.F., W.J. Ray, and R. Lundy, *EEG concomitants of hypnosis and hypnotic susceptibility*. Journal of Abnormal Psychology, 1995. 104(1): p. 123.
23. Santarcangelo, E.L. and S. Consoli, *Complex role of hypnosis in the cognitive control of pain*. Frontiers in Psychology, 2018. 9: p. 2272.



la alındıktan sonra nörotransmitter benzeri etki göstererek ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır.

## SONUÇ

Aromaterapi, maliyet etkin olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle , özellikle kanser hastalarında yapılan araştırmalarda da benzer olumlu sonuçların görüldüğü bir tedavi yöntemidir. Aromaterapi tedavisi, kökeni antik çağlara kadar uzanan bir tedavi yöntemi olsa da, son yıllarda yapılan çalışmaların da desteklemesi sonucunda son dönemde kullanımı yaygınlaştırılmaya başlanmıştır. Bu uygulamalar, kanser tedavisi sırasında gözlemlenen ağrı, kas spazmı, bulantı-kusma, yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi istenmeyen bulguların azaltılmasında etki gösteren , farmakolojik olmayan bir tedavi olarak uygulanmaktadır.

Aromaterapinin kullanımıyla ilgili literatür incelendiğinde, faz3 kontrollü çalışma olmamakla birlikte, sistemik derlemeler ve konuyla ilgili meta-analizler mevcuttur. Bu çalışmalardan bazılarında, aromaterapi kullanımında göz önünde bulundurulması gereken noktalar vardır, örneğin tüm uçucu yağların farklı bireylerde alerjiye neden olabileceği unutulmamalıdır. Esansiyel yağ olarak adaçayı ekstresi kullanıldığında özellikle karaciğer enzim yüksekliğine neden olabileceği, hint defnesi yağı ve lavanta yağlarının uzun süre kullanımında ise, östrojen duyarlı gelişen tümör sıklığında artış olabileceği düşünülmektedir.(61)

Aromaterapinin yan etkilerini inceleyen bir başka çalışmada ise, bölgesel uygulama yolu ile lavanta ya da çay ağacı yağı kullanıldığında , özellikle puberte öncesi dönemde bilateral meme büyümesi (jinekomasti) görülebileceği ve sonuç olarak, özellikle bu yağlar kullanıldığında hormonal etki görülebileceği ve östrojen yüksekliğine bağlı olarak bazı tümörlerin görülme sıklığını arttırabileceği sonucuna varılmıştır.(64)

Dai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, sardunya yağının östrojen reseptörü (ER) antagonistisi olan tamoksifen (TMX) sitotoksitesisi

üzerine etkileri incelenmiş olup, sardunya yağının, GT1-7 hücrelerinin canlılığını doğrudan azaltmadan, doza bağlı olarak, hücre ölümünü arttırdığını göstermişleridir.(63)

Aromaterapinin etkinlik gösterdiğini onaylamayan birkaç farklı çalışma da vardır, fakat bu çalışmaların farklı sonuçlanmasında , aromatik esansiyel yağların doz uygulamalarında veya müdahale sürelerinin uzunluğunda birbirlerinden farklılık olduğu görülmektedir.

Aromaterapi tedavisinin uygulanmasının kolay olması başta kanser olmak üzere bir çok hastada tedaviye destek sağlamaktadır ve aromaterapiyi semptom yönetiminde uygun bir tedavi seçeneği haline getirmektedir ancak, aromaterapi ile ilaç etkileşimlerini inceleyen daha fazla sayıda araştırma yapılma ihtiyacı devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Halcon L, Buckle J. Aromatherapy, Complementary and Alternative Therapies in Nursing (Seventh Ed.) 2014; Springer, New York, pp. 323-344
2. Buckle J. Aromatherapy. In: Dossey BM, Keegan L (Sixth Edition), Holistic nursing a handbook for practice. 2013; Burlington: Jones & Bartlett Learning. 563-81.
3. Lakhan SE, Sheaffer H, Tepper D. The effectiveness of aromatherapy in reducing pain: a systematic review and SAUHSD 2021;4(3):136-154 148 meta-analysis. Pain Res Treat 2016; 8158693.
4. Lee SM, Choi HC, Hyun MK. An overview of systematic Reviews: Complementary therapies for cancer patients. Integr Cancer Ther 2019; 18:1534735419890029.
5. Henneghan AM, Harrison T. Complementary and alternative medicine therapies as symptom management strategies for the late effects of breast cancer treatment. J Holist Nurs 2015; 33: 84-97
6. Decker G, Lee CO. Complementary and alternative medicine (CAM) therapies in integrative oncology. (Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH, editors). Cancer nursing Principles and Practice 2011. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers.
7. Herman PM, Craig BM. Caspiis complementary and alternative SAUHSD 2021;4(3):136-154 149 medicine (CAM) cost-effective. A systematic review. BMC Complement Altern Med 2005; 5 (1): 11.
8. Svoboda KP, Deans SG. A study of the variability of rosemary and sage and their volatile oils in British market: Their antioxidative properties. Flavour Fragr J. 1992;7(2):81-7
9. Ovayolu O, Sevig U, Ovayolu N, Sevinc A. The effect of aromatherapy and massage administered in different

- ways to women with breast cancer on their symptoms and quality of life. *Int J Nurs Pract.* 2014;20(4):408-17.
10. Jakribettu RP, Bolor R, Bhat HP, Thaliath A, Haniadka R, Rai MP, Baliga MS. Ginger (*Zingiber officinale Roscoe*) oil. *Research gate.* 2016;447-454
  11. Khiewkhern S, Promthet S, Sukprasert A, Eunhpinitpong W, Bradshaw P. Effectiveness of aromatherapy with light thai massage for cellular immunity improve mentin colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(6):3903-07.
  12. Lakhan SE, Sheaffer H, Tepper D. The effectiveness of aromatherapy in reducing pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Res Treat.* 2016;2016:8158693
  13. Izgu N, Ozdemir L, Bugdayci Basal F. Effect of aromatherapy massage on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and fatigue in patients receiving oxaliplatin: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Cancer Nurs.* 2019;42(2):139-47.
  14. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5(8):601-11
  15. Farrar AJ, Farrar FC. *Clinical Aromatherapy.* Nurs Clin North Am. 2020;55:489-504
  16. Lopes-Júnior LC, Bomfim EO, Nascimento LC, Nunes MDR, Pereira-dasilva G, Lima RAG. Nonpharmacological interventions to manage fatigue and psychological stress in children and adolescents with cancer: An integrative review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016;25(6):921-35.
  17. Moradi M, Khachian A, Behbahani FA, Saatchi K, Haghani H. The effect of aromatherapy by inhalation and massage on radiotherapyinduced fatigue in patients with cancer. *JCCNC.* 2020;6(2):79-86.
  18. Konvicta JJ, Meyer TA, McDavid AJ, Roberson CR. Complementary/alternative medicine use among chronic pain clinic patients. *J Perianesth Nurs* 2008; 23(1): 17-23
  19. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Sys Rev.* 2004;(2):CD002287
  20. Lee SH, Kim JY, Yeo S, Kim SH, Lim S. Meta-analysis of massage therapy on cancer pain. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(4):297-304.
  21. Ho SSM, Kwong ANL, Wan KWS, Ho RML, Chow KM. Experiences of aromatherapy massage among adult female cancer patients: a qualitative study. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):4519-26
  22. Blackburn L, Hill C, Lindsey AL, Sinnott LT, Thompson K, Quick A. Effect of foot reflexology and aromatherapy on anxiety and pain during brachytherapy for cervical cancer. *In Oncology Nursing Forum* 2021; 48 (3): 265-276.
  23. Boehm K, Büssing A, Ostermann T. Aromatherapy as an adjuvant treatment in cancer care—a descriptive systematic review. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2012;9(4):503-18.
  24. Gensic ME, Smith BR, Labarbera DM. The effects of effleurage hand massage on anxiety and pain in patients undergoing chemotherapy. *JAAPA.* 2017;30(2):36-8
  25. Teskereci G, Kulakaç Ö. Kanserde aromaterapi masajı: Sistematik literatür incelemesi. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi.* 2018;26(2):115-30.
  26. Lee SH, Kim JY, Yeo S, Kim SH, Lim S. Meta-analysis of massage therapy on cancer pain. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(4):297-304.
  27. Ying Q, Kim KR. A study on the knowledge and use of essential oil by people of different age-focused on women in Zhejiang, China. *Journal of the Korea Society of Computer and Information* 2021; 26(4): 203-211.
  28. Eren NB, Öztunç G. Sağlık çalışanlarında aromaterapinin stres ve anksiyete üzerine etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016; 5(4): 107-111.
  29. Aulya Y, Widowati R, Afni D. Perbandingan efektivitas aromaterapi lavender dan mawar terhadap kecemasan ibu bersalin di wilayah kerja puskesmas walantaka serang. *Journal for Quality in Women's Health* 2021; 4(1): 62-69.
  30. Faydalı S, Çetinkaya F. The effect of aromatherapy on sleep quality of elderly people residing in a nursing home. *Holis Nurs Pract* 2018; 32(1): 8-16.
  31. Özata N. *Fitoterapi ve Aromaterapi.* 1. Baskı. Doğan Kitap; İstanbul. 2009. p. 13-165.
  32. Halcon L, Buckle J. *Aromatherapy, Complementary and Alternative Therapies in Nursing* (Seventh Ed.) 2014; Springer, New York, pp. 323-344
  33. Ovayolu O, Sevig U, Ovayolu N, Sevinc A. The effect of aromatherapy and massage administered in different ways to women with breast cancer on their symptoms and quality of life. *Int J Nurs Pract.* 2014;20(4):408-17
  34. Izgu N, Ozdemir L, Bugdayci Basal F. Effect of aromatherapy massage on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and fatigue in patients receiving oxaliplatin: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Cancer Nurs.* 2019;42(2):139-47.
  35. Wilcock A, Manderson C, Weller R, Walker G, Carr D, Carey AM, et al. Does aromatherapy massage benefit patients with cancer attending a specialist palliative care day centre? *Palliat Med.* 2004;18(4):287-90.
  36. Farrar AJ, Farrar FC. *Clinical Aromatherapy.* Nurs Clin North Am. 2020;55:489-504
  37. Ayçeman N. *Doğanın şifalı dokunuşu: Aromaterapi.* 1.Baskı. Konya: İnci Offset; 2008. p44
  38. Singh P, Chaturvedi A. Complementary and alternative medicine in cancer pain management: A systematic review. *Indian J Palliat Care.* 2015;21(1):105
  39. Farahani MA, Afsargharehbagh R, Marandi F, Moradi M, Hashemi SM, Moghadamf MP, Balouchi A. Effect of aromatherapy on cancer complications: A systematic review. *Complement Ther Med.* 2019;47:1-10.
  40. Boehm K, Büssing A, Ostermann T. Aromatherapy as an adjuvant treatment in cancer care- a descriptive systematic review. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2012; 9(4): 503-518
  41. Hamzeh S, Safari-Faramani R, Khatony A. Effects of aromatherapy with lavender and peppermint essential oils on the sleep quality of cancer patients: SAUHSD 2021;4(3):136-154 153 A randomized controlled trial. *Evidence-Based Complement and Altern Med* 2020; (2020): 1-7.

