



MEME KANSERİNDE ETKİLİ TIBBİ BİTKİLER VE SEKONDER METABOLİTLERİ

MEDICINAL PLANTS AND THEIR SECONDARY METABOLITES EFFECTIVE AGAINST BREAST CANCER

Serdar ÖZGÜÇ^{1,*}, Hüsniye KAYALAR², Ulvi ZEYBEK³

¹İzmir Tabip Odası, Alsancak-İZMİR

²Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

³Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

ÖZ

Amaç: Bu derlemede kanıta dayalı bir yaklaşımla meme kanseri tedavisinde destekleyici olabilecek bazı tıbbi bitkilere yer verilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Meme kanseri tedavisinde araştırmalara konu olan tıbbi bitkilerin kapsamlı olarak literatürünün derlenmesi amacıyla sağlık bilimleri alanındaki veritabanlarından yararlanılmıştır. Medline veritabanı ve Scopus ile Web of Science gibi temel atıf indekslerinde daha önce yayınlanmış makaleler için elektronik arama yapılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Meme kanserinde kullanılan ilaçların belli bir kısmı bitkilerden elde edilmektedir. Bazı bitkiler detoks mekanizması ile vücudu maligniteden koruyabilir. Biyolojik yanıtı modifiye eden tıbbi bitkiler kanser gelişimini de hormon ve enzim aktivitelerini modifiye ederek engelleyebilirler. Bazı bitkiler de kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerini azaltarak tedaviye destek olabilirler. Bu derlemede meme kanserinde potansiyel etkileri olabilecek 14 tıbbi bitkinin yanı sıra meyve ve sebze olarak tüketilen bazı kaynaklara da yer verilmiştir. Türkiye florası çok zengin flora ve endemik tıbbi bitkilere sahip olmasına rağmen, kanser araştırmaları ve bunlar arasında meme kanseri üzerine yeterli sayıda klinik çalışmanın bulunmaması floramızın tıbbi araştırmalarda yeterince değerlendirilmediğini göstermektedir..

Anahtar Kelimeler: epilobium; meme kanseri; Morinda citrifolia; sistemik hastalık; Viscum album

ABSTRACT

Objective: This study aims at reviewing an evidence-based approach to medicinal plants for the supportive treatment of breast cancer.

Material and Method: The subject databases for health sciences are considered for comprehensive search of the literature in terms of medicinal plants for the treatment of breast cancer. An electronic search for previously published articles was conducted in Medline citations and key citation indexes such as Scopus and Web of Science.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Serdar Özgüç
e-mail: serdarozguc@gmail.com

Gönderilme/Submitted: 02.04.2018 Kabul/Accepted: 05.10.2018

Result and Discussion: A certain part of the medicines used in breast cancer are derived from plants. Some plants can protect the body from malignancy with their detoxification mechanism. Some medicinal plants that modify the biological response can prevent cancer development by modifying activities of hormones and enzymes. Some plants can support the treatment by reducing the side effects of chemotherapy and radiotherapy. In this review, in addition to 14 medicinal plants some sources consumed as fruits and vegetables. that may have potential effects on breast cancer are discussed. Although Turkey is one of the richest countries in terms of large flora and endemic medicinal plants, sufficient number of cancer research and clinical trials on breast cancer are not considered enough.

Keywords: Breast cancer, *Epilobium*, *Morinda citrifolia*, Systemic Diseases, *Viscum album*

GİRİŞ

Günümüzde modern ilaçların %20'si geleneksel tıbbi bitkilerden hazırlanmaktadır. Bitkilerden 100000'den fazla bileşik izole edilmiş ve bitkilerin sekonder metabolitleri olarak tanımlanan bu bileşiklerden bazılarının diğer canlılarda biyoaktif bileşenler olabileceği de tespit edilmiştir. Başta kanser olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde bitkisel kaynaklı maddelerden ilaç etken maddesi olarak yararlanılmaktadır [1,2].

Meme kanseri dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Kadınlarda akciğer kanserinden sonra ölüm nedeni olarak ikinci sırada meme kanserinin yer aldığı Amerikan Kanser Derneği tarafından açıklanmıştır. Steroidal östrojenlerin meme kanserine neden olduğu ve bu bileşiklerin karsinojen olduğu da bilinmektedir. Endojen östrojenlerin, reseptörler ve genotoksik metabolitleri aracılığıyla meme kanserine neden olan hücre büyümesi ve çoğalmasını stimüle ederek kansere neden olduğu açıklanmıştır [3-5]. Meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin ciddi yan etkileri [6] nedeniyle (Tablo 1), tedavi potansiyeli olabilecek birçok doğal kaynaklı bileşiğin izolasyonu ve olası etki mekanizmaları araştırılmaktadır.

Meme kanserinde kullanılan ilaçların bazıları bitkilerden elde edilmektedir. 1960'larda bilim insanları *Taxus brevifolia* kabuklarından elde ettiği ekstrenin kanser tedavisinde etkili olabileceğini görmüş ve etken maddesi olan taksolün hücre siklusunu mikrotübül depolarizasyonunu bloke ederek durdurduğunu açıklamışlardır [7,8]. Diğer mikrotübül inhibitörleri olarak veya tubulin interaktif ajanları arasında *Catharanthus roseus* (sinonimi *Vinca rosea*)'den izole edilen vinkristin ve vinblastin bileşikleri meme kanseri tedavisinde günümüzde kullanılmaktadır. *C. roseus*'tan elde edilen vinkristin ve vinblastin diğer kanser ilaçları ile kombine olarak, lösemi, lenfoma, ileri derecede testis kanseri, meme ve akciğer kanserinde yararlanılmaktadır [9-12]. *T. brevifolia* ve diğer *T. baccata* ile *T. canadensis* türlerinin kabuklarından izole edilmiş olan paklitakselden hazırlanmış olan preparatlar, 1990'larda ABD pazarında yer almış ve özellikle over kanseri, ileri derece meme kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde aktif olduğu saptanmıştır. Kamptotesin,

Camptotheca acuminata'dan izole edilmiş ancak mesanede ciddi toksisite oluşturması nedeniyle 1970'lerde tedaviden çekilmiştir. Kamptotesin türevi olan topotekan ve irinotekan over kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve kolon kanserinde kullanılmaktadır [13].

Tablo 1. Meme kanseri tedavisinde kullanılan bazı kemoterapötik ajanlar ve genel etki mekanizmaları ile bazı yan etkileri

Kemoterapötik Ajan	Genel Etki Mekanizması	Olası Yan Etkileri
Siklofosfamid	Apoptotik hücre ölümü	Pulmoner yan etkiler ve kiloda artış
Cisplatin	DNA hasarı, apoptoz	Nefrotoksisite
Doksorubisin	DNA hasarı	Bilinç kaybı, anemi
Dosetaxel	Mitotik inhibisyon	Pulmoner toksisite, kolit, diyare
Epirubisin	DNA hasarı	Bulantı, kardiyotoksisite
Fluorourasil	Timidilat sentezi ve DNA inhibisyonu	Kardiyotoksisite, anemi, gastrointestinal toksisite
Gemsitabin	Nükleik asit sentezi inhibisyonu	Gastrointestinal toksisite
Metotreksat	Hücre siklusunu durdurma	Anemi, kilo artışı, sarılık, kemik dansitesinde azalma
Mitomisin	DNA alkilleyici ajan	Miyelotoksisite, yorgunluk, sistemik toksisite
Mitoksantron	Topoizomeraz inhibisyonu	Sistemik toksisite, alopesi

GEREÇ ve YÖNTEM

Genel olarak kanser tedavisinde bitkisel içerikli ürünler iki amaçla kullanılmaktadır. Biri hastalığın semptomlarını hafifletmek için diğeri de hastalığı önlemek içindir. Meme kanseri araştırmalarına konu olan ve son yıllarda üzerinde araştırmaların yoğunlaştığı bazı tıbbi bitkilere ve etkili bileşenlerine bu derlemede yer verilmiştir.

