

# Ginger's Place in Pharmacy and Antitumor Effect

## Zencefilin Eczacılıktaki Yeri ve Antitümör Etkisi

Ş.Rumeysa OSMANLIOĞLU-DAĞ<sup>1</sup>  
Ayşe KURUÜZÜM-UZ<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Botanik Abd., Ankara, Türkiye  
<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmakognozi Abd., Ankara, Türkiye

\*Corresponding Author:  
Ayşe KURUÜZÜM-UZ  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmakognozi Abd., Ankara, Türkiye  
E-posta: ayseuz@hacettepe.edu.tr

### ABSTRACT

Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae) is a traditional medical plant which is commonly consumed throughout the world. Although often used for food/spice, it is also taken by many patients for treatment. Its the most active ingredients are gingerols and shogaol which have strong effects. Research interest has recently increase on the anti-cancer effects of ginger. Some of the constituents present in ginger have potent antioxidant and anti-inflammatory effects while some others exhibit antitumor activity in experimental carcinogenesis. In this study, scientific researches on the place of ginger in pharmacy and its effect on various cancer types have been reviewed.

**Key Words:** *Zingiber officinale*, ginger, traditional medicinal plant, antitumor effect

### ÖZET

Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae) tüm dünyada yaygın olarak tüketilen geleneksel tıbbi bir bitkidir. Genellikle gıda/baharat amaçlı tüketilmesine rağmen, tedavi amacıyla da birçok hasta tarafından tüketilmektedir. İçerisindeki aktif bileşenler, güçlü etkilere sahip gingeroller ve şogaollerdir. Son zamanlarda zencefilin antikanser etkisi üzerinde yapılan çalışmalar artmıştır. Zencefilde bulunan bazı bileşenlerin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri vardır ve bunların bazıları deneysel karsinogenezde anti-tümör aktivite göstermişlerdir. Bu çalışmada zencefilin eczacılıktaki yeri ve çeşitli kanser türleri üzerindeki etkisi ile ilgili bilimsel araştırmalar derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Zingiber officinale*, zencefil, geleneksel tıbbi bitki, antitümör etki

### 1. Giriş

Zingiberaceae familyasının bir üyesi olan zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe) doğal olarak Güneydoğu Asya'da yetişmektedir. Çok yıllık, boyu 1,5 m'ye kadar ulaşabilen otsu bir bitkidir. Toprak altında digitat olarak dallanmış rizomları bulunur [1-3]. *Zingiber officinale* bitkisinin rizomları eski zamanlardan itibaren antiemetik etkisinden dolayı yaygın olarak kullanılmıştır [4]. Çin ve Hindistan'da baharat ve tıbbi bitki olarak uzun zamandır yetiştirilmektedir. Taze ve kuru olarak tüketilebilen zencefil İngiliz botanikçi William

Roscoe tarafından 1807 yılında tanımlanarak *Zingiber officinale* adını almıştır. Avrupa'ya göçünün Yunanlılar ve Romalıları zamanında olduğu sanılmaktadır. Yunanlılar, sindirime yardımcı olması amacıyla ekmeklerine zencefil karıştırarak tüketmişlerdir. Zencefilin İspanyollar için de değeri oldukça olmuştur. 1600'lü yıllarda zencefil ihtiyaçlarını karşılamak için Jamaika'da zencefil tarlaları kurmuşlardır [5].

Rizomlar, ana bileşen olarak gingeroller ve şogaoller olmak üzere (% 4-7,5), uçucu yağ (% 0,25-5), nişasta ve lipitler vd. taşır. Uçucu yağ

seskiterpen hidrokarbonlar, monoterpen hidrokarbonlar, alkoller ve aldehitler içerir. Zencefilin en çok çalışılmış biyoaktif bileşeni 6-gingeroldür ve droktan elde edilecek ekstratlar, Farmakopelere göre bu bileşen üzerinden standardize edilir (Örneğin, USP'ye göre % 0,8'den az gingerol ve gingerdion içermeli, % 0,18'den fazla şogaol içermemelidir) [1].

Zencefilin aktif bileşenleri ve metabolitlerinin belirlenmesi ve bunların farmakokinetiğinin anlaşılmasında ilerleme kaydedilmesine rağmen hâlâ daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [6]. Klinik temelli yapılan pek çok çalışma ve hayvan modelleri üzerindeki incelemeler, zencefil ve bileşenlerinin genetik ve metabolik aktiviteye bağlı hastalıkların önlenmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada özellikle zencefilin son zamanlarda daha sıklıkla araştırılan gastrointestinal sistem (mide, pankreas, kolon, karaciğer), prostat, ovaryum, serviks ve meme kanserleri gibi farklı kanser türleri üzerinde antitümör aktivitesi üzerindeki araştırmalara yer verilmiştir.

Tümör gelişimi ve ilerlemesi, genetik ve metabolik değişiklikler de dahil olmak üzere çok adımlı bir süreçtir. Zencefil ve bileşenlerinin, başlıca tümör baskılayıcı genin upregülasyonuna bağlı olarak tümör gelişiminin kontrolü, apoptoz indüksiyonu ve VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yollarının inaktivasyonu gibi farklı yollar üzerinden antitümör etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bu derlemede halk arasında zencefil olarak bilinen ve kullanılan, eczacılık alanında önemli bir yeri olan *Zingiber officinale* bitkisinin farklı kanser türleri üzerine antitümör

etkisi ile ilgili bilimsel araştırmalar sunulmuştur.

## 2. Botanik Bilgiler ve Yayılış

Çok yıllık, boyu 1,5 m'ye kadar ulaşabilen otsu bir bitkidir. Toprak altında dijital olarak dallanmış rizomları bulunur. Yaprakları lanseolat (5-30 cm uzunluğunda ve 8-20 mm genişliğinde), alternan, yüzeyi düz, soluk yeşildir (Resim 1). Sarımsı mor çiçeklerden oluşan çomak şeklindeki spikanın altında yeşilimsi sarı brakteller vardır. Kaliks tüp şeklinde, bir yandan açılan, 3 dişli, korolla çift ayalıdır. Meyva küçük arıllıslu tohumlu bir kapsüldür [1].