42. Heydarirad G, Keyhanmehr AS, Kolouri S, Mofid B, Mosavat SH. Aromatherapy for the management of cancer complications: A narrative review. *Complement Ther Clin Pract* 2018; 31: 175-180
43. McCracken G, Houston P, Lefebvre G. Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(7): 600– 607
44. Buckle J. Aromatherapy. In: Dossey BM, Keegan L (Sixth Edition), *Holistic nursing a handbook for practice*. 2013; Burlington: Jones & Bartlett Learning. 563-81.
45. Sriningsih L, Elisa E, Lestari KP. Aromatherapy ginger use in patients with nausea & vomiting on post cervical cancer chemotherapy *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 2017; 13(1): 59-68.
46. Lua P, Zakaria NS. A brief review of current scientific evidence involving aromatherapy use for nausea and vomiting. *J Alternative Compl Med* 2012; 18(6): 534-540.
47. Çelik GHT. Onkoloji hemşireliğinde semptom yönetimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016; 5(4): 93-100.
48. Buckle J. Aromatherapy. In: Dossey BM, Keegan L (Sixth Edition), *Holistic nursing a handbook for practice*. 2013; Burlington: Jones & Bartlett Learning. 563-81.
49. Chui PL, Abdullah KL, Wong LP, Taib NA. Quality of life in CAM and NonCAM users among breast cancer patients during chemotherapy in Malaysia. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139952.
50. Khiewkhern S, Promthet S, Sukprasert A, Eunhpinitpong W, Bradshaw P. Effectiveness of aromatherapy with light thai massage for cellular immunity improvement in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14(6): 3903-3907.
51. Fang F, Keating NL, Mucci L. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(5): 307-314.
52. Buckle J. Aromatherapy. In: Dossey BM, Keegan L (Sixth Edition), *Holistic nursing a handbook for practice*. 2013; Burlington: Jones & Bartlett Learning. 563-81.
53. Eren BN, Öztunç G. The effect aromatherapy on stress and anxiety in health care professionals. *GÜSB D* 2016; 5(4): 107-111.
54. Wilkinson SM, Love SB, Westcombe AM, Gambles MA, Burgess CC, Cargil A et al. Effectiveness of aromatherapy massage in the management of anxiety and depression in patients with cancer: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 532-539.
55. Yim VWC, Nig AK, Tsang HW, Leung AY. A review on the effects of aromatherapy for patients with depressive symptoms. *J Alternative Compl Med* 2009; 15(2): 187-195.
56. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, Cain E, Wilson B. An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med* 1999;13:409- 17.
57. Beyliklioğlu A, Arslan S. Effect of Lavender Oil on the Anxiety of Patients Before Breast Surgery. *J Perianesth Nurs* 2019;34:587-93.
58. Zorba P, Özdemir L. The preliminary effects of massage and inhalation aromatherapy on chemotherapy-induced acute nausea and vomiting: A quasi-randomized controlled pilot trial. *Canc Nurs* 2018; 41(5): 359-366.
59. Suriya M, Zuriati S. The effect of rose aromatherapy on reducing the post-operative pain scale in Aisyiyah Padang Hospital, West Sumatera, Indonesia. *Int J Adv Life Sci Res* 2019; 2(1):11-15
60. Tamaki K, Fukuyama AK, Terukina S, et al. Randomized trial of aromatherapy versus conventional care for breast cancer patients during perioperative periods. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(3):523-531.
61. Posadzki p, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of aromatherapy: a systematic review of case reports and case series. *Int J Risk Saf Med*. 2012;24(3):147-61.
62. Steflitsch W, Steflitsch M. *Aromatherapie: Wissenschaft-Klinik-praxis*. 1st ed. Wien: Springer; 2007. p.726.
63. Mizuno D, Kawahara M, Konoha-Mizuno K, Yamazaki K. Enhancing Cytotoxicity of Tamoxifen Using Geranium Oil. 2022;10;1155-18.
64. Henley DV, et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;356(5):479-485. doi:10.1056/NEJMoa064725.
65. S Hines, E Steels, A Chang, K Gibbons. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. 2012;75:983-15.
66. Kiecolt-Glaser JK, Graham JE, Malarkey WB, Porter K, Lemeshow S, Glaser R. Ruh hali ve otonomik, endokrin ve bağışıklık fonksiyonu üzerindeki koku etkileri . *Psikonöroendokrino*. (2008) 33 :328–39. 10.1016/j.psyneuen.2007.11.015
67. M. Eghbali, S. Varaei, Ms Yekaninejad, F. Mohammadzadeh, F. Shahi To what extend aromatherapy with peppermint oil effects on chemotherapy induced nausea and vomiting in patient diagnosed with breast cancer? A randomized controlled trial ,*Journal of Hematology and Thromboembolic Diseases*, 5 (6) (2017), p. 279, 10.4172/2329-8790.1000279
68. Z. Khalili, M. Khatiban, J. Faradmal, M. Abbasi, F. Zeraati, A. Khazaei. Effect of cardamom aromas on the chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. 22 (3) (2014), pp. 64-73
69. Y. Zu, H. Yu, L. Liang, Y. Fu, T. Efferth, X. Liu, N. Wu .Activities of ten essential oils towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 cancer cells. *Molecules*, 15 (5) (2010), pp. 3200-321





## Bölüm 74

### AYURVEDA

Salih TÜNBEKİCİ<sup>1</sup>

#### GENEL BİLGİLER

Ayurveda, “yaşam bilimi” anlamına gelmektedir. Ayurveda olarak da adlandırılan ayurvedik tıp, holistik (bütünsel) bir tıp sistemi olup, geçmiş 5000 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. (1-3) .

Ayurveda bütünsel bir sağlık sistemi olup, sadece Hindistan’da değil Sri Lanka, Tibet, Nepal gibi dünyanın diğer ülkelerinde de uzun zaman-  
dır uygulanmaktadır. Vaidya ayurvedik tıptaki doktorlara verilen isimdir. Vaidya olabilmek için uzunca bir eğitimden geçmek gerekmektedir. Bu eğitim temel tıp eğitimini içermekle beraber sadece bununla kalmaz bilimsel çalışma prensiplerini, detoks, bitkisel tedaviler, zihinsel ve ruhsal konulardaki eğitimleri de içerir.

Modern tıbbın uygulandığı gelişmiş ülkelerde de ayurvedaya olan ilgi zamanla artmaktadır(7).