Cimicifuga racemosa (Black Cohosh, Karayılanotu)

Geleneksel Çin tıbbında menopoz sıkıntılarını azaltan, sıcak basmasına karşı kullanılan tıbbi bir bitkidir. Meme kanseri kemoterapötikleri örneğin sitostatikler, aromataz inhibitörleri veya antiöstrojenler genellikle menopoz semptomlarını indükler ya da artırabilir. *C. racemosa* bu nedenle adjuvan tedavide araştırılmaktadır. *C. racemosa*'nın terapötik etkinliği östrojen baskılamasında kullanılabileceği gibi, östrojene bağlı meme kanserinde kullanılabileceği de tespit edilmiştir. İlk farkedilebilir etkiler 2 hafta sonra görülmeye başlar. 4-6 ay kullanımdan sonra 2 ay ara verilmesi gerekmektedir. Çünkü midesi hassas olan kişilerde mide rahatsızlıkları sıklıkla görülebilmektedir. Ancak bunu yan etki olarak da saymamak gerekir. Etki mekanizması ise tam olarak açıklanamamıştır. Ancak vazomotor semptomların, sıcak basmasının tedavisinde ve kemik mineral

dansitesindeki azalmaya karşı yararlı etkileri olduğu saptanmıştır. Klinik çalışmalarda kemoterapi yanında adjuvan olarak kullanılması, vazomotor semptomlarda rahatlama sağlayarak hastaların yaşam kalitesinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca MCF-7 hücreleriyle yapılan *in vitro* çalışmalarda *C. racemosa* ekstresinin güçlü antitümör aktivitesi gözlenmiş ayrıca apoptozu indüklediği de bildirilmiştir. *C. racemosa*, meme kanser hücresinin büyümesine engel olup, östrojen sülfatın aktif östrojene dönüşmesine engel olur. Almanya’da yapılmış bir araştırmada tamoksifen ile tedavi olan meme kanseri hastalarında, iki yıl içinde hastalık tekrarlaraken, tamoksifen ile birlikte *C. racemosa* ekstresini içeren Remifemin de verilen hastalarda rekürrens 6,5 yıl ve üstünde olduğu gözlenmiştir. Bitki ekstresinin östrojenik aktivitesi bulunmamış ve meme kanser hücrelerinin büyümesini desteklemediği de rapor edilmiştir [14-17].

***Camelia sinensis* (Yeşil Çay)**

Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar çalışmaları, yeşil çay tüketimi ile meme kanser riski arasında ters orantı olduğunu göstermektedir. 103 postmenopoz dönemdeki bayan üzerinde yapılan plasebo kontrollü çift körlü bir araştırmada, 2 ay boyunca günde bir defa olmak üzere bir gruba 400 mg ve diğer gruba da 800 mg yeşil çay kateşini olan epigallokateşin gallat (EGCG) verilmiştir. EGCG’nin, LDL-kolesterol konsantrasyonu ve şeker düzeyi üzerine yararlı etkileri görülmüştür. Yeşil çayın kilo kontrolü ve kardiyovasküler hastalıkları önleme potansiyeli nedeniyle meme kanseri tedavisinden sonra kilo artışına karşı etkisi de araştırılmıştır. Aşırı kilolu meme kanseri hastalarında karbonhidrat metabolizmasında düzelmeye, kiloda hafif derecede azalma ve HDL değerlerinde artış gözlenmiştir. Bu klinik veriler ve *in vitro* ile *in vivo* sonuçlar, çay polifenollerinin meme kanserinde adjuvan tedavide kemopreventif ajanlar olarak kullanılabilceğini desteklemektedir [18-21].

Batı ülkelerinde çoğunlukla siyah çay, Asya ülkelerinde ise yeşil çay tüketilmektedir. Yeşil çay suda çözünebilen polifenolik bileşenler açısından daha zengin olup fermente edilmiş olan siyah çaydan 5-10 misli yüksek oranda fenolik madde içermesi nedeniyle, antikanser araştırmalar daha çok yeşil çay üzerinde yapılmaktadır. Hücre siklusunun G1 fazında tutulumu, apoptozun artırılması, antioksidan ve antikarsinojenik aktiviteleri, yeşil çayın etki mekanizmasını açıklamak için kullanılmaktadır. Yeşil çay ekstraktları, klasik antiöstrojen ilaç olan tamoksifen ile sinerjistik etki oluşturmaktadır. ER+ (Östrojen reseptör pozitif olan) MCF-7, ZRT5, T47D insan meme kanser hücreleri ilaç ve yeşil çay kombinasyonu ile hücre proliferasyonunu tek başına uygulanan ilaçtan daha yüksek oranda baskılamıştır. Yeşil çay ekstresi ve çay kateşinlerinin tümör hücrelerinde *in vitro* ve *in vivo* proapoptotik etkileri de gösterilmiştir. Farklı meme kanseri hücre hatlarında EGCG orta derecede proapoptotik aktivite göstermiştir. Ancak 4T1 hücreleri, EGCG ve taksol ile birlikte

tedavide taksolün tek başına olan etkisine nazaran hücre apoptozunda oldukça yüksek oran bulunmuştur. EGCG kimyasal olarak metal şelat yapıcı ajandır ve konsantrasyonuna göre prooksidan ve antioksidan aktiviteye sahiptir. Diğer bazı çalışmalar yeşil çayın anjiogenezi inhibe ettiği ve yeşil çay ekstraları ve EGCG'nin doza bağlı olarak vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) transkripsiyonunu azalttığı ve MDA-MB 231 meme kanser hücrelerini inhibe ettiği ve insan umbilikal damar endotelyal hücrelerinin (HUVEC) proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Fare tümörlerinde yeşil çay ekstraları anjiogenezi baskılamış ve nekroz alanlarında azalma ve tedavi edilen ksenograflarında kan damarlarının dansitesinde azalma görülmüştür. 7 yıl süren faz çalışmalarında, 472 meme kanseri olan hastada, 4-5 fincan yeşil çay, aksiler lenf nodül metastazını premenopoz döneminde olan hastalarda azaltmıştır. Yeşil çay aynı çalışmada postmenopoz dönemde olan hastalarda ise progesteron ve östrojen reseptörlerinin ekspresyonunu artırmıştır. Uzun süreli meme kanseri riski üzerinde yapılan bir araştırmada, yeşil çay tüketiminin, menopoz döneminde kanser riski üzerine etkisi araştırılmış ve premenopoz dönemi kadınlarda uzun dönemde tüketilen yeşil çayın kanser riskini azalttığı bildirilmiştir. Meme kanseri riski ile yeşil çay tüketimi arasında zayıf ilişki bulunmuştur [21-26].

Curcuma longa (Zerdeçal/Hint safranı)

Kurkumin zerdeçalın ana etkili bileşenidir. Birçok kanser yolağını özellikle de ER- ve HER+2 meme kanserini hedef alır. Hayvanlardaki meme kanseri modelinde kurkumin akciğer metastazını önemli derecede önleyebilmiştir. EGCG ve kurkumin kombinasyonu, tümör hacmini ilaç almamış kontrol grubuna oranla % 49 azaltmıştır. Zerdeçal fenolik içeriği nedeniyle antikanser etkilidir. Akciğer, meme, deri ve mide kanserlerinin progresyonu zerdeçal ile sınırlanmıştır. Eikosanoitlerden örneğin prostaglandin E2 (PEG-2) üretimi kurkumin ile değişmektedir. Kurkumin aynı zamanda antienflamatuvar etkilidir. Kanser gelişiminin her aşamasında kurkumin inhibitör aktiviteye sahiptir. Zerdeçal tarafından nitrozamin üretimi inhibe edilmektedir. Glutasyon ve diğer protein olmayan sulfahidrillerin miktarı kurkumin ile artmakta ve bu bileşikler farklı enzimlere etki etmektedir [27].