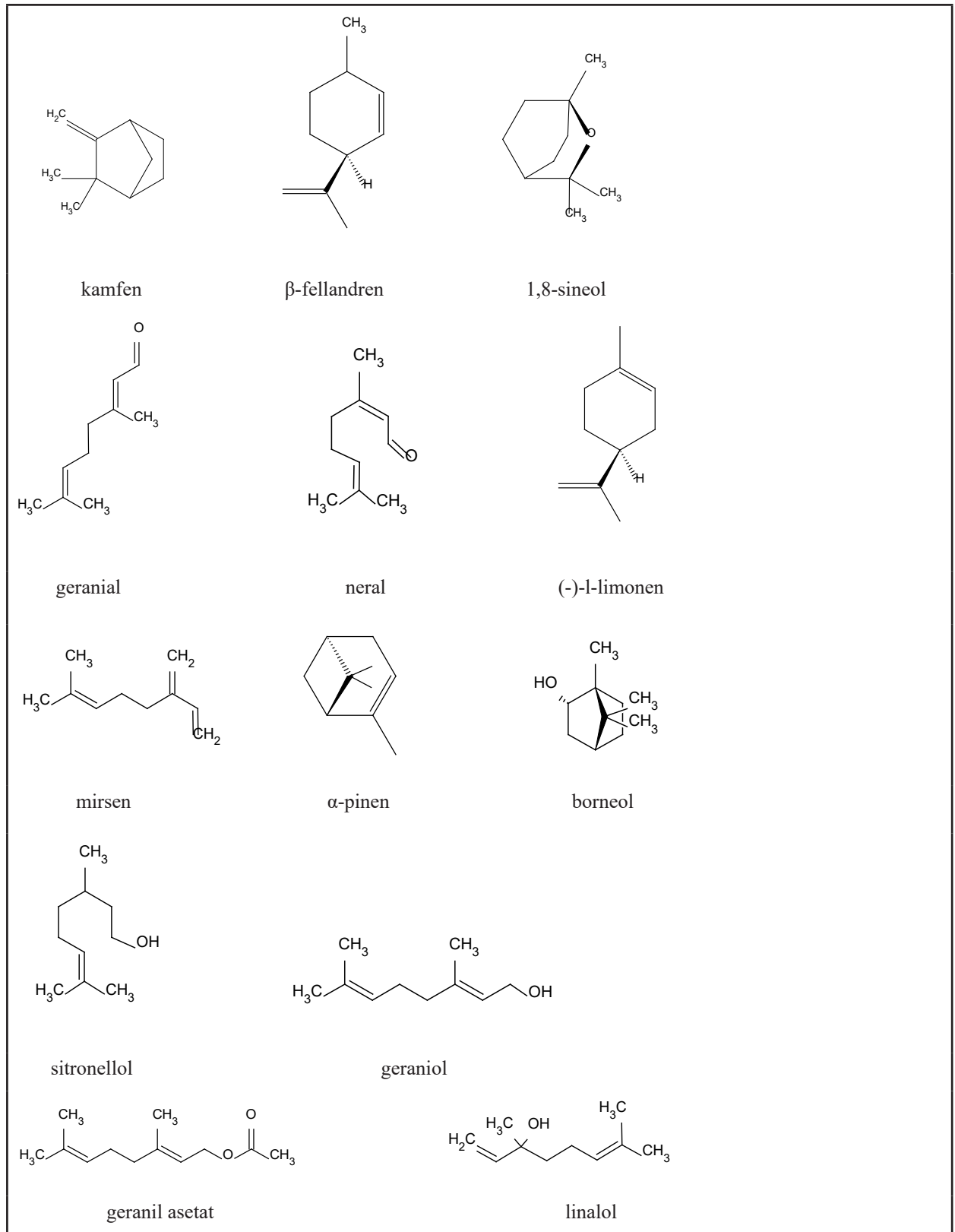
Zencefilin anavatanı Güney Asya olmakla beraber orijini tam olarak bilinmemektedir. Bugün dünya üzerinde pek çok yerde yetişen yabancı tür hakkında da bilgi yoktur. Türkiye'de doğal olarak yetişmemektedir. Subtropikal ve özellikle tropikal bölgelerde (deniz seviyesinden 1500 m'ye kadar olan alanlarda) tarımı yapılmaktadır.

## 3. Kimyasal Bilgiler

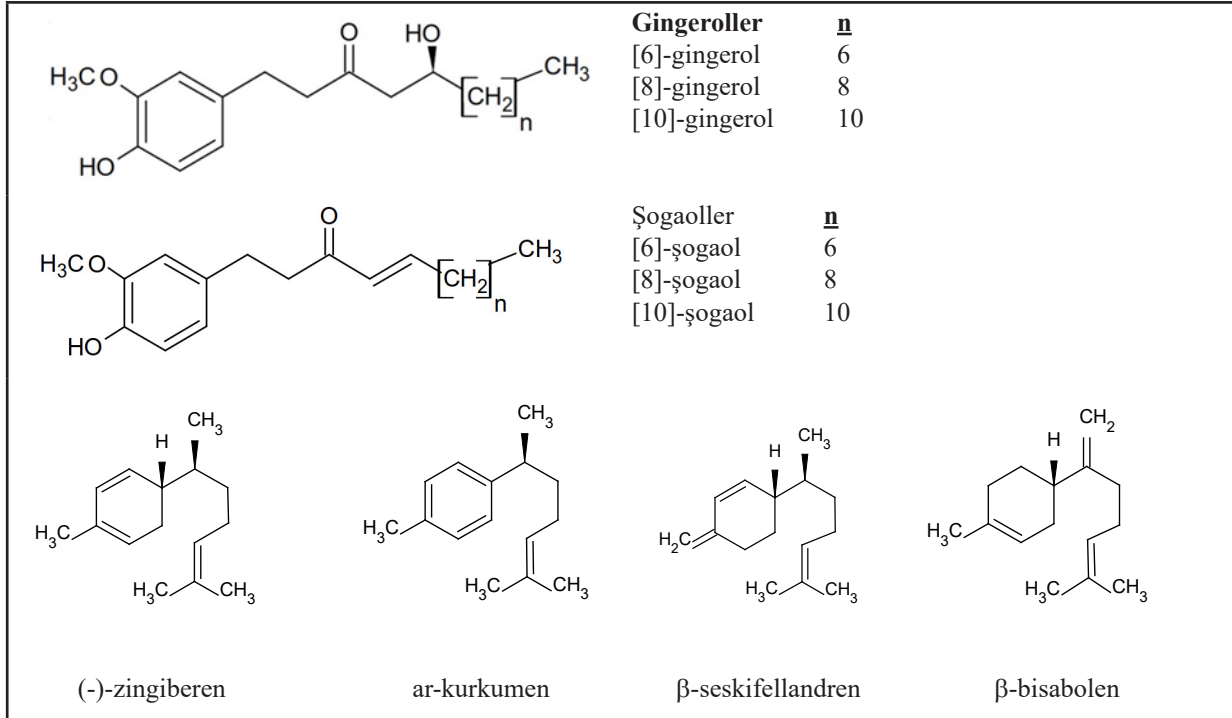
Rizomlar % 4-8 oleorezin, uçucu yağ (% 0,25-5), nişasta, müsülaj, lipitler vd. taşır. Oleorezinlerin % 20-25'ini başlıca gingeroller, gingerdionlar ve şogaoller olmak üzere, diğer diarilheptanoitler ve diarilheptenonlar ve diterpenler vd. oluşturur. Uçucu yağ (% 0,25-5), seskiterpen hidrokarbonlar ( $\beta$ -bisabolen, ( $\alpha$ )-zingiberen, (+)-ar-kurkumen, (-) $\beta$ -seskifellandren, farnasen vd), monoterpen hidrokarbonlar (kamfen,  $\beta$ -fellandren, 1,8-sineol, geranial, neral vd.), alkoller (linalol vd.) ve aldehitler (neral, geranial vd.) içerir (Şekil 1) [1,4].