Bu ilginin arkasında yan etki potansiyelinin az olması, tedavi yöntemlerinin doğal olması, ve bu tedavi yöntemlerinin faydasının bilimsel çalışmalarla da gösterilmiş olması yatmaktadır.(1,3,6)

Ayurvedik tedavinin en önemli parçası doğal tıbbi bitkilerdir ve bu sağlık sisteminde antik çağ-

lardan beri değiştirilmeden uygulanmaktadırlar. (2) Ayurveda’ya göre ‘doşalar’ denilen temel biyolojik enerji sistemleri insanların her türlü fonksiyonlarında rol oynamaktadır. (1)

Bitkiler vücudun doşa dengesini bireye özgü düzenleyebildikleri için hastalıklarda tedavi edici olarak kullanılmaktadırlar. Bu bitkilerin doğal şekilde kullanıldıklarında etkilerinin daha fazla yan etkilerinin daha az olduğuna inanılmaktadır. Ayurvedik tıpta bitkilerin bu öz şekillerine drog denilmektedir. Bu drogların dengeli kombinasyonuna ise rasayana adı verilmektedir. Bu kombinasyonlardaki oran önemlidir ve etkinin fazla etkinin az olması amaçlanır ve bazı rasayanalar su ile alınırken bazıları süt ya da zencefil ile alınabilmektedir ve yemeklerle olan etkileşimi aç ya da tok karnına kullanımına ilişkin bilgiler ise vaidya tarafından verilmektedir.(1,6)

#### AYURVEDİK RASAYANALAR

Bazı rasayanaların özel adı vardır bazılarının ise kullanıldığı amaca göre adı vardır.(8)

Rasayanalar tıpta geniş olarak kullanılmaktadır. Örneğin artrit tedavisinde kullanılan ra-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji BD., slhtnbkc@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8804-7636

rak kombinasyon şeklinde de kullanılmış ve araştırılmıştır.Örneğin M-4 rasayananın bitkisel kombinasyonuna bakacak olursak; Terminalia chebula, Emblica officinalis, Piper longum, Hydrocotyle asiatica, Cyperus rotundus, Santalum album, Clitoria ternatea, Hibiscus rosa sinensis, Aquilaria agalocha, Glycyrrhiza glabra, Elettaria cardamomum, Cinnamomum zeylanicum ve Curcuma longa'dır.(6)

M-4 Rasayana ile ilgili iki farklı çalışma, Einhorn ve ark. ile Drasga ve ark. tarafından yapılmıştır. İlgili çalışmalarda, M-4 rasayananın testis kanserinde kombinasyon kemoterapisinde kullanıldığı ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kemoterapiye bağlı toksisiteyi azaltır iken, tedavi edici etkiyi anlamlı bir şekilde artırdığı belirtilmiştir.(36-37)

Patel ve ark'nın yaptıkları çalışma sonucunda da M-4 rasayananın diyete %3 oranında eklenmesi ile akciğer kanser metastazının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir.(6)

## ANTI-KANSERÖZ AJANLAR OLARAK BİTKİ KAYNAKLI BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE YAN ETKİLERİ

Onkolojik alanda sık kullanılan başlıca bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşikler vinka alkaloidleri ve taksan bileşikleridir.

Vinkristin CYP3A4 enzimi ile metabolize olduğundan CYP3A4 enzimini indükleyen ya da inhibe eden ilaçlarla etkileşir.Örnek olarak;klofazimin,feksinidazol,fusidik asit,lenograstim,mitomisin,nifedipin sayılabilir.Yan etki olarak doz kısıtlayıcı yan etkisi aksonal nöropatidir.(38-39)

Bunun dışında hipertansiyon,alopesi,karın ağrısı,lökopeni,poliüri ve ateş yapabilir.

Onkolojide diğer yaygın kullanılan taksan bileşiklerinden paklitaksel ;CYP2C8 ve CYP3A4 ile metabolize edilir ve bu enzimleri indükleyen ya da inhibe eden ilaçlarla etkileşirler.Örnek ola-

rak;Aminosalisilik asit,antrasiklinler,barbitüratlar,klofazimin,duloksetin,lenograstim,olaparib sayılabilir.Yan etki olarak;sensoryal nöropati yapabilir.(40)Bunun dışında;ödem,hipotansiyon,alopesi,diare,asteni,artralji ve ateş de yapabilir.

## SONUÇ

Modern tıpta tedavi amaçlı kullanılan kimyasal ilaçların yan etki potansiyelinin yüksek olması,-kanser gibi hastalıkların radikal tedavisinin yapılamaması gibi nedenler tamamlayıcı ve alternatif tıbbı olan ilgiyi artırmaktadır. Ayurvedik tıbbın binlerce yıldır başarıyla uygulanması, bütünsel sağlık yaklaşımı ve tedavi tekniklerinin doğal ve yan etki potansiyelinin düşük olması bu sağlık sistemine olan ilgiyi gittikçe arttırmaktadır. Binlerce yıldır ayurvedik tıpta kullanılan, doğal tıbbi bitki kombinasyon şekilleri olan rasayanaların kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır ancak bu konuda yapılmış faz-2 ya da faz-3 çalışma bulunmamaktadır.Onkolojik alanda kullanılabilmesi ve rutin uygulamaya girmesi için faz çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Pandey MM, Rastogi S, Rawat AK. Indian traditional ayurvedic system of medicine and nutritional supplementation. Evid Based Complement Alternat Med 2013;2013: 376327.
2. Subhose V, Srinivas P, Narayana A. Basic principles of pharmaceutical science in Ayurveda. Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad 2005;35(2):83- 92.
3. Meduri K, Mullin G. Ayurvedic diets for wellness and disease intervention. Nutr Clin Pract 2010;25(6):685-6.
4. Kurup PNV. Ayurveda-a potential global medical system. In: Mishra LC, ed. Scientific Basis for Ayurvedic Therapies. 1st ed. Washington: CRC Press; 2004. p.1-15.
5. Gujral ML, Sareen K, Tangri KK, Amma MK, Roy AK. Antiarthritic and anti-inflammatory activity of gum (Balsamodendrone mukul Hook). Indian J Physiol Pharmacol 1960;4:267-73.
6. Patel VK, Wang J, Shen RN, Sharma HM, Brahmi Z. Reduction of metastases of lewis lung carcinoma by an ayurvedic food supplement in mice. Nutr Res 1992;12(4-5):667-76.
7. Ballabh B, Chaurasia OP. Traditional medicinal plants of cold desert Ladakh--used in treatment of cold, cough and fever. J Ethnopharmacol 2007;112(2):341-9.