Echinacea sp.

Echinacea türlerinden en çok *E. purpurea* türü kullanılmakta ve araştırmalara konu olmaktadır. *E. purpurea*'nın farelerde doğal katil hücreleri çoğalttığı görülmüştür. *E. purpurea* antikanser tedavide etkili olabileceği görülmüştür. İçerdiği flavonoit bileşenleri immünostimulan özelliktedir. Flavonoitlerin makrofajlar tarafından fagositozu arttırdığı ve lenfosit aktivitesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Doğal katil hücrelerinin aktivitesini ve interferon birikimini artırdığı

görülmüştür. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapinin zararını da azaltmaktadır. Progresif kanser durumunda hastaların yaşam süresine de destek olmaktadır [28,29].

***Epilobium* sp. (Yakıotu)**

Epilobium genusu 200'den fazla türü ile dünyada yayılış göstermektedir. Halk arasında çeşitli hastalıklarda ve yaraların iyileştirilmesinde yakıotundan yararlanılmaktadır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar sonucunda antienflamatuvar, antiandrojenik, antiproliferatif, antifungal, antimikrobiyal, analjezik ve antioksidan etkileri olduğu görülmüştür. *Epilobium* türleri içinde bilinen biyoaktif bileşenler arasında elajitanenler yer almaktadır. Elajitanenler, bitkisel kaynaklı polifenolik bileşenlerdir. Örneğin coriariin A, elajitanen yapısında olup immünomodülatör etki göstermiştir. *Epilobium* taksonunda oenothain B isimli dimerik makrosiklik yapıda elajitanen izole edilmiştir. Oenothain B, birçok *Epilobium* türünde majör polifenolik madde olarak bulunmuştur. Oenothain B'nin antioksidan, antitümoral, antibakteriyel ve antiviral etkileri bulunmuştur. Bir araştırmada bu bileşenin interlökin (IL)-1 β indüksiyonu ile konakçı immün sistemini desteklediği ve antitümör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Menopoz dönemi kadınlarda bitkisel içerikli desteklerin kullanımı giderek artmaktadır. *Serenoa repens* (cüce palmye) ve *Epilobium angustifolium* ekstrelerinin menopozal proliferatif lezyonların semptomatik tedavisinde kullanılabileceği önerilmiştir. *Serenoa repens*'in özellikle kersetin, mirsetin, izokersetin ve türevleri açısından zengin olduğu, *E. angustifolium* ekstresinin ise oenothain A ve B elajitanenleri açısından zengin olup, aktiviteden bu bileşenleri sorumlu olabileceği bildirilmiştir. *Epilobium* türlerinin 5 α -redüktaz ve aromataz inhibitörü aktivitesi de saptanmıştır. *Epilobium* türlerinden hazırlanan ekstrelerin antiandrojenik ve antiproliferatif etkileri de çeşitli hücre hatlarında gösterilmiştir. Oenothain B dimerik makrosiklik elajitanen yapısında ve biyolojik aktiviteden sorumlu ana bileşen olarak literatürde yer almaktadır. Bazı elajitanenlerin oral yoldan alındıktan sonra barsak florasında ürolithinlere metabolize edildiği bilinmektedir. Oenothain B, oral yoldan alındığı zaman etkili olmaktadır. Aslında birçok polifenolik bileşik metabolik transformasyona uğramakta ve biyolojik aktivitede dolayısıyla değişimler olmaktadır. Örneğin asit degradasyonu ile oenothain B den ilk olarak gallik asit ve elajik asit açığa çıkmaktadır. *In vitro* ve *in vivo* araştırmalarda elajik asitlerin antiproliferatif, apoptozu indüklemeye, viral enfeksiyonu bloke etme, tümör oluşumu ve metastazı önleme gibi etkileri bulunmuştur. Gallik asit ise iyi absorblanan polifenolik yapıda bileşik olup farklı oksidatif modellerde nöroprotektif rolü olduğu görülmüştür. Gallik asitin *in vitro* bir çalışmada, kanser hücre hatlarında ve *in vivo* hayvan modellerinde karsinogenezi inhibe ettiği de görülmüştür. *E. angustifolium*'dan hazırlanmış olan sulu ekstresine, oral antienflamatuvar ajan olarak patent

alınmıştır. Chaneol® isimli kompleks bir başka polifenolik preparat ise klinik kullanım için geliştirilmiş ve içinde bulunan oenothain bileşiğinin antitümör aktivite de dahil olmak üzere tespit edilen bir çok farmakolojik aktivitesinden sorumlu olabileceği rapor edilmiştir [30-35].

Panax ginseng

Ginseng dünyada en çok satışı olan tıbbi bitkisel ürün olarak dördüncü sırada yer almaktadır. Avrupa, Almanya, Avusturya, İngiltere ve ABD farmakopelerinde de kapsamlı olarak yer almaktadır. Adjuvan meme kanseri tedavisinde ginseng, enerjiyi yükselterek, fiziksel ve psikomotor performansı artırmak ve genel olarak sağlığı düzeltmek amaçlı kullanılmaktadır. *In vitro* denemeler ve *in vivo* çalışmalar, ginsengte bulunan ginsenoitlerin, immünomodülatör, stres ve yorgunluğa karşı ayrıca antikarsinojenik etkileri olduğunu doğrulamaktadır. *Panax ginseng* köklerindeki aktif bileşenler fare derisinde tümör nekroz faktörünün gelişmesini azaltmış ve bloke etmiştir. Kanser hücrelerinin metastazını ve progresyonunu bloke eden, hücre farklılaşmasını stimüle eden ginsengin, kanser riskini insanlarda azalttığını belirten çalışmalarda DNA sentezine müdahale ederek tümör gelişimini durdurabildiği şeklinde açıklama yapılmaktadır. *P. ginseng*, kemoterapi ve radyoterapi boyunca doğal katil hücrelerin çalışmasını ve makrofajları destekler, antikor üretimini artırır. Ginseng köklerinin antikanser etkisi ile ilgili araştırmalar Rg3 ve Rh2 ginsenoitlerinin aktivitesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Ginsenoit Rg3'ün beyaz ginseng köklerinde bulunmadığı ancak hidroliz ve ısıtma neticesinde köklerde var olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla beyaz ginsengin buhara maruz bırakıldıktan sonra kurutulması ile hazırlanan kırmızı ginsengte Rg3 bulunmaktadır ancak miktarı çok fazla değildir. Rg3'ün, forbol ester ile indüklenmiş COX-2 ekspresyonunu baskılayarak ve NF-kB aktivasyonunu baskılayarak etkili olduğu bulunmuştur. Rh2 ise, ginseng ekstrelerindeki majör antikanser etkili bileşik olarak saptanmıştır. Rh2'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu azaltmakta, ayrıca MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatlarında hücre siklusunun G1 fazına etki ederek kanser hücrelerinin canlılığını azaltmaktadır. 2015 yılında yapılan bir araştırmada RG5 bileşiği siyah ginseng köklerinden izole edilmiştir. Siyah ginseng, beyaz ginseng köklerinin 9 kez buhara maruz bırakılıp kurutulması neticesinde elde edilmiştir. Siyah ginsengin saponin içeriğinin kırmızı ginsengten çok daha yüksek konsantrasyonda olduğu rapor edilmiştir. Siyah ginsengte bulunan Rg5'in *in vitro* olarak MCF-1 meme kanseri hücre hattında güçlü sitotoksik aktivite gösterdiği ve bu bileşiğin kanser hücresinin apoptozunu birçok farklı mekanizma yolları ile indüklediği ve antitümör ilaç geliştirmede potansiyel etkin bileşen olabileceği rapor edilmiştir. Doğal ürünlerin kimyasının kapsamlı olarak yer aldığı kitap serisinin bir bölümünde ginsenoitlerin antikanser ve antinörodejeneratif etkilerine yer verilmiştir. Bu derlemede ginseng