Resim 1. *Zingiber officinale* [7]



Şekil 1. *Zingiber officinale*'de bulunan önemli bileşenler-1

Şekil 2. *Zingiber officinale*'de bulunan önemli bileşenler-2

#### 4. Metabolizasyonu ve Metabolitleri

Zencefil dünyada yaygın olarak tüketilen baharatlardan biri olmasına rağmen metabolizasyonu veya metabolitleri çok iyi bilinmemektedir. Zencefilin en çok çalışılmış biyoaktif bileşeni [6]-gingeroldür. Sıçanlarda oral uygulamayı takiben (50 mg/kg) [6]-gingerolün çeşitli metabolitlerinin izole edildiği bildirilmiştir. Zencefilin birincil metabolitlerinden olan (*S*)-[6]-gingerol-4'-*O*-β-glukuronid, safrada saptanmıştır ve birkaç küçük metabolit ise β-glukuronidaz ile muamele edilen idrarda bulunmuştur; [6]-gingerolün fenolik yan zincirinden oksidasyona ve konjugasyona uğradığı düşünülmektedir. İntravenöz uygulamanın ardından sıçan plazmasından hızla temizlendiği ve enzimatik metabolizasyona uğrayarak stereoselektif olarak gingerdiol indirildiği rapor edilmiştir. Zencefil oleozininin oral alımından sonra sıçan plazmasındaki [6]-, [8]-, [10]-gingerol ve [6]-şogaolün eşzamanlı ölçümü için bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem aynı zamanda sıçanlarda, oral veya intraperitoneal uygulama sonrasında farmakokinetik, doku dağılımı ve 6-gingerol atılım çalışmaları için kullanılmıştır. Zencefil ekstresinin (yaklaşık % 53 [6]-gingerol), oral enjeksiyon ile farelere tatbik edildiği bir çalışmada, [6]-gingerol 10 dakika sonra maksimal konsantrasyona (4,23 ug/ml) ulaştığında hızla plazmaya absorbe olmuştur. [6]-gingerol çeşitli dokulara dağılmış ve en yüksek konsantrasyon gastrointestinal bölgede bulunmuştur. [6]-gingerolün pik konsantrasyonuna yaklaşık 30 dakikada ulaştığı ve dokulardaki konsantrasyonunun plazmadakinden

daha yüksek olduğu saptanmıştır. Klinik bir çalışmada, konjuge metabolitleri ile birlikte, [6]-, [8]-, [10]-gingerol ve [6]-şogaolün farmakokinetiği üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada, gönüllü kişilere 100 mg ile 2 g arasında uygulanan tek bir oral dozdan 72 saat 15 dakika sonra kan örnekleri alınmıştır. Sonuçlara bakıldığında [6]-, [8]- ve [10]-gingerol veya [6]-şogaolün serbest formlarına rastlanmamıştır, bunun yanında her bir bileşiğin ilgili glukronid formu saptanmıştır; bu da zencefilin komponentlerinin oral kullanımdan sonra hızla absorbe edildiğini ve glukronid konjugatlarına dönüştüğünü gösterir. Zencefilin aktif bileşenleri ve metabolitlerinin belirlenmesi ve bunların farmakokinetiğinin anlaşılmasında ilerleme kaydedilmesine rağmen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [6].

#### 5. Zencefilin kanserden koruyucu ve antitümör aktivitesi

*Zingiber officinale* rizom ekstresinin ve rizomlarında bulunan [6]-gingerol, [6]-paradol, şogaol, zingeron, valinoid, galanal A ve B gibi çeşitli bileşenlerin göstermiş olduğu terapötik etkiler şu şekilde özetlenebilir:

1. Zencefil ve bileşenleri antioksidan aktivite gösterir ve serbest radikallerin veya oksidatif strese bağlı makromoleküllerin oluşturdukları hasarı önlerler.
2. Zencefil ve bileşenleri aynı zamanda antienflamatuvar süreçte önemli rol oynarlar. Zencefil preparatları ve bazı izole gingerol bileşenleri ile yapılan *in vitro* çalışmalarda

zencefilin antienflamatuar etkisinin COX inhibisyonu ve NF-kB inhibisyonu yoluyla olduğu gösterilmiştir.

3. Zencefil ayrıca tümör baskılayıcı gen aktivasyonu, apoptozis ve VEGF inhibisyonu gibi genetik yolların modülasyonu ile antitümör etki gösterir.

4. Gingerol, paradol, şogaol ve zingerona bağlı olarak antimikrobiyal etki ve diğer bazı biyolojik aktiviteleri göstermektedir [4].

Tümör gelişimi ve ilerlemesi, genetik ve metabolik değişiklikler de dahil olmak üzere çok adımlı bir süreçtir. Yapılan çalışmalarda zencefil ve bileşenlerinin, tümör baskılayıcı genin upregülasyonuna bağlı olarak tümör gelişiminin kontrolü, apoptoz indüksiyonu, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yollarının inaktivasyonu, BAX aktivasyonu, G0/G1 fazı aktivasyonu, Siklooksijenaz inhibisyonu, interlökin inhibisyonu, p53 aktivasyonu ve Lipooksijenaz inhibisyonu gibi yollar üzerinden antitümör etkisi olduğu gösterilmiştir. VEGF gibi anjiyogenik faktörler tümörün gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle VEGF inhibisyonu, tümör gelişiminin önlenmesinde önemli bir adımdır [4].