8. Narayana A, Subhose V. Standardization of Ayurvèdic formulations: a scientific review. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 2005;35(1):21-32.
9. Tan G., Gyllenhaal C., Soejarto D. Biodiversity as a source of anticancer drugs. *Curr. Drug Targets*. 2006;7:265–277. doi: 10.2174/138945006776054942.
10. De Mesquita M.L., de Paula J.E., Pessoa C., de Moraes M.O., Costa- Lotufo L.V., Grougnet R., Michel S., Til-lequin F., Espindola L.S. Cytotoxic activity of Brazilian Cerrado plants used in traditional medicine against cancer cell lines. *J. Ethnopharmacol.* 2009;123:439–445. doi: 10.1016/j.jep.2009.03.018.
11. Chandra S. Endophytic fungi: Novel sources of anti-cancer lead molecules. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2012;95:47–59. doi: 10.1007/s00253-012- 4128-7.
12. Srivastava V., Negi A.S., Kumar J., Gupta M., Khanu-ja S.P. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. *Bio-org. Med. Chem.* 2005;13:5892–5908. doi: 10.1016/j.bmc.2005.05.066.
13. Larkin T. Herbs are often more toxic than magical. *FDA Consumers*. 1983;17:4–10.
14. Bhashagratha KL. *Sushruta samhita. Sushruta samhita. Varanasi: Choukhamba Orientalia; 1991.*
15. Smit HF, Woerdenbag HJ, Singh RH, Meulenbeld GJ, Labadie RP, Zwaving JH. Ayurvedic herbal drugs with possible cytostatic activity. *J Ethnopharmacol.* 1995;47:75–84.
16. Cragg G.M., Newman D.J. Plants as a source of anti-cancer agents. *J. Ethnopharmacol.* 2005;100:72–79. doi: 10.1016/j.jep.2005.05.011.
17. Song N., Ma J., Zhang X., Qu D., Hui L., Sang C., Li H. Lappaconitine hydrochloride induces apoptosis and S phase cell cycle arrest through MAPK signaling pathway in human liver cancer HepG2 cells. *Pharmacogn. Mag.* 2021;17:334–341. doi: 10.4103/pm.pm\_251\_20.
18. Lai K.-C., Huang A.-C., Hsu S.-C., Kuo C.-L., Yang J.-S., Wu S.-H., Chung J.-G. Benzyl isothiocyanate (BITC) inhibits migration and invasion of human colon cancer HT29 cells by inhibiting matrix metalloproteinase-2/-9 and urokinase plasminogen (uPA) through PKC and MAPK signaling pathway. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58:2935–2942. doi: 10.1021/jf9036694.
19. Hong Y., Lee J., Moon H., Ryu C.H., Seok J., Jung Y.-S., Ryu J., Baek S.J. Quercetin induces anticancer activity by upregulating pro-NAG-1/GDF15 in differentiated thyroid cancer cells. *Cancers.* 2021;13:3022. doi: 10.3390/cancers13123022.
20. Guan X., Guan Y. Artemisinin induces selective and potent anticancer effects in drug resistant breast cancer cells by inducing cellular apoptosis and autophagy and G2/M cell cycle arrest. *JBUON.* 2020;25:1330–1336.
21. Tsai Y.-J., Chen B.-H. Preparation of catechin extracts and nanoemulsions from green tea leaf waste and their inhibition effect on prostate cancer cell PC-3. *Int. J. Nanomed.* 2016;11:1907–1926. doi: 10.2147/IJN.S103759.
22. Hussein N.A.E.M., El-Toukhy M.A.E.-F., Kazem A.H., Ali M.E.-S., Ahmad M.A.E.-R., Ghazy H.M.R., El-Din A.M.G. Protective and therapeutic effects of cannabis plant extract on liver cancer induced by dimethylnitrosamine in mice. *Alex. J. Med.* 2014;50:241–251. doi: 10.1016/j.ajme.2014.02.003.
23. Kandelous H.M., Salimi M., Khori V., Rastkari N., Amanzadeh A., Salimi M. Mitochondrial apoptosis induced by Chamaemelum nobile extract in breast cancer cells. *Iranian J. Pharm. Res.* 2016;15:197–204
24. Xu Y, Fang R., Shao J., Cai Z. Erianin induces triple-negative breast cancer cells apoptosis by activating PI3K/Akt pathway. *Biosci. Rep.* 2021;41:BSR20210093. doi: 10.1042/BSR20210093.
25. Arya R.K., Singh A., Yadav N.K., Cheruvu S.H., Hossain Z., Meena S., Maheshwari S., Singh A.K., Shahab U., Sharma C. Anti-breast tumor activity of Eclipta extract in-vitro and in-vivo: Novel evidence of endoplasmic reticulum specific localization of Hsp60 during apoptosis. *Sci. Rep.* 2015;5:18457. doi: 10.1038/srep18457.
26. Li J., Guo Q., Lei X., Zhang L., Su C., Liu Y., Zhou W., Chen H., Wang H., Wang F. Pristimerin induces apoptosis and inhibits proliferation, migration in H1299 lung cancer cells. *J. Cancer.* 2020;11:6348–6355. doi: 10.7150/jca.44431.
27. Zhang D.-F., Yang Z.-C., Chen J.-Q., Jin X.-X., Qiu Y.-D., Chen X.-J., Shi H.-Y., Liu Z.-G., Wang M.-S., Liang G. Piperlongumine inhibits migration and proliferation of castration-resistant prostate cancer cells via triggering persistent DNA damage. *BMC Complement. Med. Ther.* 2021;21:195. doi: 10.1186/s12906-021-03369-0.
28. De Almeida G.C., Oliveira L.F., Predes D., Fokoue H.H., Kuster R.M., Oliveira F.L., Mendes F.A., Abreu J.G. Piperine suppresses the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and has anticancer effects on colorectal cancer cells. *Sci. Rep.* 2020;10:1161. doi: 10.1038/s41598-020-68574-2.
29. Harinantenaina L., Brodie P.J., Slebodnick C., Callmander M.W., Rakotobe E., Randrianasolo S., Randrianaivo R., Rasamison V.E., TenDyke K., Shen Y. Antiproliferative compounds from *Pongamiopsis pervilleana* from the Madagascar dry forest. *J. Nat. Prod.* 2010;73:1559–1562. doi: 10.1021/np100430r.
30. Fadlalla K., Watson A., Yehualaeshet T., Turner T., Samuel T. Ruta graveolens extract induces DNA damage pathways and blocks Akt activation to inhibit cancer cell proliferation and survival. *Anticancer Res.* 2011;31:233–241.
31. Jordan M.A., Thrower D., Wilson L. Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca alkaloids. *Cancer Res.* 1991;51:2212–2222.
32. Mamtani R., Vaughn D.J. Vinflunine in the treatment of advanced bladder cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011;11:13–20. doi: 10.1586/era.10.196
33. Kinghorn A.D., Seo E.-K. Plants as sources of drugs. In: Fuller G., McKeon T.A., Bills D.D., editors. *Agricultural Materials as Renewable Resources. Volume 647. ACS Publications; Washington, DC, USA: 1996. pp. 179–193*

34. Gelmon K. The taxoids: Paclitaxel and docetaxel. *The Lancet*. 1994;344:1267-1272. doi: 10.1016/S0140-6736(94)90754-4.
35. Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: A novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des. Dev. Ther.* 2011;5:117-124. doi: 10.2147/DDDT.S13029.
36. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diaminodichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin in combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977;87(3): 293-8
37. Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, Patel DN, Stevens EE. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1983;1(3): 179-83.
38. Casey EB, Jelliffe AM, Le Quesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations. *Brain* 1973; 96:69.
39. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1986; 1:421.
40. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol* 2012; 14 Suppl 4:iv45.



tokinler salgılanarak, reseptörler uyarılarak veya inhibe edilerek, inflamasyon azaltılarak ağrının giderildiğine dair yayınlar mevcuttur. Ağrının giderilmesinin yanı sıra yorgunluk, halsizlik, hareket kısıtlılığı gibi yaşamı zorlaştıran etmenlere de faydalı olduğu tespit edilmiştir.

Kanser hastalarının bazılarının etiolojisinde kronik inflamasyonun rol aldığı bilinmektedir. İnflamasyonun erken dönemde engellemesinin hastalığın ilerlemesine faydalı olacaktır. Yine kanser hastalarında halsizlik yorgunluk gibi yaşam kalitesini düşüren semptomlar oldukça yaygındır. Kanser hastalarında mevcut hastalığına bağlı, aldığı kemoterapi ve radyoterapiyle ilişkili veya kanserin metastazı gibi sebeplerden dolayı yaygın ağrı semptomu görülmektedir. Nöropatik ağrılar da sık izlenmekte olup hastanın tam iyilik hali sağlanmasını geciktirmektedir. Hacamat tedavisinin verdiği özellikle semptomatik faydalar kanser hastalarında da “acaba faydalı olabilir mi” sorusunu akla getirmektedir. Öyle ki kanserin yan etkilerinden olan bulantı, ağrı, mukozit gibi semptomlara akupunkturun faydalı olduğunun bilinmesi, aynı noktalara hacamat yapılabilir olma ümidini artırdı. Fakat hacamatın akut inflamasyon ve enfeksiyonlardaki etkisinin bilinmemesi, trombositopeni ve anemi gibi kanserin sık görülen hematolojik etkilerinde kullanılması önerilmemesi, özellikle gastrointestinal malignitelere rastlanan derin ven trombüsünde kontrendike oluşu kanser hastalarında hacamat yapılmasının önünde engel teşkil etmektedir. Hele ki alanında uzman olmayan bireylerce uygulanması veya kanserin, metastazın ve verilen tedavilerinin yan etkilerini bilmeyen kişilerce yapılması kesinlikle önerilmemektedir. Hacamatın antienflamatuvar etkileri, mediyatörler ve sitokinler üzerinde etkileri, kemoterapi ile ilişkili reseptör üzerine nasıl etki ettiği ile ilgili yeterince çalışmanın bulunmaması bu konudaki negatif görüşlere sebebiyet vermiştir. Daha geniş randomize kontrollü çalışmalara, metanalizlere ihtiyaç bulunmaktadır. Geleneksel tedavilerin baş aktörlerinden olan