köklerinin antikarsinojenik aktivitesi ve çeşitli ilaçlarla kombinasyonu sonucu saptanan sinerjistik etkilerine kapsamlı olarak değinilmiştir. Özellikle Rg3 ve Rh2 ginsenositlerinin majör aktif antikanser saponinler olduğu ve olası etki mekanizmaları arasında antienflamatuvar, kanser hücrelerinin apoptozunu indükleyici ve çoklu ilaç rezistansını azaltıcı aktivitelere sahip olduğu ve kimyasal karsinojenlere karşı kemopreventif etkileri olduğu belirtilmiştir. Geleneksel Çin tıbbında çoklu drog kombinasyonlarına sık rastlanmaktadır. Zhu-xiang® isimli bir formülasyon ginseng ile birlikte 9 bitkisel kaynaklı drog kombinasyonundan oluşmaktadır ve normal meme hücrelerine karşı etki göstermeksizin meme kanseri hücrelerine karşı proapoptotik etkili olduğu rapor edilmiştir. Rg3 isimli saponozitin fluroprimidin karbamat ile birlikte meme kanserinde antianjiogenik etkide olduğu Rh2 saponozitinin de meme kanser hücrelerinde apoptozu artırdığı saptanmıştır. Rg3, Rh2, K kodlu bileşik ve bazı saponozitlerin çoklu ilaç rezistansını baskılayarak kişinin yaşam süresini uzatabildiği özellikle Rg3 ve Rh2 bileşenlerinin meme kanseri tedavisinde potansiyel etkili bileşenler olabileceği açıklanmıştır. [36-41].

Pfaffia paniculata

Suma, Brezilya ginsengi ya da yerli dilde “para tudo” yani herşey için olarak adlandırılmaktadır ve halk arasında tonik ve strese karşı kullanılan bir bitkidir. Suma kabuk ve köklerinin sitotoksik etkili olduğu tespit edilmiştir. *P. paniculata* pfaffik asit ve saponin grubundan pfaffosit A-G içermektedir. Yüzey aktif bileşen olan norriterpenoit yapısında saponin glikozitlerin, antikanser aktiviteden sorumlu olabileceği rapor edilmiştir. Suma köklerinin butanolik ekstresi MCF-7 hücrelerine 0.4 mg/ml’den başlayan konsantrasyonlarda etkili bulunmuştur. Ancak hücre ve mitokondrial membranlar ve nükleer yapıya etki ederken etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır [42-45].

Rhodiola algida

Geleneksel Çin tıbbında kök ve rizomlarından hazırlanan dekoksasyonu immün sistemi stimüle etmek için kullanılır. Sitotoksik ilaçların en önemli yan etkilerinden biri oral ülseratif mukozit gelişmesidir ve bu durum kanser hastalarının besin alımını da sınırlamaktadır. Bir klinik araştırmada 4 kür 5-fluorurasil, epirubisin ve siklofosfamid alan ve mastektomi sonrası dönemde olan hastaya, *R. algida* takviyesinin, hastada oral ülserlerin gelişimini azalttığı görülmüştür. Lenfosit proliferasyonu indüklenmiş ve *R. algida* ekstresi alımı ile serum IL-2, IL-4 ile granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMC-SF) artmıştır. Her bir kemoterapi küründen sonra WBC (beyaz kan hücreleri) seviyesi normale dönmüştür. *R. algida* alan hastalarda WBC sayımı daha hızlı artmıştır. Hastalarda

daha az sayıda ve daha küçük çapta oral ülserler gözlenmiştir. Hiçbir hastada karaciğer ve böbrek komplikasyonu oluşmamıştır. Oral ülserlerin hafifletilmesinde, kemoterapi ile birlikte *R. algida* alınmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir [46].

***Scutellaria barbata* (Kaside)**

Scutellaria barbata sulu ekstresinden izole edilmiş olan bazı flavonoidler, sitotoksik aktivite göstermektedir. BZL101 olarak adlandırılan total ekstre, izole edilen tek ve saf bileşiklerden daha güçlü etki göstermiştir. BZL101ekstresi klinik araştırmalarda da kullanılmaktadır. Faz 1 klinik araştırmasında, *S. barbata* ekstresi oral yoldan günde 1 veya 2 kez ileri derece metastatik meme kanseri (MBC) olan ve kemoterapi gören bayanlara verilmiş ve ilacın dozunu sınırlayan yan etkiler azalmış ve aynı zamanda yükselen AST değeri, diyare, yorgunluk ve ağrıya karşı, bu ekstrenin meme kanseri olan kadınlarda potansiyel etkili olabileceği görülmüştür. Total bitki ekstresinin, hücre proliferasyonunu inhibe etmede, hücre siklusunu durdurmada, ROS üretimini stimüle etmede, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) hiperaktivasyonu ve glikolizi inhibe etmede diğer kemoterapötiklerle birlikte sinerjistik bir mekanizma ile etkili olduğu rapor edilmiştir [47-49].

***Silybum marianum* (Deve dikeni)**

Deve dikeni tohumlarından silimarin elde edilir. Silimarin, karaciğer koruyucu, antiinflamatuvar ve antimetastatik özellikte olup apoptozda rol alan proteinlere etki eder. Bir araştırmada silimarin doza ve zamana göre kanser hücre gelişimini önemli derecede inhibe etmiştir. Silibinin, silidianin ve silikristinden oluşan silimarinin en aktif bileşeni silibinindir. Silibinin, tamoksifenin absorpsiyonunu kontrol grubuna nazaran 1,72 misli artırmıştır. Silibinin ER+ ve ER- kanser hücresi büyümesini azaltmada Adriamisin ile sinerjik etki gösterir. Kemoterapi ve radyoterapinin toksisitesini önlemek ve azaltmak amacıyla silimarin kanser hastalarına önerilmektedir [50].

***Uncaria tomentosa* (Cat's Claw, Kedi pençesi)**

Artrit, kanser ve gut hastalıklarında yararlanılan bir bitkidir. % 70 etanol ile hazırlanan total bitki ekstresinin kemoterapi ve radyoterapi tedavisi gören hastalarda ilaçların yan etkilerini hafiflettiği ve sitostatik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu tespit edilmiştir. *U. tomentosa*, kemoterapinin neden olduğu DNA hasarı ve mutasyonları önlemeye destek olmaktadır. *U. tomentosa*, antioksidan etki yanında, normal T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu artırmakta ve bazı IL-1, IL-6 ve TNF α gibi sitokinlerin modülasyonu ile immün sisteme etki etmektedir [51,52].

Vernonia amygdalina

Afrika dağlarında yetişen Asteraceae familyasından yenilebilen bir bitkidir. “Bitter leaf” olarak tanınır ve yüksek alkaloid içeriği yanı sıra, saponin ve tanen grubu bileşikleri de majör bileşenler olarak içermektedir. Afrika’da tonik ve sindirim stimülanı olarak, ateş düşürücü ve parazit ile nematodlara karşı kullanılmaktadır. *V. amygdalina* ekstrelerinin MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. DNA sentezini, *V. amygdalina* hekzan ekstresi % 76, butanol ekstresi % 94, etil asetat ekstresi % 96 ve kloroform ekstresi % 98 oranda inhibe etmiştir. Ayrıca elde edilen fraksiyonlar MKL-F meme kanseri hücre hatlarının büyümesini inhibe etmiştir [53, 54].