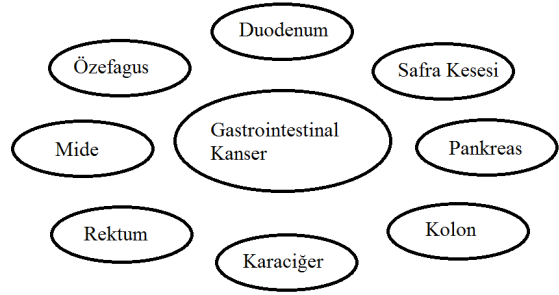
Zencefil üzerinde yapılan çalışmalar karsinogenez, anjiyogenez ve metastazın çeşitli aşamalarına dahil olan inflamasyon proseslerinin, hiperproliferasyonun ve transformasyonun baskılanmasında [6]-gingerolün önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. Çok sayıda çalışma prostat kanseri hücrelerinde LnCaP bölgesindeki apoptozun, P53 ve Bax ekspresyonunun arttırarak ve aynı zamanda Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak suretiyle, indüksiyonunda [6]-gingerolün rol aldığı bulunmuştur [4].

Zencefil ve diğer bazı Zingiberaceae bitkilerinde mevcut bileşenler (özellikle [6]-gingerol ve [6]-şogaol), güçlü antioksidan ve antienflamatuar etkilere sahiptir ve bunlar bazı deneysel karsinogenezlerde antitümör destekleyici aktivite gösterirler. Zencefilin kanseri önlemede umut vadeci bir aday olduğu düşünülmektedir [8-11].

Zencefilin etkili bulunduğu kanser türleri aşağıda başlıklar altında incelenmiştir:

### 5.1. Gastrointestinal sistem kanserleri

Gastrointestinal (GI) kanser, sindirim sisteminin farklı organlarında tutulum yapan ve dünyada en sık görülen kanserlerden biridir (Şekil 3). Bu kanserlerin bazılarının insidansı ve ölüm oranı çok yüksektir. Kemoterapötik ajanların büyük bir kısmı GI kanseri ile mücadele için son birkaç yıldan bu yana yaygınlaşmış olmasına karşın, çoğu çok pahalı ve yan etkileri fazladır. Bu nedenle, güvenli, etkin ve maliyeti kabul edilir doğal kaynaklardan elde edilen bileşiklere ihtiyaç vardır. Deneysel çalışmalar zencefilde bulunan [6]-gingerol ve [6]-şogaol gibi aktif bileşenlerin GI kansere karşı antikanser aktiviteleri olduğunu göstermiştir [12].



Şekil 3. Gastrointestinal kanserin tutulum gösterdiği organlar

Yapılan bir çalışmada zencefil kökü ekstresi ve gingerolün *Helicobacter pylori* CagA+ suşlarının (midede pre-malign ve malign lezyonların gelişmesine neden olan belirli bir gen taşırlar) büyümesinin inhibisyonunda önemli bir role sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, [6]-şogaolün insan kolorektal karsinom hücrelerinde reaktif oksijen türleri ve kaspaz aktivasyonu üretimi yoluyla apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 6-gingerolün, hücre siklusunu durdurduğu, apoptozis ve p53 aktivasyonunu tetiklediği bilinen ROS'un (*Reactive oxygen species*) indüksiyonu yoluyla antitümör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [4].

### 5.2. Kolon kanseri

Yapılan bir çalışmada zencefil ekstresinden saflaştırılmış ve tanımlanmış üç ana gingerolü ve buna eş şogaollerini içeren sekiz bileşenin antikanserojenik ve antienflamatuar aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar şogaollerin ([6]-, [8]- ve [10]-), gingerollere ([6]-, [8]- ve [10]-) göre çok daha kuvvetli bir şekilde H-1299 insan akciğer kanser hücreleri ve HCT-116 kolon kanser hücreleri üzerinde büyümeyi inhibe ettiğini göstermiştir (Özellikle de [6]-şogaol ve [6]-gingerol kıyaslandığında). Buna ek olarak, [6]-şogaol araziyonik asit salınmasında ve nitrik oksit (NO) sentezi üzerinde [6]-gingerolden daha güçlü inhibe edici etkiye sahip olduğu bulunmuştur [13]. Araştırmalar 6-gingerol tedavisinin belirgin ölçüde, doza bağlı bir şekilde, insan kolon kanseri hücrelerinin (LoVo) canlılığını azalttığını ortaya koymuştur [14, 15].

### 5.3. Kolorektal kanser

PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ $\beta$ -katenin ve apoptoz sinyal yolu, kolorektal kanser (CRC) oluşumunda rol oynarlar. Malezya'ya özgü olan gelam balı ve zencefil ekstresi ile yapılan bir çalışmada bunların kombinasyonunun mTOR, Wnt/ $\beta$  katenin ve apoptoz sinyal yolları ile modüle olan HT29 kolon kanseri hücrelerine karşı kemoprotektif etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Gelam balı ve zencefil ile tedavide doza bağımlı olarak IC<sub>50</sub> değerleri 88 mg/ml ile 2,15 mg/ml iken HT29 hücrelerinin canlılığını önemli

ölçüde azalmıştır. 31 mg/ml gelam balı ve 2 mg/ml zencefilin kombine tedavisiyle ise HT29 hücrelerinin çoğunun büyümesi inhibe edilmiştir [16].

MTT yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada ise zencefil yapraklarının insan kolorektal kanser hücrelerinde, ATF3 promotörünün aktivasyonu yoluyla artmış ATF3 ekspresyonu ile ardından da apoptozisi ve hücre canlılığında azalmayı indükleyebildiği gösterilmiştir [17]. COX inhibitörleri, enflamasyonun uyarılmasıyla COX tarafından üretilen enflamatuvar eikozanoitlerin ve özellikle prostaglandin E2 (PGE2)'nin artışı göstermektedir. Bunlar da kolorektal kanser (CRC) gelişiminde görülen erken olaylardır. Zencefil *in vitro* şartlarda COX down-regülasyonuna neden olduğu ve sıçanlarda adenom insidansı/çokluğunu azalttığı gözlenmiştir [18,19]. Yapılan bir pilot çalışma sonuçlarına göre ise zencefilin normal görülen kolorektal epitel hücrelerinin çoğalmasını azaltıp, apoptozu artırabileceği düşünülmüştür [20].