bu tedavinin, tıptaki gelişmeler ve yeniliklerin verdiği etkiyle gizemli yönleri, faydaları ve olası zararları daha net biçimde aydınlatılacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Lin K.C., Chen M.L., Yeh M.L., Chen Y.L., Chou P. Prevalence, pattern, and predictors of use of complementary and alternative medicine in Taiwan. *Taiwan J. Public Health*. 2009;28:53–68.
2. Farhadi K., Schwebel D.C., Saeb M., Choubasaz M., Mohammadi R., Ahmadi A. The effectiveness of wet-cupping for nonspecific low back pain in Iran: A randomized controlled trial. *Complement. Ther. Med*. 2009;17:9–15. doi: 10.1016/j.ctim.2008.05.003
3. Aboushanab T.S., AlSanad S. Cupping Therapy: An Overview from a Modern Medicine Perspective. *J. Acupunct. Meridian Stud*. 2018;11:83–87. doi: 10.1016/j.jams.2018.02.001.
4. Chirali I.Z. *Cupping Therapy*. 3rd ed. Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2014
5. Lee M.S., Kim J.I., Ernst E. Is cupping an effective treatment? An overview of systematic reviews. *J. Acupunct. Meridian Stud*. 2011;4:1–4. doi: 10.1016/S2005-2901(11)60001-0.
6. M. Emerich, M. Braeunig, H.W. Clement, R. Lüdtker, R. Huber Mode of action of cupping—local metabolism and pain thresholds in neck pain patients and healthy subjects *Complement Ther Med*, 22 (1) (2014 Feb 1)
7. M.L. Lin, C.W. Lin, Y.H. Hsieh, H.C. Wu, Y.S. Shih, C. T. Su, *et al.* Evaluating the effectiveness of low level laser and cupping on low back pain by checking the plasma cortisol level IEEE International Symposium on Bioelectronics and Bioinformatics (IEEE ISBB) (2014 Apr 11)
8. A.M. Khalil, K.M. Al-Qaoud, H.M. Shaqqour Investigation of selected immunocytogenetic effects of wet cupping in healthy men *Spatula DD*, 3 (2) (2013 Jul)
9. Nimrouzi M, Mahbodi A, Jaladat AM, Sadeghfard A, Zarshenas MM. Hijamat in traditional Persian medicine: risks and benefits. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2014 Apr;19(2):128-36.
10. Kim TH, Kim KH, Choi JY, Lee MS: Kore'de yürütülen çalışmalarda kupa tedavisiyle ilgili olumsuz olaylar: sistematik bir inceleme. *Eur J Integr Med* 2013, 6, 434-440.
11. Al-Bedah AM, Shaban T, Suhaibani A., Gazzaffi I, Khalil M., Kureshi NA: Yirmi bir yüzyılda yürütülen çalışmalarda kupa tedavisinin güvenliği: literatürün gözden geçirilmesi. *Br J Med Res* 2016, 15, 1-12.
12. Mehta P, Dhapte V.: Kupa terapisi: çok sayıda tıbbi enjeksiyona karşı ihtiyatlı bir çare. *J Tradit Complement Med* 2015, 5, 127-134.
13. Najm WI. Clinical research evidence of cupping therapy in China: a systematic literature review. *Medical Acupuncture*. 2011;23(2):122-4.
14. Aghili M. *Kholase al hekmah*. Quom, İran: Esmailian; 2006:35–42.

15. Tadjbahsh H. *Al-Aghraz al-Tibbia Val Mabahees al-Ala-ia* . Tahran, İran: Tahran Üniversitesi Yayınları; 2006.
16. Akhtar J, Siddiqui MK. Unani tıbbında hacamat terapisinin faydası. *Hint J Geleneksel Bilgisi* . 2006;7:572–574.
17. Yoo SS, Tausk F. Çukurluğu: doğu batıyla buluşuyor. *Uluslararası J Dermatol* . 2004;43:664–665.
18. Patel B, Butterfield R. Common skin and bleeding disorders that can potentially masquerade as child abuse. *Am J Med Genet C Semin Med*. 2015;169:328–36
19. You Yang Wang Disseminated *Staphylococcus aureus* infection after scarification wet cupping therapy: a case report and literature review. *BMC Complementary Medicine and Therapies* volume 23, Article number: 94 (2023)
20. Türk Alajmi Necrotizing Fasciitis Following Wet Cupping: A Case Report *Cureus*. 2021 Mar; 13(3): e14039.
21. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Bağışıklık, inflamasyon ve kanser. *Hücre*. 2010;140(6):883–99.
22. Kundu JK, Surh YJ. Enflamasyon: kansere giden yolculuğun düzenlenmesi. *Mutat Arş*. 2008;659(1–2):15–30.
23. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Kansere bağlı inflamasyon. *Doğa*. 2008;454(7203):436–44.
24. Germano G, Allavena P, Mantovani A. Kansere bağlı inflamasyonun önemli bir bileşeni olarak sitokinler. *Sitokin*. 2008;43(3):374–9.
25. Hanahan D, Coussens LM. Suçun aksesuarları: tümör mikro ortamına alınan hücrelerin işlevleri. *Kanser hücresi*. 2012;21(3):309–22.
26. Crusz SM, Balkwill FR. Enflamasyon ve kanser: gelişmeler ve yeni ajanlar. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):584–96.
27. Tian YY, Wang GJ, Huang T, Jia SY, Zhang YQ, Zhang WB. Farklı yönlerde meridyenler boyunca hareket eden hacamat altında ciltteki kan akışı üzerindeki etkiler. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2013;33(3):247–51.
28. Li T, Li Y, Lin Y, Li K. Yakın kızılötesi spektroskopisi ile değerlendirilen, Çin kupa terapisinin neden olduğu kan oksijenindeki önemli ve sürekli yükselme. *Biomed Seç Ekspres*. 2017;8(1):223–9.
29. Soleimani R, Mohammadi M, Saghebi SA, Taghipour A, Khorsand Vakilzadeh A, Tavakkol AJ. Comparison of Th1/Th2 and Treg/Th17 ratios between wet and dry cupping therapies in Persian medicine. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(1):24–34
30. Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021;13(6):1440.
31. Zhang Q, Li Y. Anti- versus pro-inflammatory metabololipidome upon cupping treatment. *European Journal of Immunology*. 2019;49:1307
32. Nørregaard R, Kwon TH, Frøkiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(4):194–200.
33. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res*. 2000;60(5):1306–11
34. Hwang D, Scollard D, Byrne J, Levine E. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(6):455–60.
35. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1999;59(5):987–90.
36. Buckman SY, Gresham A, Hale P, Hruza G, Anast J, Masferrer J, et al. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis*. 1998;19(5):723–9.
37. Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG, Mukhtar H. Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate*. 2000;42(1):73–8.
38. Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res*. 1999;59(5):991–4.
39. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimäki A. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res*. 1998;58(22):4997–5001.
40. Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, Foster RS, Khan KN, Masferrer JL, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res*. 1999;59(22):5647–50.
41. El Sayed SM, Abou-Taleb A, Mahmoud HS, Baghdadi H, Maria RA, Ahmed NS, et al. Percutaneous excretion of iron and ferritin (through Al-hijamah) as a novel treatment for iron overload in beta-thalassemia major, hemochromatosis and sideroblastic anemia (vol 83, pg 238, 2014). *Med Hypotheses*. 2015;85(2):239-.
42. Ghods R, Sayfour N, Ayati MH. Anatomical features of the interscapular area where wet cupping therapy is done and its possible relation to acupuncture meridians. *JAMS J Acupunct Meridian Stud*. 2016;9(6):290–6
43. Sun H, Wan H, Zhang L, He X. Clinical observation of blood-letting to reduce pressure plus electroacupuncture for acute scapulohumeral periarthritis. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2016;36(9):933–7.
44. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30:539–547
45. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120:1453–1461
46. Saibil S, Fitzgerald B, Freedman OC, et al. Incidence of taxane-induced pain and distress in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a retrospective, outcomes-based survey. *Curr Oncol*. 2010;17: 42–47
47. Fassoulaki A, Melemani A, Staikou C, et al. Acute postoperative pain predicts chronic pain and long-term analgesic requirements after breast surgery for cancer. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2008;59:241–248
48. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, et al. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6: 185–206.

49. Harb AH, Abou Fadel C, Sharara AI. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:383.
50. Gewandter JS, Freeman R, Kitt RA, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials: review and recommendations. *Neurology.* 2017;89:859–869.
51. Wylde V, Dennis J, Beswick AD, et al. Systematic review of management of chronic pain after surgery. *Br J Surg.* 2017;104:1293–1306.
52. Couceiro TC, Menezes TC, Valença MM. Post-mastectomy pain syndrome: the magnitude of the problem. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59: 358–365.
53. Beckwee D, Leysen L, Meuwis K, et al. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2017;25:1673–1686
54. van den Beuken-Van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann. Oncol.* 18(9), 1437–1449 (2007).
55. Breivik H, Cherny N, Collett B et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann. Oncol.* 20(8), 1420–1433 (2009)
56. Li X-M, Xiao W-H, Yang P, Zhao H-X. Psychological distress and cancer pain: results from a controlled cross-sectional survey in China. *Sci. Rep.* 7(28), 39397 (2017).
57. Le Bitoux M-A, Stamenkovic I. Tumor-host interactions: the role of inflammation. *Histochem. Cell Biol.* 130(6), 1079–1090 (2008).
58. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc. Health Risk Manag.* 2(3), 213–219 (2006).
59. Schmidt BL. The neurobiology of cancer pain. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 73(12), S132–S135 (2015).
60. Ye Y, Dang D, Zhang J et al. Nerve growth factor links oral cancer progression, pain, and cachexia. *Mol. Cancer Ther.* 10(9), 1667–1676 (2011).
61. Vanhecke E, Adriaenssens E, Verbeke S et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 are expressed in breast cancer and can be targeted to inhibit tumor cell survival. *Clin. Cancer Res.* 17(7), 1741–1752 (2011).
62. Blair JM, Zhou H, Seibel MJ, Dunstan CR. Mechanisms of disease: roles of OPG, RANKL and RANK in the pathophysiology of skeletal metastasis. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 3(1), 41–49 (2006).
63. Brown M, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors; filling in the gaps. *BJA Br. J. Anaesth.* 119(4), 723–736 (2017).
64. Zheng Y, Zhou H, Dunstan CR, Sutherland RL, Seibel MJ. The role of the bone microenvironment in skeletal metastasis. *J. Bone Oncol.* 2(1), 47–57 (2013).
65. Werner MU, Kongsgaard UE. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br. J. Anaesth.* 113(1), 1–4 (2014)
66. Seretny M, Currie GL, Sena ES et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 155(12), 2461–2470 (2014).
67. Kirchmair R, Walter DH, Li M et al. Antiangiogenesis mediates cisplatin-induced peripheral neuropathy attenuation or reversal by local vascular endothelial growth factor gene therapy without augmenting tumor growth. *Circulation* 111(20), 2662–2670 (2005).
68. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol.* 2, 289–295 (2014).
69. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front. Mol. Neurosci.* 10, 174 (2017)
70. Farquhar-Smith P, Brown MRD. Persistent pain in cancer survivors: pathogenesis and treatment options. *Pain Clin. Updat.* 24(4), 1–8 (2016)
71. atsuka A, Maeda O, Mizutani T et al. Bevacizumab exacerbates paclitaxel-induced neuropathy: a retrospective cohort study. *PLoS ONE* 11(12), e0168707 (2016)
72. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9(4), 325–338 (2010).
73. Corbin ZA, Nguyen-Lin A, Li S et al. Characterization of the peripheral neuropathy associated with brentuximab vedotin treatment of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *J. Neurooncol.* 132(3), 439–446 (2017).
74. Hendry JH, Zubizarreta EH. Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev. Panam. Salud. Publica.* 20, 151–160 (2006)
75. Marín A, Martín M, Linán O et al. Bystander effects and radiotherapy. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* 20(1), 12–21 (2015)
76. Pierce SM, Recht A, Lingos TI et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23(5), 915–923 (1992).
77. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann. Oncol.* 24(6), 1443–1449 (2013).
78. Chen L, Lin C-C, Huang T-W et al. Effect of acupuncture on aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 33, 132–138 (2017)
79. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 119(1), 111–118 (2010).
80. Emerich M, Braeunig M, Clement HW, et al. Mode of action of cupping-local metabolism and pain thresholds in neck pain patients and healthy subjects. *Complement Ther Med* 2014;22:148-158
81. Pomeranz, B., 2001. In: Stux, G., Hammerschlag, R. (Eds.), *Clinical Acupuncture-acupuncture Analgesia e Basic Research.* Heidelberg: Springer Berlin H
82. Schulte, E., 1996. *Complementary therapies: acupuncture: where east meets west.* *Res. Nurs.* 59 (10), 55e57.