***Viscum album* (Ökseotu)**

Kanser tedavisinde 1920’lerden bu yana orta Avrupa’da kullanılmaktadır. Özellikle kemoterapide bulantı, kusma ve diğer yan etkilere karşı adjuvan olarak ökseotu yaprak ve saplarının fermente ekstresinden klinik çalışmalarda yararlanılmıştır. Ökseotunda MLI, II ve III lektinleri aktif bileşen olarak tanımlanmıştır. Bu lektinler, iki polipeptit zincirinden oluşur. Bir zincir karbonhidrata bağlı B zinciridir ve hücre yüzey reseptörlerine bağlanabilir ve proteinin hücre içine girişine olanak sağlar. Diğer zincir ise A zinciridir ve protein sentezini inhibe eder zira bu zincir ribozom inaktive edici özelliğe sahiptir. Diğer farmakolojik açıdan aktif bileşenler ise viskotoksinler ve düşük molekül ağırlıklı proteinler, oligo ve polisakkaritler, flavonoidler ve triterpen asitlerdir. Bu bileşenler total ekstrede sinerjistik mekanizma ile sitotoksik ve apoptozu indükleyen etkiye sahiptir. Randomize kontrollü bir ökseotu araştırmasında düşük dozlarında ökseotu yaprak ve saplarından hazırlanan preparatının yaşam kalitesini düzelttiği, kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte hayatta kalma oranını %40 civarında artırdığı gözlenmiştir. Ökseotunun, apoptoz ve hücre-hücre adhezyon yollarından sorumlu olan genlerin aşırı regülasyonunda etkili olduğu sonucuna varılmıştır [55-61].

***Withania somnifera* (Ashwaganda, Kargagözü)**

Hint ginsengi olarak Asya geleneksel tıbbında 3000 yıldan daha uzun zamandır bilinen ve kullanılan tıbbi bitkidir. Köklerinde fazla olmakla birlikte diğer kısımlarında da steroidal lakton triterpenoit yapısında withanolidler saptanmıştır. 13 withanolid bileşiği MCF-7 hücre hatları da dahil olmak üzere 4 hücre hattında antioksidan ve siklooksijenaz enzim inhibitörü aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve 3 withanolidin adriamisin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Withaferin A, meme

ve kolon kanser hatlarının büyümesini referans olarak kullanılan antikanser ilaçtan çok daha etkin bir şekilde inhibe etmiştir [62-64].

Meme Kanserinde Potansiyel İnhibitör Etkileri olan Meyve ve Sebzeler ile Etkili Ana Bileşikleri

***Allium sativum* (Sarımsak)**

Sarımsakta kükürtlü bir amino asit olan alliin bulunur ve ezildiğinde allisine dönüşür. Bu kükürtlü bileşik kokudan ve terapötik aktiviteden sorumludur. Sarımsaktaki bir başka etken madde ajoenlerdir. Ajoenlerin, antioksidan etkili olan selenyum varlığında kanser oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir. Makrofajlar ve lenfositleri stimüle ederek, kanser hücrelerini öldürmekte ve tümörlerin metabolizmasını değiştirmektedir. Bu etkiyi içeriğindeki diallilsülfidler göstermektedir. Sarımsak tarafından supressör T hücrelerinin sayısının arttığı ve kanserli hücrelerde lenfositleri sitotoksik formuna dönüştürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Kanser hücrelerinin adhezyonu ve bağlanmasını önleyerek metastazı önlemektedir. Sarımsak ekstresi, karsinojenlerin DNA'ya zararlı etkilerini önlemekte ve vücuttan karsinojenleri uzaklaştırmaktadır. Detoks edici enzim aktivitesini artırarak immün sistemi desteklemektedir [65].

***Brassica* türleri (lahana, karnabahar, brokoli, karaturp, brüksel lahanası)**

İndol-3-karbinol ve sülforafan içeriği ile detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonunu indükler ve güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Lahana suyu varlığında hem apoptoz ve hem de nekrotik yolaklar meme kanseri hücrelerinde aktive edilmektedir ve bu yolaklar östrojen reseptörlerinin ekspresyonuna ihtiyaç duymamaktadır [66-69].

***Citrus* türleri**

Citrus sinensis ve *C. reticulatanın* içermiş olduğu *Citrus* flavonoitleri P vitamini aktivitesi yani kapiller permeabiliteyi azaltma ve kapiller direnci artırma etkisi bilinmektedir. Majör *Citrus* flavonoitleri, kersitrin (kersetin-3-O-ramnozid), rutin (kersetin-3-O-rutinozid), tangeritin ve hesperetinin kanseri önleme potansiyelleri araştırılmaktadır. Kersetin, naringenin ve hesperetin sinerjistik mekanizma ile MDA-MB-435 meme kanseri hücre hatlarında proliferasyonu inhibe etmiştir. Naringenin ve hesperetin hem portakal hem greyfurt suyunda benzer konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Ancak portakal suyunda naringenin ile hesperetin kombinasyonu daha yüksek

aktivite göstermiştir. Aktif bileşenler kaynağında, izole formlarından daha yüksek aktivite gösterebilmektedir [70-73].

***Morinda citrifolia* (Noni meyvesi, Hint dutu)**

Geleneksel Tahiti tıbbi bitkisidir. Hipotansif, antiinflamatuvar ve antitümör aktiviteleri ile bilinmektedir. Bu bitkinin antibakteriyel, antiviral, antifungal, antihelmentik ve analjezik etkileri ile de rapor edilmiştir. Meyvelerinden hazırlanan metanol ekstresi sitotoksik aktivite göstermiştir. Patenti alınmış bir çalışmada, *Morinda citrifolia* meyve suyunun meme kanserini tedavi ettiği ve metastazı önleyip metastaz yapan meme kanser hücrelerini de parçaladığı bildirilmiştir. Halk arasında *M. citrifolia* meyveleri çeşitli kanser türlerine karşı kullanılmaktadır. İnsan meme adenokarsinoma (MCF-7) ve nöroblastomada, meyvelerden hazırlanan metanollü ekstrenin antiproliferatif etkili olduğu bildirilmiştir. *M. citrifolia* taze yaprak ekstresinin MCF-7 hücrelerine karşı *in vitro* olarak inhibitör etki gösterdiği ayrıca etilasetat fraksiyonunun da MCF-7 ve MDA-MB-23 hücrelerine karşı inhibitör etkili olduğu rapor edilmiştir. Noni meyvelerinden hazırlanan meyve suyu HER2-pozitif meme kanseri modelinde tümör hacmini ve ağırlığını önemli derecede azaltabilmiştir. Alnoni® isimli ticari meyve suyu ise tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkili bulunmuş ve meme karsinomu tedavisinde tek veya doksorubisin ile birlikte kullanımı önerilmiştir. *M. citrifolia* kök ekstresinden hazırlanan kloroform fraksiyonundan izole edilen damnakantal isimli biyoaktif bileşenin de MCF-7 hücrelerinde 8,2 ug/ml konsantrasyonda uygulanmasından 72 saat sonra antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir. Noni meyve suyu, yaban mersini suyu ve üzüm suyu ile karıştırılarak formüle edilmiş olan TNJ®'nin (Thaiti noni meyve Suyu) kimyasal karsinojen ile oluşturulan karsinogenezi başlangıç aşamasında baskılamıştır. Meme kanseri riski yüksek olan kişiler için bu karışım halindeki noni meyve suyunun meme kanseri oluşumuna karşı koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır [74, 75].

***Punica granatum* (Nar)**

Meme kanseri hücre hatlarında nar ekstresinin anjiogenezi, invazyonu ve hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği görülmüştür. Nar ekstresi ile önceden muamele edilen MCF-7 hücreleri daha sonra östrojene maruz bırakılmıştır. Çalışma sonunda nar ekstresinin, ER α reseptörü aracılığıyla etkili olduğu ve meme dokusunda kardiyovasküler sistem, uterus ve iskelet sistemine hiçbir zararlı etki olmaksızın antiöstrojenik aktivite gösterdiği saptanmıştır [76].