*In vivo* olarak anti-CCA (Kolanjiokarsinoma) aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, OV (*Opisthorchis viverrini*; CCA için yüksek riskli enfeksiyon) ve nitrözamin (OV/DMN) ile indüklenmiş 80 hamster 1000, 3000 ve 5000 mg/kg dozda zencefil ile 30 gün boyunca günlük ya da gün aşırı olarak beslenmiştir. Her bir grup için 10 hamster içeren kontrol grupları 5-Florourasil (pozitif kontrol) ya da damıtılmış su (tedavisiz kontrol) ile beslenmiştir. Zencefilin etanol ekstresinin IC<sub>50</sub> değerleri çalışılan dozlarda sırasıyla 10,95, 53,15 ve 27,86 mg/ml bulunmuştur. *In vivo* ortamda elde edilen sonuçlarda, zencefilin ham etanol ekstresinin toksik bir etkisi olmaksızın CCA'ya karşı antikanser aktivite gösterdiği belirtilmiştir [21].

#### 5.4. Karaciğer kanseri

Karaciğer kanseri, yüksek ölüm oranına sahip, sindirim sisteminin en sık görülen kanseridir. Karaciğer kanserinin önlenmesi ve tedavisi için bazı besinlerin (sarımsak, zerdeçal, zencefil, soya vb.) potansiyel kaynaklar olduğu bilinmektedir. Bunların aktif bileşenleri, tümör hücresi büyümesini ve metastazı inhibe etmek, karaciğeri kanserojenlere karşı korumak, bağışıklığı düzenlemek ya da kemoterapötik ilaçların etkilerini arttırmak gibi çeşitli yollarla karaciğer kanserinin gelişmesini ve ilerlemesini etkileyebilir [22].

Kimyasal olarak indüklenmiş karaciğer kanseri olan sıçan modelinde, 50 mg/kg günlük zencefil tedavisi ile karaciğer doku büyüme faktörlerinde olduğu gibi serum karaciğer kanseri belirteçlerinde ( $\alpha$ -fetoprotein, CEA) belirgin derecede düşüş olduğu gözlenmiştir [23].

Zencefilin karaciğer kanserine karşı koruyucu etkisi inflamasyonun inhibisyonu ve apoptozun artışı ile olur. Yapılan bir çalışmada zencefil (100 mg/kg) ile muamele edilmiş sıçan hepatoma modelinde NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$ 'nın azalmasıyla inflamasyonun baskılandığı bulunmuştur [24].

Bunun yanı sıra, zencefil ekstreleri doza bağlı olarak HEp-2 hücre hattındaki hücre çoğalmasını inhibe etmiştir (IC<sub>50</sub> 900  $\mu$ g/mL). GC-MS ile yapılan ileri analizler aktif bileşenlerden geraniol, pinostrobin ve clavatulun varlığını ortaya çıkarmıştır [25]. Buna ek olarak, yapılan çalışmalarda 6-şogaol ve 6-gingerolün, MMP-9 ve ürokinaz tipi plazminojen'in (6-şogaol) down-regülasyonu ve TIMP-1'in up-regülasyonu ile karaciğer kanseri hücrelerine karşı anti-metastatik etki sergilediği öne sürülmüştür [26]. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada Zencefil takviyesinin, serbest radikal oluşumunu azaltması ve lipid peroksidasyonunu azaltarak karaciğer karsinogenezisini baskıladığı gözlenmiştir [27].

#### 5.5. Pankreas kanseri

Yapılan bir çalışmada zencefilin etanol ekstresinin hücre döngüsünün ilerleyişini baskıladığı ve sonuç olarak da PANC-1 hücreleri de dahil olmak üzere insan pankreas kanseri hücrelerinin ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Altta yatan mekanizma olan otozis son zamanlarda hücre ölümü ile karakterize edilmiş olsa da apoptosiz ve nekroptozisden farklıdır. Bu çalışmada zencefil ekstresinin ROS otozisini indükleyerek pankreatik kanser hücrelerine karşı güçlü bir antikanser aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da etkili bir ilaç geliştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır [28].

#### 5.6. Prostat kanseri

Karna ve arkadaşları zencefil ekstresinin, *in vitro* ve *in vivo* ortamda prostat kanseri hücrelerinde önemli ölçüde büyümeyi önleyici ve hücre ölümünü indükleyici etki gösterdiğini bulmuşlardır. Kapsamlı çalışmalar Zencefil ekstresinin insan prostat kanser hücrelerinde hücre döngüsünün ilerleyişini bozduğunu; üreme kapasitesini azalttığını; hücre döngüsü ve apoptoz düzenleyici molekülleri modüle ettiğini; kaspaz odaklı, mitokondriyal aracılı apoptozu indüklediğini doğrulamıştır. Tümör hacmi ölçümleri incelendiğinde, GE'nin (Zencefil Ekstresi) 100 mg/kg vücut ağırlığı dozda günlük oral uygulandığında, PC-3 ksenograftlarının büyümesini ve ilerlemesini yaklaşık % 56 oranında önlediği görülmüştür. Immunoblotting ve immünohistokimyasal yöntemleri ile belirlenen şekilde, GE ile tedavi edilen farelerin kontrol ile karşılaştırıldığında tümör dokusunun, proliferasyon indisinin ve apoptozun azaldığı gösterilmiştir. En önemlisi, GE bağırsak ve kemik iliği gibi normal, hızla bölünen dokularda herhangi bir toksisiteye neden olmamıştır [29].

#### 5.7. Meme kanseri

Zencefilin antiproliferatif potansiyeli üzerine yapılan bir çalışmada, meme kanseri hücreleri üzerinde (MCF-7(ER pozitif meme kanseri hücresi) ve MDA-MB-231(ER-negatif meme kanseri hücresi)) proliferasyonu ve koloni oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda tü-

morojenik olmayan normal meme epitel hücreleri (MCF-10A) üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. MCF-7 and MDA-MB-231'nin zencefil ile tedavisi apoptozis ve hücre yaşayabilirliğinin kaybı ile birlikte, kromatin yoğunlaşması, DNA fragmantasyonu, kaspaz-3 aktivasyonu gibi bir dizi olay ile sonuçlanmıştır. Moleküler düzeyde apoptotik hücre ölümü Bax upregülasyonu ve Bcl-2 proteinlerinin down-regülasyonunun bir kısmı ile zencefilin bağlantılı olabileceği düşünülmüştür [30]. 6-şogaolün etkinliği, tek tabakalı ve kanser kök hücre benzeri sferoidlerde terapötik yararıyla meme kanseri tedavisi için umut yükseltmektedir [30].