83. Anon, 1998. NIH consensus conference. *JAMA* 280 (17), 518e524. Cadwell, V., 1998. A primer on acupuncture. *J. Emerg. Nurs.* 24 (6), 514e517
84. Lee, B., Song, Y., Lim, H., 2008. Literature investigation regarding cupping therapy and analysis of current professional's cupping treatment. *J. Orient. Rehabil. Med.* 18, 169e191.
85. Cramer, H., Lauche, R., Hohmann, C., Choi, K.E., Rampf, T., Musial, F., Langhorst, J., Dobos, G., 2011. Randomized controlled trial of pulsating cupping (pneumatic pulsation therapy) for chronic neck pain. *Forsch Komplementarmedizin* 18 (6), 327e334.
86. Kim, T.H., Kang, J.W., Kim, K.H., Lee, M.H., Kim, J.E., Kim, J.H., Lee, S., Shin, M.S., Jung, S.Y., Kim, A.R., Park, H.J., Hong, K.E., 2012. Cupping for treating neck pain in video display terminal (VDT) users: a randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 18 (1), 10-15.
87. H. Cao, M. Han, X. Li, *et al.* Clinical research evidence of cupping therapy in China: A systematic literature review *BMC Complement Altern Med*, 10 (2010), p. 70
88. A.M. Al-Bedah, I.S. Elsubai, N.A. Qureshi, *et al.* The medical perspective of cupping therapy: Effects and mechanisms of action *J Tradit Complement Med*, 9 (2) (2019), pp. 90-97
89. S.M. Tagil, H.T. Celik, S. Ciftci, *et al.* Wet-cupping removes oxidants and decreases oxidative stress *Complement Ther Med*, 22 (2014), pp. 1032-1036
90. Yan-Wen Liu, MD,<sup>a</sup> Yu-Li Su, MD,<sup>b</sup> Chia-Lo Chang, Cupping Therapy as an Adjunctive Therapy for Side Effects of Colorectal Cancer Treatment: A Prospective Observational Study *J Chiropr Med.* 2022 Dec; 21(4): 280-287.
91. Xiong Z-F, Wang T, Wang H-L, Wang Y-Y, Gan L, L G. Sliding-cupping along meridian for lymphedema after breast cancer surgery: a randomized controlled trial. *World J Acupunct Moxibustion.* 2019;29(3):179-185.
92. Huang Z-F, Li H-Z, Zhang Z-J, Tan Z-Q, Chen C, Chen W. Observations on the efficacy of cupping for treating 30 patients with cancer pain. *Shanghai J Acupuncture Moxibustion.* 2006;25(8):14-15.
93. Wang C, Zhang Y, Yang M, *et al.* Bloodletting puncture and cupping as an adjuvant therapy for breast cancer-related lymphedema in female adults: a non-randomized controlled pragmatic trial. *J Tradit Chin Med Sci.* 2018;5(3):255-263.
94. Li B, Jiang X, Wang B-Y, Yang M, Su Y-M, Huang J-C. Clinical observation of the efficacy of bloodletting and cupping treatment on 30 cases of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Acupunct Moxibustion.* 2016;32(3):40-43.
95. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, *et al.* Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? a cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer.* 2003;97(11):2919-2925.
96. Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, *et al.* The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle.* 2009;8(23):3984-4001.
97. Tagil SM, Celik HT, Ciftci S, *et al.* Wet-cupping removes oxidants and decreases oxidative stress. *Complement Ther Med.* 2014;22(6):1032-1036.
98. Subadi I, Nugraha B, Laswati H, Josomuljono H. Pain relief with wet cupping therapy in rats is mediated by heat shock protein 70 and  $\beta$ -endorphin. *Iran J Med Sci.* 2017;42(4):384-391.
99. Cabioglu MT, Arslan G. Neurophysiologic basis of Back-Shu and Huatuo-Jiaji points. *Am J Chin Med.* 2008;36(3):473-479.
100. Słomko J, Newton JL, Kujawski S, *et al.* Prevalence and characteristics of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) in Poland: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(3)
101. Meng XD, Guo HR, Zhang QY, *et al.* The effectiveness of cupping therapy on chronic fatigue syndrome: a single-blind randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;40
102. Samuel J. Klempner, MD, Daniel B. Safety of Cupping During Bevacizumab Therapy *THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE* Volume 19, Number 8, 2013, pp. 729-731
103. Aboushanab TS, AlSanad S. Cupping Therapy: An Overview from a Modern Medicine Perspective. *J Acupunct Meridian Stud.* 2018;11(3):83-7.
104. Yu R-X, Hui Y, Li C-R. Köebner phenomenon induced by cupping therapy in a psoriasis patient. *Dermatology Online Journal.* 2013;19(6):18575-.
105. Blunt SB, Lee HP. Can traditional "cupping" treatment cause a stroke? Medical hypotheses. 2010;74(5):945-9.
106. Zhang W-H, Wang J-h, Yu B-X. Cupping therapy-induced elevated D-dimer. *Chinese Medical Journal.* 2012;125(19):3593-4.
107. Chirali IZ. *Traditional Chinese Medicine Cupping Therapy: Third Edition.* 2014:1-340.
108. Xu S, Wang L, Cooper E, Zhang M, Manheimer E, Berman B, *et al.* Adverse events of acupuncture: a systematic review of case reports. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013;2013.
109. Schumann S, Lauche R, Hohmann C, Zirbes T, Dobos G, Saha FJ. Development of lipoma following a single cupping massage—a case report. *Forschende Komplementarmedizin (2006).* 2012;19(4):202-5
110. Ahmedi M, Siddiqui MR. The value of wet cupping as a therapy in modern medicine—An Islamic Perspective. 2014
111. Khalil MK, Al-Eidi S, Al-Qaed M, AlSanad S. Cupping therapy in Saudi Arabia: from control to integration. *Integrative medicine research.* 2018;7(3):214-8.
112. Mahat N, Rahman Z. Adherence to cupping practice guidelines among cupping practitioners in Malaysia. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation.* 2020.



## Bölüm 76

# OZON TEDAVİSİ

Murat ALAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ozon (O<sub>3</sub>), atmosferdeki normal oksijen gazının oldukça yüksek enerjili, üç oksijen atomundan oluşan formudur. Son derece güçlü bir oksitleme etkisine sahip olduğundan, mikroplardan arındırmada oldukça etkilidir(1). Bu nedenle ilk dezenfektan olarak kullanıma girmiştir. Daha sonraları düşük oksijen seviyelerinin bazı hastalıkların sebebi olarak düşünülmüş ve vücutta oksijen seviyesi artırılırsa bu hastalıkların tedavi edilebileceği düşünülerek ozon, insan vücudunda denenmeye başlanılmıştır. Ozon tedavisi, vücuttaki oksijen seviyesini artırmak amaçlı farklı formlarda ve farklı yollarla, vücuda oksijen salan maddelerin verilmesini sağlayan alternatif tıp metodudur. Birçok hastalıkta kullanılmasıyla birlikte kanser hastalarında da denenmiş fakat yeterli bilimsel yeterlilik gösterilememiştir.