***Vaccinium macrocarpon* (Cranberry Suyu = Turna yemişi)**

Ortamda % 6,7 oranda Cranberry suyu ile MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-435 hücre hatlarında 20 saat inkübasyon sonucu, hücre popülasyonunun %20'sinde hücre ölümü indüklenmiştir. Cranberry suyu, flavonoit, antosiyanin, proantosiyanin ve basit fenolik yapılarca zengindir [77, 78].

***Olea europea* (Zeytin)**

Polifenolik antioksidan oleuropein ve hidrolize türevleri, MCF-7 hücrelerine karşı etkili bulunmuştur. Hem fenolik bileşenler hem de yağ asidi bileşenleri kombine halde aktiviteden sorumlu olarak tespit edilmiştir. Oleuropein ve hidrokstirozolün kanser hücreleri ile normal hücreleri ayırabildiği ve sadece kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edip apoptozu indüklediği görülmüştür. Meme kanseri riskinin yüksek oluşu, östrojene aşırı maruz kalma ile de ilişkilendirilmektedir. Meme kanserinin büyümesi östrojen reseptörüne bağlanan östradiol ile stimüle edilmektedir. Oleuropein ve hidrokstirozol, östradiole benzer aromatik halka taşımakta ve dolayısıyla reseptörlere bağlanmak üzere östrojenler ile kompetisyona girmektedir. MCF-7 meme kanseri hücre hattında, 10-75 µM dozlarda hidrokstirozol ve oleuropein, doza bağlı olarak hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir. Östrojen, kanser hücrelerinin proliferasyonuna neden olurken, polifenoller kanser hücrelerinin apoptozuna neden olmuşlardır. Burada hem östrojen hem de polifenoller ERK1/2 yollarını aktive ederler. Ancak uzun süreli aktivasyon apoptozu, kısa süreli aktivasyon ise hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Uzun süreli ERK aktivasyonu, MCF-7 hücre büyümesini inhibe etmektedir. Farelerde 125 mg/kg dozda diyetle alınan oleuropein, MCF-7 hücre ksenograflarında tümör gelişimini yavaşlatmış ve kanser metastazını inhibe etmiştir. Zeytin yaprağı ekstresinin de farelerde meme kanseri ksenograflarında tümör hacminde ve ağırlığında azalmaya neden olmuştur. COX-2 overekspresyonu ile birçok kanser türü arasında doğrudan ilişki saptanmıştır. COX-2 enzimlerini inhibe eden ilaçların meme kanseri riskini de azaltabileceği düşünülmektedir. COX-2 enzim inhibitörü ilaçlar MCF-7 hücre hatlarında proapoptotik etkili bulunmuştur. Bir araştırmada hidrokstirozol ve oleuropeinin, östrojene bağlanma bölgeleri için kompetisyona girerek proliferasyonu inhibe ettiği hipotezi savunulmuştur. Burada zeytin yaprağı ekstresindeki polifenollerin MCF-7 hücrelerinde östrojen reseptörüne bağlanmayı bloke ederek ve COX-2 ekspresyonunu inhibe ederek etki ettiği bildirilmiştir. Hücre modelleri ve çeşitli klinik araştırmalar neticesinde zeytinde bulunan polifenolik bileşiklerin, NF-kB inhibisyonu dahil birçok antienfalamatuvar yanıtta değişikliğe neden olduğu ve böylece tümörün mikro çevresinde kanser hücrelerinin progresyonunu engellediği şeklinde polifenolik bileşiklerin etkisi açıklanmıştır [79].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Meme kanseri sistemik bir hastalıktır ve birçok etken bunu tetikleyebilmektedir. Bunlar içerisinde karsinojen maddeler, hormonal düzensizlikler, enflamasyon, genetik faktörler başta gelmektedir. Bir kişide var olan kronik bir enflamasyon, meme kanseri nedeni olabilir. Bu aşamada antienflamatuvar etkinliği kanıtlanmış olan *Curcuma longa* (Zerdeçal) ilk düşünülmesi gereken tıbbi bitkidir.

Prostat hipertrofisinde kullanılan ve oldukça etkili olan *Epilobium* sp. (Yakıotu), östrojeni baskılaması nedeniyle meme kanseri tedavisinde ümit vermektedir.

İmmunostimulan özelliği olduğu bilinen Ekinezya ve Ginseng tıbbi bitkilerinin meme kanseri tedavisinde yararlı olabileceği tartışma konusudur çünkü bu tıbbi bitkilerin içerdiği sekonder metabolitler ve bunlarla ilgili meme kanseri hücre hatlarında *in vitro* olarak oldukça fazla sayıda çalışma bulunmaktadır ancak *in vivo* ve klinik araştırmalar henüz yeterli sayıda değildir.

Polifenoller ve polisakkaritler açısından zengin olan aynı zamanda vücutta nitrik oksit salgılanmasını da artırması nedeniyle *Morinda citrifolia* (Noni meyvesi)'nin kanser oluşumunu ve gelişimini baskılayıcı etkide olduğu düşünülmektedir.

Yarı parazit bir bitki olan *Viscum album* (Ökseotu)'dan hazırlanan preparatlardan Almanya'da onkoloji kliniklerinde yararlanılmaktadır. Yarı parazit bir bitki olması nedeniyle, farklı konak bitkilerde (elma, meşe, çam ağaçları gibi) bulunur. Ökseotunun kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte kullanılabilen enjektabl preparatları mevcuttur.

Türkiye florası tıbbi bitki açısından çok zengin ve endemik potansiyeli çok yüksek olmasına rağmen, kanser araştırmaları ve bunlar arasında meme kanseri üzerine yeterli sayıda klinik çalışmanın bulunmaması floramızın tıbbi araştırmalarda yeterince değerlendirilmediğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Rogers, G. (2005). Herb Consumers' Attitudes, Preferences Profiled in New Market Study. HerbalGram American Botanical Council, 65, 60-61.
2. Robinson, M.M., Zhang, X. (2011). The World Medicines Situation 2011. Traditional Medicines: Global Situation, Issues and Challenges. Geneva: World Health Organization.
3. American Cancer Society (2006). Cancer Statistics 2006. from http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2006_presentation.asp

4. Cavaliere, E., Chakravarti, D., Guttenplan, J., Hart, E., Ingle, J., Jankowiak, R. (2006). Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochimica Biophysica Acta*, 1766(1), 63-78.
5. Yager, J.D., Davidson, N.E. (2006). Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 354(3), 270-282.
6. Guo-Shiou Liao, G-S., Apaya M. K., Shyur L-F. (2013). Review Article Herbal Medicine and Acupuncture for Breast Cancer Palliative Care and Adjuvant Therapy. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2013, Article ID 437948, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/437948>
7. Ferlini, C., Ojima, I., Distefano, M, Gallo, D., Riva, A., Morazzoni, P., Bombardelli, E., Mancuso, S., Scambia, G.(2003). *Current Medicinal Chemistry- Anti-Cancer Agents*, 3, 133-138.
8. He, X., Liu, R.H. (2008). Phytochemicals of apple peels: isolation, structure elucidation, and their antiproliferative and antioxidant activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56, 9905-9910.
9. El-Sayed A., Cordell, G.A. (1981). *Catharanthus* alkaloids. Catharanthamine, a new antitumor bisindole alkaloid from *Catharanthus roseus*. *Journal of Natural Products.*, 44, 289-293.
10. El-Sayed, A., Handy, G.A., Cordell, G.A. (1983). *Catharanthus* alkaloids, XXXVIII. Confirming structural evidence and antineoplastic activity of the bisindole alkaloids leurosine-N^b-oxide (pleurosine), roseadine and vindolicine from *Catharanthus roseus*. *Journal of Natural Products*, 46, 517-527.
11. Leveque, D., Jehl, F. (1996). Clinical pharmacokinetics of vinorelbine. *Clinical Pharmacokinetics*, 31, 184-197.
12. Wall, M.E., Wani, M.C. (1995). Camptothecin and taxol: discovery to clinic--thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Research*, 55, 753-760.
13. Tagne, S.R., Armel, H.N.K, Farah, M. (2015). Medicinal Plants in Breast Cancer Therapy *Journal of Diseases and Medicinal Plants*, 1(1), 19-23.
14. Sammartino, A., Tommaselli, G. A., Gargano, V., Di Carlo, C., Attianese, W. Nappi, C. (2006). Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and *Cimicifuga racemosa* on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 22(11), 646-650.