Bir diğer önemli çalışmada [6]-şogaol'ün meme kanserine karşı matris metalloproteinaz-9 sentezinin, hücre invazyonunun indirgenmesinin engellenmesiyle antikanser etkinliği gösterdiği bulgusuna ulaşılmıştır [31]. Diğer bir bulguda ise [6]-gingerol'ün apoptozisi NAG-1 ve G1 hücre *cycle arrest*'i upregüle etmek (hücre yüzeyindeki reseptörlerin artırılması) ve cyclin D1'i down regüle etmek suretiyle tetiklediği gösterilmiştir [4].

### 5.8. Serviks kanseri

E6 ve E7 onkoproteinlerini eksprese eden insan papilloma virüsü (HPV)'nün, serviks kanserinde proteozomal bozulma yoluyla tümör baskılayıcı p53 genini inaktive ettiği bilinmektedir. Bu nedenle, proteozom fonksiyonunun inhibisyonu ve p53 reaktivasyonunun indüksiyon için küçük moleküllerin kullanımı, servikal kanser hücrelerindeki apoptozun indüksiyonu için umut verici bir stratejidir. Zencefilin ekstresinde yer alan polifenolik bir alkanon olan 6-gingerol çeşitli kanserlere karşı güçlü antitümörojenik ve pro-apoptotik etkiler göstermektedir. Rastogi ve ekibinin yaptığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, 6-gingerolün proteozomların kimotripsin aktivitesini inhibe ettiği; p53 reaktivasyonuna neden olduğu; p21 seviyelerini artırdığı; DNA hasarına ve G2 / M hücre siklusunun durmasına neden olduğu; p53-bağımlı apoptotik belirteçlerin (bölünmüş kaspaz-3 ve PARP gibi) ekspresyon seviyelerini değiştirdiği ve cisplatinin sitotoksitesini kuvvetlendirdiği bulunmuştur. Bu veriler birlikte ele alındığında, serviks kanseri yönetimi ve tedavisinde 6-gingerolün terapötik ve kemosenitif etkilerinin altı çizilmektedir [32].

### 5.9. Ovaryum kanseri

Kültüre alınan A2780 ovaryum kanseri hücreleri ile yapılan bir çalışmada uygulanan zencefil tedavisi ile tüm hücrelerdeki büyümenin engellendiği gösterilmiştir. *In vitro* koşullarda en etkin bileşenin [6]-şogaol olduğu tespit edilmiştir. Zencefil tedavisi VEGF ve IL-8 sekresyonunun azaltıldığı kadar NF-kB aktivasyonunun inhibisyonu ile de sonuçlanmıştır. Zencefil A2780 ovaryum kanser hücrelerinde anjiyojenik faktörlerin sekresyonunu modüle ederek büyümesini inhibe etmiştir. Dolayısıyla zencefilin diyetle kullanımının, ovaryum kanseri tedavisinde ve

önlenmesinde potansiyel bir etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür [33].

### 5.10. Melanoma

Yao ve ekibi, B16F10 fare melanoma hücreleri ile yaptığı bir çalışmada [6]-şogaolün ERK yolağını aktive ederek melanogenezisi inhibe ettiğini saptamışlardır. [6]-şogaolle (1, 5, 10 Mmol/L) hücre tedavisinde, konsantrasyona bağımlı bir şekilde melanin içeriğini azalttığı gözlenmiştir. [6]-şogaol (5 ve 10 Mmol / L) özellikle hücre içi tirozinaz aktivitesini azaltmış ve belirgin bir şekilde hücrelerdeki tirozinaz ve MITF protein ekspresyon seviyelerini bastırmıştır. Ayrıca, [6]-shogaolün (10 Mmol/L) olumsuz yönde bu hücrelerin melanin sentezini düzenlediği bilinmekte olan ERK'yı aktive etmiştir [34].

Yapılan bir çalışmada [6]-şogaolün leke açma mekanizmasının değerlendirilmesi amaçlanmış ve hücre canlılığı, melanin içeriği, tirozinaz aktivitesi ve tirozinaz ile mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörünün (MITF) ekspresyonu üzerine etkileri ölçülmüştür. Sonuçlar [6]-şogaolün etkin bir şekilde tirozinaz aktivitesini ve melanin miktarını baskıladığını göstermiştir. Ayrıca, [6]-şogaolün tirozinaz ile ilgili protein 1 (TRP-1) ve mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü (MITF) protein ekspresyon seviyelerini azalttığı bulunmuştur [35]. Başka bir çalışmada ise [6]-gingerolün, CD8+T hücrelerinin aktivasyonu ile B16F10 melanom hücrelerini taşıyan farelerde pulmoner metastazi inhibe ettiği bildirilmiştir [4].

### 5.11. Diğer

Liu ve ekibi 2013'te 6-şogaolün apoptotik etkisini araştırmak için üç tane lösemi hücre hattı ve primer lösemi hücreleri kullanmışlardır. Bu araştırmanın sonucunda 6-şogaolün seçici olarak dönüştürülmüş ve primer lösemi hücrelerinde apoptozu indüklediğini ancak, normal hücrelerde bu etkiyi yapmadığını saptamışlardır. İmmünoblotting deney verileri 6-şogaolün, apoptoz sinyal yolunda önemli bir düzenleyici olan eIF2 $\alpha$  (Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa) defosforilasyonuna ve eIF2 $\alpha$  kaspaz aktivasyonuna bağımlı bölünmeyi kapsayan bir olay ile apoptoza neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 6-şogaolün U937 xenograft fare modelinde belirgin şekilde tümör gelişimini inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği gözlenmiştir [36].