### Tarihçesi

O<sub>3</sub>'ün varlığını ilk kez 1785 yılında Van Marum ortaya çıkarmıştır. Ancak O<sub>3</sub>'ün üç atomlu oksijen gazı olduğunu 1839 yılında Christian Friedrich Schönbein keşfetmiştir (2). O<sub>3</sub> jeneratörü

1857 yılında yapılmış fakat tedavi amacıyla kullanımı ilk defa 1870 yılında kanın saflaştırılması işlemi ile başlamıştır (3, 4). Ozonun kanserde etkili olduğu fikri ise; 1919 yılında Dr. William F. Koch'un, kansere tek bir toksinin sebep olduğunu ve hastalığın bu toksinin yok edilmesiyle önenebileceği veya geri döndürülebileceğini düşünmesiyle gündeme gelmiştir. Bunu başarmak için Dr. Koch, hastalarda kas içine enjekte edilebilen glioksilit adlı bir oksijen bileşiği geliştirdiğini iddia etmiştir(5). Ancak bu tedavinin kanser tedavisinde etkili olmadığı görülmüştür. Günümüzde ozon tedavisinin kanserde etkili olduğu inancının temelinde ise esas olarak, Dr. Otto Warburg'un kansere ilişkin teorileri yer almaktadır. 1930'lerde, solunum enzimleri üzerindeki araştırmaları nedeniyle 1931 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülen Dr. Otto Warburg kanser hücrelerinin solunum hızının diğer hücrelerden daha düşük olduğunu keşfetmiştir. Bundan, kanser hücrelerinin düşük oksijenli ortamlarda büyüdüğü ve dolayısıyla oksijen düzeyinin artırılmasının bunlara zarar vereceği hatta öldürebileceği çıkarımında bulunmuştur. Ancak o günden bugüne sağlanan teknik ilerlemelerle, ortamda daha fazla oksijen

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., dr.m.alan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8027-9352

eden görüşleri desteklememektedir. Amerikan Kanser Derneği ve birçok saygın kuruluş, hastalara ozon tedavisi konusunda uyarıda bulunmakta ve ozonun kanser tedavisinde etkili olduğuna dair kanıt olmadığı ve zarar verici etkilerinin olabileceği konusunda ısrar etmektedir. Birçok hastalığın tedavisinde etkili olduğu iddia edilen ve mucize gibi sunulan bu tedavi yalnız kanser değil, şu an için hiçbir hasta ve hastalık için kullanımı önerilmemektedir. Ülkemizde bu konuda bir yasak söz konusu olmamakla birlikte; ozon tedavisi özel sektör de ticari kaygılarla kullanımı mevcuttur. Ozon tedavisinin etkinliği, yan etki ve riskleri üzerine yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır bu nedenle bu çalışmalar yapılana kadar bu tedavilerden uzak durulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bocci V. Oxygen-ozone therapy. A critical evaluation. London: Kluwer Ed. 2002.
2. Loncar M, Stipetic D, Matosevic Z. Ozone application in dentistry. Arch Med Res 2009; 40: 136- 7.
3. [http://www.siemens.com/history/pool/perseunlic\\_hkeiten/gruendergeneration/werner\\_von\\_siemens\\_en.pdf](http://www.siemens.com/history/pool/perseunlic_hkeiten/gruendergeneration/werner_von_siemens_en.pdf), Werner von Siemens 10.05.2013.
4. <http://ozofresh.co.uk/the-ozone-timeline-the-ful-history-of-ozone.html>, The Full History of ozone, 10.05.2013.
5. Koch WF. The Survival Factor in Neoplastic and Viral Diseases. The Inter. Oxid. Instit. 1921;83856.
6. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med. 2011;2:66-70.
7. Warburg O. Cell Physiologist, Biochemist and Eccentric-A Biography by Hans Krebs. Clarendon Press, Oxford. 1981.
8. Rowland FS. Stratospheric ozone depletion. Phil Trans R Soc B 2006; 361: 769-90.
9. Viebahn-Haensler R. Ozonun tıpta kullanımı. 4. Baskı, İstanbul: Yelken Basım, 2006.
10. Rubin MB. The history of ozone. Bull Hist Chem 2001; 26: 40-56.
11. Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. The Cascade mechanism to explain ozone toxicity: The role of lipid ozonation products. Free Radic Biol Med 1995; 19: 935-41.
12. Wang G, Guo Q, Hossain M et al. Bone marrow-derived cells are the major source of mmp-9 contributing to blood-brain barrier dysfunction and infarct formation after ischemic stroke in mice. Brain Res 2009; 1294: 183-92.
13. Bocci VA. Oxygen-Ozone therapy: A Critical Evaluation. Dordrecht Ed: Springer. Science Business Med 2002: 31-37.
14. Di Paolo N, Bocci V, Gaggioti E. Ozone therapy editorial review. Int J Artificial Organs 2004; 27: 168-75.
15. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy; State of the art. Arch Med Res 2006; 37: 425-35.
16. Viebahn-Haensler R. Ozonun tıpta kullanımı. 4. Baskı, İstanbul: Yelken Basım, 2006.
17. Elvis AM, Ekta JS. Ozone Therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med 2011; 2: 66-70.
18. Viebahn-Haensler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies ozone: science & engineering. J Int Ozone Ass 2012; 34: 408-24.
19. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? Med Gas Research 2011; 1: 29.
20. Code of Federal Regulations, Title 21 Vol 8 section 801.415. United States Food & Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cf-cfr/CFRSearch.cfm?fr=801.415>
21. Ernst E. A primer of complementary and alternative medicine commonly used by cancer patients. Med. J. Aust. 2001;174:88-92.
22. Schulz S, Haussler U, Mandic R, Heverhagen JT, Neubauer A, Dünne AA, Werner JA, Weihe E, Bette M. Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. Int J Cancer. 2008;122:2360-67.
23. American Cancer Society. Questionable methods of cancer management: hydrogen peroxide and other 'hyperoxygenation' therapies. CA Cancer J Clin. 1993;43:47-56.
24. Health Effects of Ozone in the General Population. Ozone and Your Patients' Health Training for Health Care Providers US Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/apti/ozonehealth/index.html>
25. Ernst E. A primer of complementary and alternative medicine commonly used by cancer patients. Med. J. Aust. 2001;174:88-92.



# Bölüm 77

## TÜM VÜCUT HİPERTERMİ (WHOLE BODY HYPERTHERMIA)

Şaban SEÇMELER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tarihin eski dönemlerinden beri birçok farklı kültürde sıcak uygulamalarının vücuttaki bazı problemlere iyi geldiği düşünülmüştür. Vücutta meydana gelen ateşin bakterilere ve farklı patojenlere karşı doğal savunma mekanizmasının temel olduğu bilinmektedir. Ateşin tümöre karşı savunma mekanizmasında rol almasının tespit edilmesi 19.yüzyılın ortalarına dayanmaktadır. Antikanser immünoterapinin ilk keşfeden bilim adamlarından biri olan Wilhelm Bush Coley *Streptococcus erysipelas* ve *Bacillus prodigiosus* bakterilerinden elde ettiği toksini vücuda vererek dirençli yumuşak doku sarkomunda remisyon elde etmiştir(1). Yine 19.yıl bilim insanlarından Friedrich Fehleisen isimli Alman cerrah ciddi erizepele bağlı vücut ısısının artışıyla birlikte vücuttaki tümörün gerilediğini gözlemlemiştir(2).

Bu örnekler ışığında vücut ısısının bölgesel ya da tamamıyla artırılmasının faydası araştırılmıştır. Klinik olarak hipertermi lokal, regional ve tüm vücut hipertermi olmak üzere üç farklı şekilde uygulanmaktadır. Tüm vücut hipertermi(TVH) vücudun bir cihaz yardımı ile göre-

celi olarak ısıtılarak meydana getirilen sistemik değişikliklerden faydalanarak bazı hastalıkları tedavi etmeyi amaçlamaktadır. TVH'de tolere edilebilir en yüksek sistemik sıcaklık 42°C'dir. Daha yüksek ısılarda geridönüşümsüz zararlar gözlenebilmektedir(3). Onkolojik hastalıkların yanı sıra, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda, ankilozan spondilit, fibramiyalji, skleroderma ve hipertansiyon gibi hastalıklarda olumlu etkisi gösterilmiştir(4-8).

Tüm vücut hipertermi vücutta ulaşılan sıcaklık derecelerine göre 3 farklı şekilde sınıflanmaktadır;  $\leq 38,5^\circ$  hafif TVH;  $38,5^\circ\text{C}-40,5^\circ\text{C}$  orta derecede TVH ve  $\geq 40,5^\circ\text{C}$  ileri TVH olarak tanımlanır.