15. Morabito, N., Crisafulli, A., Vergara, C. (2002). Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebocontrolled study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17, 10, 1904-1912.
16. Rhyu, M., Lu, J., Webster, D.E., Fabricant, D.S., Farnsworth, N.R., Wang, Z.J. (2006). Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human μ opiate receptor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(26), 9852-9857.
17. Henneicke-von Zepelin, H.H., Meden, H., Kostev, K., Schroder-Bernhardi, D., Stammwitz, U., Becher, H. (2007). Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45(3), 143-154.
18. Wu, A.H., Yu, M.C., Tseng, C., Hankin, J., Pike, M.C. (2003). Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans. *International Journal of Cancer*, 106(4), 574-579.
19. Wu, A.H., Spicer, D., Stanczyk, F.Z., Tseng, C., Yang, C.S. and Pike, M.C. (2012). Effect of 2-month controlled green tea intervention on lipoprotein cholesterol, glucose, and hormone levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Prevention Research*, 5(3), 393-402.
20. Stendell-Hollis, N.R., Thomson, C.A., Thompson, P.A., Bea, J.W., Cussler, E.C., Hakim, I.A. (2010). Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: a pilot study in overweight breast cancer survivors. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 23(6), 590-600.
21. Luo, T., Wang, J., Yin, Y., Hua, H., Jing, J., Sun, X., Li, M., Zhang, J.Y. (2010). (-)-Epigallocatechin gallate sensitizes breast cancer cells to paclitaxel in a murine model of breast carcinoma. *Breast Cancer Research*, 12(1), R8.
22. Myung, S.K., Bae, W.K., Oh, S.M., Kim, Y., Ju, W., Sung, J., Lee, Y., Ko, J., Song, J.I., Choi, H.J. (2009). Green tea consumption and risk of stomach cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *International Journal of Cancer*, 124, 670-677.
23. Carlson, J.R., Bauer, B.A., Vincent, A., Limburg, P.J., Wilson, T. (2007). Reading the tea leaves: anticarcinogenic properties of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Mayo Clinic Proceedings*, 82, 725-732.
24. Nakachi, K., Suemasu, K., Suga, K., Takeo, T., Imai, K., Higashi, Y. (1998). Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Japanese Journal of Cancer Research*, 89, 254-261.

25. Shrubsole, M.J., Lu, W., Chen, Z., Shu, X.O., Zheng, Y., Dai, Q., Cai, Q., Gu, K., Ruan, Z.X., Gao, Y.T., Zheng, W. (2009). Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk. *The Journal of Nutrition*, 139(2), 310-316.
26. Way, T.D., Lee, H.H., Kao, M.C., Lin, J.K. (2004). Black tea polyphenol theaflavins inhibit aromatase activity and attenuate tamoxifen resistance in HER2/neu-transfected human breast cancer cells through tyrosine kinase suppression. *European Journal of Cancer*. 40(14), 2165-2174.
27. Somers-Edgar, T.J., Scandlyn, M.J., Stuart, E.C, Le Nedelec, M.J., Valentine, S.P., Rosengren, R.J. (2008). The combination of epigallocatechin gallate and curcumin suppresses ER alpha-breast cancer cell growth *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Cancer.*, 122(9), 1966-1971.
28. Luettig, B., Steinmüller, C., Gifford, G.E., Wagner, H., Lohmann-Matthes, M.L. (1989). Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. *Journal of the National. Cancer Institute*, 3, 669-675.
29. Steffani, N.D. (2005). The anti-carcinogenic effect of *Echinacea purpurea* and *Echinacea pallida* on a mammalian breast cancer cell line. A Dissertation Submitted to the School of Graduate Studies of Tennessee State University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Biological Sciences.
30. Feldman, K.S. (2005). Recent progress in ellagitannin chemistry. *Phytochemistry*, 66, 1984-2000.
31. Miyamoto, K., Nomura, M., Sasakura, M., Matsui, E., Koshiura, R., Murayama, T., Furukawa, T., Hatano, T., Yoshida, T., Okuda, T. (1993). Antitumor activity of oenothien B, a unique macrocyclic ellagitannin. *Japanese Journal of Cancer Research*, 84, 99-103.
32. Vitalone, A., McColl, J. , Thome, D., Costa, L.G., Tita, B. (2003). Characterization of the effect of *Epilobium* extracts on human cell proliferation. *Pharmacology*, 69, 79-87.
33. Kujawski, R., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Karasiewicz, M., Mikolajczak, P., Mrozikiewicz-Rakowska, B., Wolski, H., Czerny, B., Grześkowiak, E., Mrozikiewicz, P. (2014). Effect of *Epilobium angustifolium* and *Serenoa repens* extracts on regulation of non-genomic signaling pathway of kinases. *Ginekologia Polska*, 85(4), 278-82.
34. Schepetkin, I.A., Kirpotina, L.N., Jakiw, L., Andrei I. Khlebnikov, A.I., Christie, L. Blaskovich, C.L., Jutila, M.A., Quinn, M.T. (2009). Immunomodulatory Activity of Oenothien B Isolated from *Epilobium angustifolium*. *The Journal of Immunology*, 183, 6754-6766.

35. Schepetkin, I.A., Ramstead, A.G., Kirpotina, L.N., Voyich, J.M., Jutila, M.A., Quinn, M.T. (2016). Therapeutic Potential of Polyphenols from *Epilobium angustifolium* (Fireweed). *Phytotherapy Research*, 30(8), 1287-97.
36. Wu, G., Lu, J., Guo, J. (2012). "Ganoderic acid DM, a natural triterpenoid, induces DNA damage, G1 cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Fitoterapia*, 83, 2, 408-414.
37. Bao, P.P., Lu, W., Cui, Y. (2012). *Ginseng* and *Ganoderma lucidum* use after breast cancer diagnosis and quality of life: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study, *PLoS One*, 7(6), e39343.
38. Coleman, C. I., Hebert, J. H., Reddy, P. (2003). The effects of *Panax ginseng* on quality of life, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28, 1, 5-15.
39. Shin-Jung Kim, S.J., Kim, A.K., (2015). Anti-breast cancer activity of Fine Black ginseng (*Panax ginseng* Meyer) and ginsenoside Rg5. *Journal of Ginseng Research*, 39(2), 125-134.
40. Chung, A.-S., Park, K.M. (2016) Anticancer and Antineurodegenerative effects of Ginsenosides, from *Studies in Natural Products Chemistry*, ed. Atta-ur Rahman, vol 50, 4.
41. Yong C., Xiao-Ou S., Yu-Tang G., Hui, C. , Meng-Hua, T. , Wei Z. (2006). Association of *Ginseng* Use with Survival and Quality of Life among Breast Cancer Patients. *American Journal of Epidemiology*, 163, 645-653.
42. Li, J., Jadhav, A.N., Khan, I.A. (2010). Triterpenoids from Brazilian Ginseng, *Pfaffia paniculata*. *ICA*, 2010, 76(6), 635-9.
43. Vasconcelos, J.M.O. (1982). Estudo taxonômico sobre Amaranthaceae no RS, Brasil. Porto Alegre: Dissertação de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Botânica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 151.
44. Oliveira, F. (1986). *Pfaffia paniculata* (Martius) Kuntze – O ginseng brasileiro. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 1, 86-92.
45. Nagamine, M.K., da Silva, T.C., Matsuzaki, P., Pinello, K.C., Cogliati, B., Pizzo, C.R., Akisue, G., Haraguchi, M., Górnaiak, S.L., Sinhorini, I.L., Rao, K.V., Barbuto, J.A., Dagli, M.L. (2009). Cytotoxic effects of butanolic extract from *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) on cultured human breast cancer cell line MCF-7. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 75-82.
46. Loo, W.T., Jin, L.J., Chow, L.W., Cheung, M.N., Wang, M. (2010). *Rhodiola algida* improves chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19(Suppl.1), 91-100.