Glioblastoma multiform (GBM) erişkinlerde primer beyin tümörlerinin en ölümcül ve agresif astrositom olduğu formudur. Glioblastoma hücrelerinin hücre ölümünü teşvik etmek için yapılan birçok klinik çalışma olmasına rağmen, glioblastoma hücrelerinin TRAIL kaynaklı apoptosise karşı çok dirençli olduğu bildirilmiştir. Lee ve ekibinin 2014'te yaptıkları bir çalışmada, zencefilin önemli bir bileşeni olan gingerolün TRAIL aracılı glioblastom apoptozisini uyarabildiğini gözlemişlerdir. Gingerol, p53-bağımlı bir şekilde ölüm reseptörü-5 (DR-5) seviyelerini

arttırmıştır. Buna ek olarak reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek anti-apoptotik proteinlerin (survivin, C1-FLIP, bcl-2 ve XIAP) ekspresyon seviyelerini azaltıp, pro-apoptotik protein Bax ve Bid seviyelerini arttırmıştır. Aynı zamanda TRAIL ile indüklenmiş hücre ölümünde, gingerolün duyarlılığı artırıcı etkilerinin ROS atılmasıyla ya da anti-apoptotik protein (Bcl-2)'in aşırı ekspresyonu ile bloke edildiği bulunmuştur. Bu nedenle, gingerol TRAIL dirençli glioblastoma hücrelerini hücre ölümüne teşvik etmek için duyarlılığı artırıcı bir madde olarak gösterilmiştir [37].

Tekrarlayan endometrium kanserinde kemoterapiye yanıtı iyileştirmek için yeni stratejiler geliştiren Liu ve ekibi yaptıkları çalışmada, buhar distilasyonu ile elde ettikleri zencefil ekstresinde (SDGE) bulunan terpenlerin, endometriyum kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edici potansiyeli olduğunu göstermişlerdir [38].

## 6. Sonuç

Zencefil (*Zingiber officinale*) rizomları eski zamanlardan günümüze kadar terapötik etkisinden dolayı ve baharat olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Son yirmi yılda yapılan klinik ve hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar incelendiğinde, zencefil ve bileşenlerinin genetik ve metabolik aktiviteye bağlı hastalıkların önlenmesinde önemli bir rolü olduğu görülmektedir. Zencefilin en çok çalışılan biyoaktif bileşenlerinin gingeroller ve şogaoller olduğu ve diğer bileşenlerinin etkilerine dair daha az veri bulunduğu saptanmıştır. Geleneksel olarak antiemetik etkisi nedeniyle ve soğuk algınlığında kullanımı yaygın olan zencefilin, en fazla antiemetik etkisi üzerine yoğunlaşmakla beraber son zamanlarda ise daha çok antikanser etkisi üzerinde araştırmalar yapılmıştır.

Günümüzde klinikte kullanılan antikanser ilaçların yaklaşık %50 si özellikle bitkilerin çeşitli kısımlarından elde edilmektedir. Flavonoidler, diterpenler, triterpenler ve alkaloidler gibi aktif bileşiklerin birçoğunun antikanser etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir [39].

Zencefilin farklı bileşenlerinin farklı kanser türleri üzerinde etkili olabileceğinden yola çıkılarak daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda kolorektal kanser, ovaryum, göğüs, pankreas, karaciğer kanseri vb. pek çok kanser hücre hatları üzerinde zencefilin etkisi araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçların ışığında gelecekte daha kapsamlı çalışmalarla kanser gibi zorlu bir hastalık sürecinde tedavi edici ve kanserden korunmada ise ucuz maliyetli koruyucu standardize edilmiş ürün geliştirilmesi mümkündür. Zencefilin antikanser etkisi ile ilgili, yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, zencefilin ana ekstresinin göstermiş olduğu aktivitelerin yanında etkin bileşenlerinin de iyi bir ilaç hammaddesi olabileceği sonucuna ulaşılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Zingiberis rhizoma, ESCOP Monographs 2nd ed. Suppl. 2009: pp 289-303.
2. Baytop AT: Farmasötik Botanik Ders Kitabı. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi; İstanbul, Türkiye, 1996.
3. Farnsworth RF, Fong HHS, Mahady GB. *Zingiber officinale*. In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants Volume 1, WHO Publications; Geneva, Switzerland. 1999: pp 277-287.
4. Rahmani AH, Al Shabrimi FM, Aly SA: Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. International Journal of Physiology Pathophysiology and Pharmacology 2014, 6(2):125-136.
5. Kaplan H: Zencefilin (*Zingiber Officinale* Roscoe) Bitkisel Özellikleri ve Yetiştiriciliği. Derim dergisi 2005, 22(2):1-9.
6. Bode AM, Dong Z. Chapter 7-The Amazing and Mighty Ginger. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S (eds), Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects 2nd edition. CRC Press/Taylor & Francis; Boca Raton, Florida. 2011: pp 131-156.
7. <http://myherbsweblog.blogspot.com.tr/2010/11/ginger-plant-is-that.html>
8. Surh YJ, Lee E, Lee JM: Chemoprotective properties of some pungent ingredients present in red pepper and ginger. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 1997, 402 (1998):259-267.
9. Choudhury D, Das A, Bhattacharya A, Chakrabarti G: Aqueous extract of ginger shows antiproliferative activity through disruption of microtubule network of cancer cells. FoodChem. Toxicol. 2010, 48(10):2872-2880.
10. Manju V, Nalini N: Chemopreventive efficacy of ginger, a naturally occurring anticarcinogen during the initiation, post-initiation stages of 1,2 dimethylhydrazine-induced colon cancer. Clin. Chim. Acta 2005, 358(1-2):60-67.
11. Park KK, Chun KS, Lee JM, Lee SS, Surh J: Inhibitory effects of 6-gingerol, a major pungent principle of ginger, on phorbol ester-induced inflammation, epidermal ornithine decarboxylase activity and skin tumor promotion in ICR mice. Cancer Lett. 1998, 129(2):139-144.
12. Prasad S, Tyagi AK: Ginger and Its Constituents: Role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. Gastroenterology Research and Practice 2015, 1-11.
13. Sang S, Hong J, Wu H, Liu J, Yang CS, Pan M, Badmaev V, Ho CT: Increased growth inhibitory effects on human cancer cells and anti-inflammatory potency of shogaols from *Zingiber officinale* relative to gingerols. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2009, 57(22):10645-10650.
14. Lin CB, Lin CC, Tsay GJ: 6-Gingerol inhibits growth of colon cancer cell LoVo via induction of G2/M Arrest. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2012, 1-7.
15. Radhakrishnan EK, Bava SV, Narayanan SS, Nath LR, Thulasidasan AKT, Soniya EV, Anto RJ: [6]-Gingerol induces Caspase-dependent apoptosis and prevents PMA-induced proliferation in colon cancer cells by Inhibiting MAPK/AP-1 Signaling. PLoS ONE 2014, 9(8):1-13.
16. Wee LH, Morad NA, Aan GJ, Makpol S, Ngah WZW, Yusof YAM: Mechanism of Chemoprevention against colon cancer cells using combined gelam honey and ginger extract via mTOR and Wnt/ $\beta$ -catenin pathways. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2015, 16(15):6549-6556.
17. Park GH, Park JH, Song HM, Eo HJ, Kim MK, Lee JW, Lee MH, Cho KH, Lee JR, Cjo HJ, Jeong JB: Anti-cancer activity of Ginger (*Zingiber officinale*) leaf through the expression of activating transcription factor 3 in human colorectal cancer cells. BMC Complementary and Alternative Medicine 2014, 14(408):1-8.
18. Zick SM, Turgeon DK, Vareed SK, Ruffin MT, Litzinger AJ, Wright BD, Alrawi S., Normolle DP, Djuric Z, Brenner DE: 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 2011, 4(11):1929-1937.