Tüm vücut hipertermi tedavisi intertisyel ısının azalması, tümör perfüzyonunu artması, oksijenizasyonun artırıp, hipoksiyi azaltması gibi etkilerle tümörün mikroçevresini değiştirmektedir(9). Ayrıca vücutta NK, makrofajlar ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesi ile birlikte sitokin salınımını artırmaktadır(10). Bu etki mekanizmaları aracılığıyla radyoterapi ve kemoterapi gibi konvansiyonel onkolojik tedavilere olan direnci

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Altınbaş Üniversitesi Bahçelievler Medikalpark Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, drsabansecmeler@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8421-9234

PFS 123 gün iken, grade3/4 nötropeni ve trombositopeni sırasıyla 79.7% ve 60.6 % ile en sık yan etkidir. Ayrıca 2 hasta tedavi ilişkili ex olmuştur. Bu sonuçların daha fazla çalışmaya ile desteklenmesi gerekmektedir(30).

41.8 °C TVH ile birlikte ifosfamid 5gr/m<sup>2</sup> 1.gün, karboplatin 300mg/m<sup>2</sup> 1.gün ve etopozid 150 mg/m<sup>2</sup> 2.-3.gün her 4 haftada bir tedavi etkinliğinin değerlendirildiği faz 2 çalışmaya daha önce tedavi almamış 27 plevral mezotelyoma tanılı hasta dahil edildi ve 25 hasta yanıt değerlendirilmiş, 5 hastada parsiyel yanıt görülürken, median OS 76.6; PFS 29.6 hafta tespit edilmiştir. 1 yıl sağkalım 68%, 2 yıllık sağkalım 20% oranında görülürken; majör yan etki 74% grade3/4 nötropeni 33% trombositopeni görülmüştür. 1 hasta sepsis nedeniyle kaybedilirkeni faz 3 çalışma gerekliliği vurgulanmıştır(31). Yine aynı tedavi protokolünün hastalar üzerinde Modified Brunner-Score (MBS) ile yaşam kalitesine etkisinin araştırıldığı farklı bir çalışmada TVH nin tedaviye eklenmesinin hastaların büyük bir çoğunluğunda yaşam kalitesini artırdığı tespit edilmiştir(32).

## TÜM VÜCUT HİPERTERMİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Tüm vücut hipertemi vücutte yaygın ısı artışına sebep olması nedeniyle dehidratasyon, baş ağrısı, hipotansiyon gibi şikayetlere sebep olabilir. Özellikle sisplatin gibi nefrotoksik ajanlara bağlı toksisiteyi artırabilir. Kardiyak aritmelere sebep olabileceği için benzer etkili ilaçlarla kombinasyonunda kardiyak problemler artabilir. Çoğu zaman çoklu seri tedavi almış hastalarda myelosupresif ajanlarla kullanılması nedeniyle hematolojik toksisiteyi artırabilir. Kaşektik ve yaşlı hastalarda hipertermi sebebiyle oluşabilecek dehidratasyon sonrasında kemoterapi toksisitesinin artabileceği düşünülmelidir. Sunulan birçok çalışmada beraber kullanıldığı kemoterapi ajanının etkisini artırdığı öne sürülse de yan etki profili nedeniyle uygulanacak hasta yarar zarar ilişkisi gözetilerek değerlendirilmelidir(33).

## SONUÇ

Tüm vücut hipertermi tedavisi; uygulama koşullarının zorluğu, maliyet, ekip ve ekipman gerektirmesi, faz 3 çalışmalarının bulunmaması, karşılaştırmalı çalışmaların azlığı, komplikasyonlarının fazla olması nedeniyle tercih edilmesi güç bir tedavidir. Onkolojinin günümüz koşullarında tümörün genetik yapısına inmesiyle birlikte artan hedefli tedavilerin, yeni keşfedilen birçok immünoterapi ajanının ve standart konvansiyonel kemoterapi, radyoterapi gibi tedavilerin faz 3 çalışmalar ile birçok kanser türünde etkili olduğu ispatlansa da evre 4 hastaların büyük bir kısmında henüz küratif tedavi seçeneklerinin bulunmaması nedeniyle farklı tedavi arayışlarının olacağı yadsınamaz bir gerçektir. Tüm vücut hipertermi tedavisinin standart tedavilere eklenebilmesi için modern tedavi yöntemleri ile beraber kullanıldığı klinik geniş çaplı faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Bickels J, Kollender Y, Merinsky O, et al. Coley's toxin: historical perspective. *Isr Med Assoc J.* 2002;6:471-2.
2. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:2965.
3. Whole-body hyperthermia: a review of theory, design and application 2002;17(4):279-90.
4. The impact of whole-body hyperthermia interventions on mood and depression - are we ready for recommendations for clinical application? 2019;36(1):573-581.
5. Whole body hyperthermia treatment increases interleukin 10 and toll-like receptor 4 expression in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study *Int J Hyperthermia* 2014;30(6):393-401.
6. [Whole body hyperthermia in pain therapy. A controlled trial on patients with fibromyalgia] 2013 *Feb*;27(1):38-45
7. Mild Water-Filtered Infrared-A Whole-Body Hyperthermia Reduces Pain in Patients with Fibromyalgia Syndrome-A Randomized Sham-Controlled Trial *J Clin Med* 2023 *Apr* 18;12(8):2945.
8. Meffert H, Scherf HP, Meffert B. Milde Infrarot-A-Hyperthermie: Auswirkungen von Serienbestrahlungen mit wassergefilterter Infrarotstrahlung auf Gesunde und Kranke mit arterieller Hypertonie bzw. systemischer Sklerodermie. *Akt Dermatol.* 1993;19:142-8.
9. Winslow TB, Eranki A, Ullas S, et al. A pilot study of the effects of mild systemic heating on human head and neck tumour xenografts: analysis of tumour perfusion, interstitial fluid pressure, hypoxia and efficacy of radiation therapy. *Int J Hyperthermia.* 2015;31:693-701.

10. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:335–49.
11. Heckel M. Beliebige langdauernde und gezielt dosierbare Erhöhung der Körpertemperatur durch eine Infrarotbestrahlungsanordnung. *Strahlentherapie.* 1960;111(1):149–53.
12. von Ardenne M. Principles and concept 1993 of the Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT). Extreme whole-body hyperthermia using the infrared-A technique IRATHERM 2000--selective thermosensitisation by hyperglycemia--circulatory back-up by adapted hyperoxemia. *Strahlenther Onkol.* 1994;170(10):581–9.
13. Schmidt KL. Hyperthermie und Fieber. Stuttgart: Hippokrates; 1987. p. 2.
14. Whole-Body Hyperthermia in Oncology: Renaissance in the Immunotherapy Era? Springer; 2022. Chapter 8
15. Proceedings: effects of hyperthermia in advanced malignancy 1973;60(11):905-6.
16. Whole-body hyperthermia. A systemic treatment for disseminated cancer 1977;(59):153-70.
17. Clinical effects of whole-body hyperthermia in advanced malignancy 1974;21;4(5946):679-82.
18. Whole-body hyperthermia combined with chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study with propensity score matching *Int J Hyperthermia*2021;38(1):1304-1312.
19. Fever range whole body hyperthermia for re-irradiation of head and neck squamous cell carcinomas: Final results of a prospective study *Oral Oncol*2021;116:105240.
20. Whole-body hyperthermia combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of stage IV advanced gastric cancer *Int J Hyperthermia*2012;28(8):735-41.
21. Whole-body hyperthermia (41.8 degrees C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study *Ann Oncol*2002;13(8):1197-204
22. Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a phase I/II study *Int J Hyperthermia* 2004 ;20(3):317-33.
23. Preclinical and clinical aspects of carboplatin and gemcitabine combined with whole-body hyperthermia for pancreatic adenocarcinoma *Anticancer Res*2009 Aug;29(8):3069-77.
24. A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer *Eur J Cancer* 2001 Jun;37(9):1111-7.
25. Whole-body hyperthermia (WBH) in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian cancer - a phase II study *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):384-8.
26. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer *Gynecol Oncol*2004;95(3):680-5.
27. Doxorubicin, cyclophosphamide, and whole body hyperthermia for treatment of advanced soft tissue sarcoma *Cancer*1984 Jun 15;53(12):2585-91.
28. Chemotherapy resistant sarcoma treated with whole body hyperthermia (WBH) combined with 1-3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) *Int J Hyperthermia.* 1992;8(3):297-304.
29. Systemic hyperthermia and ICE chemotherapy for sarcoma patients: rationale and clinical status *Anticancer Res*1997 Jul-Aug;17(4B):2899-902.
30. A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group trial. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma *Oncology.* 2003;64(4):312-21.
31. Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma *Lung Cancer*2003 Mar;39(3):339-45.
32. [Evaluation of the therapeutic benefit of 41.8 degrees C whole body hyperthermia plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for patients with malignant pleural mesothelioma using the Modified Brunner-Score (MBS)] *Pneumologie*2004;58(4):210-6.
33. Whole-body hyperthermia in combination with systemic therapy in advanced solid malignancies