47. Fong, S., Shoemaker, M., Cadaoas, J. (2008). Molecular mechanisms underlying selective cytotoxic activity of BZL101, an extract of *Scutellaria barbata*, towards breast cancer cells. *Cancer Biology and Therapy*, 7(4), 577-586.
48. Perez, A.T., Arun, B., Tripathy, D. (2010). A phase 1B dose escalation trial of *Scutellaria barbata* (BZL101) for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120(1), 111-118.
49. Klawitter, J., Klawitter, J., Gurshtein, J. (2011). Bezielle (BZL101)- induced oxidative stress damage followed by redistribution of metabolic fluxes in breast cancer cells: a combined proteomic and metabolomic study, *International Journal of Cancer*, 129, 12, 2945-2957.
50. Kim, C.S., Choi, S.J., Park, C.Y., Li, C., Choi, J.S. (2010). Effects of silybinin on the pharmacokinetics of tamoxifen and its active metabolite, 4-hydroxytamoxifen in rats. *Anticancer Research*, 30(1), 79-85.
51. Schetinger, M.R.C., Farias, I.L.G., Araújo, M.C.S. (2012). *Uncaria tomentosa* for reducing side effects caused by chemotherapy in CRC patients: clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012: 892182, doi:10.1155/2012/892182.
52. Sheng, Y., Pero, R.W., Wagner, H. (2000). Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine*, 7(2), 137-143.
53. Oyugi, D.A., Luo, X., Lee, K.S., Hill, B., Izevbigie, E.B. (2009). Activity markers of the breast carcinoma cell growth fractions of *Vernonia amygdalina* extracts. *Experimental Biology and Medicine*, 234(4), 410-417.
54. Yedjou, C., Izevbigie, E., Tchounwou, P. (2008). Preclinical assessment of *Vernonia amygdalina* leaf extracts as DNA damaging anti-cancer agent in the management of breast cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 5, 337-341.
55. Beuth, J., Schneider, B., Schierholz, J. M. (2008). Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during aftercare: a controlled multicenter comparative Epidemiological Cohort Study, *Anticancer Research*, 28(1), 523-527.
56. Büssing, A., Stumpf, C., Tröger, W., Schietzel, M. (2007). Course of mitogen-stimulated T lymphocytes in cancer patients treated with *Viscum album* extracts. *Anticancer Research*, 27(4), 2903-2910.
57. Eggenschwiler, J., Patrignani, A., Wagner, U. (2006). Gene expression profiles of different breast cancer cells compared with their responsiveness to fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador from oak (*Quercus*), pine (*Pinus*), white fir (*Abies*) and apple tree (*Malus*) *in vitro*. *Arzneimittel-Forschung*, 56(6), 483-496.

58. Bocci, V. (1993). Mistletoe (*Viscum album*) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 7, 1, 1-6.
59. Fritz, P., Dippon, J., Kierschke, T. (2004). Impact of mistletoe lectin binding in Breast Cancer, *Anticancer Research*, 24(2), 1187-1192.
60. Johansson, S., Gullbo, J., Lindholmet, P. (2003). Small, novel proteins from the mistletoe *Phoradendron tomentosum* exhibit highly selective cytotoxicity to human breast cancer cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(1), 165-175.
61. B'ussing, A., Tr'oger, W., Stumpf, C., Schietzel, M. (2008). Local reactions to treatments with *Viscum album L.* extracts and their association with T-lymphocyte subsets and quality of life. *Anticancer Research*, 28(3), 1893-1897.
62. Ali-Shtayeh, M.S., Yaniv, Z., Mahajna, J.(2000). Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 73, 221-232.
63. Kaileh, M., Vanden Berghe, W., Boone, E., Essawi, T., Haegeman, G. (2007). Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 510-516.
64. Jayaprakasam, B., Zhang, Y., Seeram, N., Nair, M. (2003). Growth inhibition of human tumor cell lines by withanolides from *Withania somnifera* leaves. *Life Sciences* 74,1, 125-132.
65. Nicastro, H.L., Ross, S.A., Milner, J.A. (2015). Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prevention Research (Philadelphia)*, 8(3), 181-189.
66. Hong, C., Firestone, G.L., Bjeldanes, L.F. (2002). Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 63, 1085-1097.
67. Howells, L.M., Gallacher-Horley, B., Houghton, C.E., Manson, M.M., Hudson, E.A. (2002). Indole-3-carbinol inhibits protein kinase B/Akt and induces apoptosis in the human breast tumor cell line MDA MB468 but not in the nontumorigenic HBL100 line. *Molecular Cancer Therapeutics*, 1, 1161-1172.
68. Katdare, M., Osborne, M.P., Telang, N.T. (1998). Inhibition of aberrant proliferation and induction of apoptosis in pre-neoplastic human mammary epithelial cells by natural phytochemicals. *Oncology Reports*, 5, 311-315.

69. Rahman, K.M., Aranha, O., Sarkar, F.H. (2003). Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutrition and Cancer*, 45, 101-112.
70. Gattuso, G., Barreca, D., Gargiulli, C., Leuzzi, U., Caristi, C. (2007). Flavonoid Composition of Citrus Juices. *Molecule*, 12, 1641-1673.
71. So, F.V., Guthrie, N., Chambers, A.F., Moussa, M., Carroll, K.K. (1996). Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutrition and Cancer*, 26, 167-181.
72. Guthrie, N., Carroll, K.K. (1998). Inhibition of mammary cancer by citrus flavonoids. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 439, 227-236.
73. Benavente-Garcia, O., Castillo, J. (2008). Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 6185-6205.
74. Wang, M.Y., Peng, L., Anderson, G., Nowicki, D. (2013). Breast cancer prevention with *Morinda citrifolia* (noni) at the initiation stage. *Functional Foods in Health and Disease*, 3(6), 203-222.
75. Torres M.A.O., de Fatima Braga Magalhaes, I., Mondego-Oliveira, R., de Sa, C., Rocha, A. L., Abreu-Silva, L. (2017). One plant, Many uses: A review of the pharmacological Applications of *Morinda citrifolia*. *Phytotherapy Research*, 31, 971-979.
76. Sreekumar, S., Sithul, H., Muraleedharan, P., Azeez, J. M., Sreeharshan, S. (2014). Pomegranate fruit as a rich source of biologically active compounds. *BioMed Research International*, Article ID 686921, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/686921>.
77. Zuo, Y., Wang, C., Wen, J. (2003). Antioxidant and Antibreast Cancer Capacity of American Cranberry and Other Fruits, Abstracts of Papers, 225th ACS National Meeting (ACS, New Orleans, LA).
78. Murphy, B.T., Yan, X.J., Gomes, C., Hammond, G.B., Neto, C. (2003). Isolation and Structure Elucidation of Antitumor Agents from Cranberry Fruit and Roots, Abstracts of Papers, 225th ACS National Meeting (ACS, New Orleans, LA).
79. Boss, A., Bishop, K.S., Marlow, G., Barnett, M.P.G., Ferguson, L.R. (2016). Evidence to Support the Anti-Cancer Effect of Olive Leaf Extract and Future Directions. *Nutrients*, 8(8), 513.