19. Jiang Y, Turgeon DK, Wright BD, Sidahmed E, Ruffin MT, Brenner DE, Sen A, Zick SM: Effect of ginger root on cyclooxygenase-1 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colonic mucosa of humans at normal and increased risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2013, 22(5):455–460.
20. Citronberg J, Bostick R, Ahearn T, Turgeon DK, Ruffin MT, Djuric Z, Sen A, Dean E, Brenner DE, Zick SM: Effects of ginger supplementation on cell cycle biomarkers in the normal-appearing colonic mucosa of patients at increased risk for colorectal cancer: Results from a Pilot, Randomized, Controlled Trial. *Cancer Prevention Research* 2013, 6(4):271–281.
21. Plengsuriyakarn T, Viyanant V, Eursitthichai V, Tesana S, Chaija-roenkul W, Itharat A, Na-Bangchang K: Cytotoxicity, toxicity, and anticancer activity of *Zingiber officinale* Roscoe Against Cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012, 13(9):4597-4606.
22. Yue Zhou Y, Li Y, Zhou T, Zheng J, Li S, Li HB: Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer. *Nutrients* 2016, 8(3):156.
23. Mansour MA, Bekheet SA, Al-Rejaie SS, Al-Shabanah OA, Al-Howiriny TA, Al-Rikabi AC, Abdo AA: Ginger ingredients inhibit the development of diethylnitrosoamine induced premalignant phenotype in rat chemical hepatocarcinogenesis model. *Biofactors* 2010, 36(6):483–490.
24. Habib SH, Makpol S, Abdul HN, Das S, Ngah WZ, Yusof YA: Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics* 2008, 63(6):807–813.
25. Vijaya PV, Arul DCS, Ramkuma KM: Induction of apoptosis by ginger in HEP-2 cell line is mediated by reactive oxygen species. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2007, 100(5):302–307.
26. Weng CJ, Wu CF, Huang HW, Ho CT, Yen GC: Anti-invasion effects of 6-shogaol and 6-gingerol, two active components in ginger, on human hepatocarcinoma cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010, 54(11):1618–1627.
27. Yusof YAM, Ahmad N, Das S, Sulaiman S, Murad NA: Chemopreventive efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) in ethionine induced rat hepatocarcinogenesis. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 2009, 6(1):87-93.
28. Akimoto M, Iizuka M, Kanematsu R, Yoshida M, Takenaga K: Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen Species-mediated autotic cell death. *Plos One* 2015, 10(5):1-22.
29. Karna P, Chagani S, Gundala SR, Rida PCG, Asif G, Sharma V, Gupta MV, Aneja R: Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *Br J Nutr* 2012, 107(4):473–484.
30. Elkady AI, Abuzinadah OA, Baeshen NA, Rahmy TR: Differential control of growth, apoptotic activity, and gene expression in human breast cancer cells by extracts derived from medicinal herbs *Zingiber officinale*. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012, 1-
31. Ray A, Vasudevan S, Sengupta S: 6-Shogaol inhibits breast cancer cells and stem cell-like spheroids by modulation of Notch Signaling Pathway and induction of autophagic cell death. *PLoS ONE* 2015, 10(9):1-22.
32. Rastogi N, Duggal S, Singh SK, Porwal K, Srivastava VK, Maurya R, Bhatt MLB, Mishra DP: Proteasome inhibition mediates p53 reactivation and anticancer activity of 6-Gingerol in cervical cancer cell. *Onkotarget* 2015, 6(41):43310-25.
33. Rhode J, Fogoros S, Zick S, Wahl H, Griffith KA, Huang J, Liu JR: Ginger inhibits cell growth and modulates angiogenic factors in ovarian cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2007, 7(44):1-9.
34. Cheng Yao C, Oh JH, Oh IG, Park CH, Chung JH: [6]-Shogaol inhibits melanogenesis in B16 mouse melanoma cells through activation of the ERK pathway. *Acta Pharmacologica Sinica* 2013, 34 (2013):289–294.
35. Huang HC, Chang SJ, Wu CY, Ke HJ, Chang TM: [6]-Shogaol Inhibits  $\alpha$ -MSH-Induced Melanogenesis through the acceleration of ERK and PI3K/Akt-mediated MITF degradation. *BioMed Research International* 2014, 1-9.
36. Liu Q, Peng YB, Zhou P, Qi LW, Zhang M, Gao N, Liu EH, Li P: 6-Shogaol induces apoptosis in human leukemia cells through a process involving caspase-mediated cleavage of eIF2 $\alpha$ . *Molecular Cancer* 2013, 12(135):1-12.
37. Lee DH, Kimb DV, Jungc CH, Leea YJ, Parkd D: Gingerol sensitizes TRAIL-induced apoptotic cell death of glioblastoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014, 279(3): 253–265.
38. Liu Y, Whelan RJ, Pattnaik BR, Ludwig K, Subudhi E, Rowland H, Claussen N, Zucker N, Uppal S, Kushner DM, Felder M, Patankar MS, Kapur A: Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53. *PLoS ONE* 2012, 7(12):1-10.
39. Rahman S, Salehin F, Asif I: In vitro antioxidant and anticancer activity of young *Zingiber officinale* against human breast carcinoma cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2011, 11(76):1-7.