

---

## Oksidatif Stresin Kanserdeki Rolü: Antioksidanlar Kansere Progresyonunun Yakıtı Olabilir mi?

### The Role of Oxidative Stress in Cancer: Could Antioxidants Fuel the Progression of Cancer?

*Nihal Çiftçi<sup>1</sup>*

---

#### ÖZET

Kanser, dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Kanser gelişimi ile birlikte hücre içinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bitkilerdeki karotenoidler, vitaminler, fenolik bileşenler, terpenoidler, steroidler gibi pek çok faktörün hastalık riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Antioksidanlar, kanserden korunmak veya etkilerini azaltmak için de hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan; sayısı hızla artan çalışmalarla, antioksidan kullanımının kanserin yayılmasını hızlandırıyor olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle bu derlemede antioksidanların kanserde olumlu veya olumsuz rolleri ile ilgili son gelişmeler üzerinde durulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, antioksidanlar, oksidatif stres

#### ABSTRACT

Cancer is the second most common cause of death after cardiovascular disease in worldwide. Along with cancer development, important changes and events occur in the cells. Various factors in plant, such as carotenoids, vitamins, phenolic compounds, terpenoids, steroids, have been shown to decrease risk of disease, including cancer prevention. Recent years, rapidly growing ambitious studies have been reported that the use of antioxidant may accelerate the spread and severity of some cancers. This review focuses on the recent progress regarding negative or positive roles of antioxidants in cancer.

**Keywords:** Cancer, antioxidants, oxidative stress

---

Gönderilme tarihi: 14.06.2017; Kabul edilme tarihi: 13.07.2017

<sup>1</sup> Sorumlu Yazar: nihalciftci@hotmail.com

### Kanser ve Oluşum Safhaları

Kanser, hücrelerin bölünme kontrolünü kaybettiği, denetimsiz ve anormal hücre çoğalması ile tanımlanan çeşitli hastalık grupları için kullanılan genel bir terimdir (1). Karsinogenez olarak adlandırılan kanser gelişim süreci inisiyasyon (başlangıç), promosyon (artma) ve progresyon (ilerleme) olmak üzere üç safhadan oluşur. Başlangıç safhası, gen ekspresyonunu düzenleyen epigenom, kromozom ve DNA hasarı ile kendini gösterir. Başlangıç safhasını uzun bir süreç takip eder. İnflamasyonla birlikte genomik olarak kararsız hücrelerin büyüdüğü görülür. İlerleme safhasında ise hücreler çoğalırken, genomlarına daha fazla zarar vererek kötü huylu tümöre dönüşür (2).

### Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Kanser Gelişimindeki Roller

En dış orbitallerinde eşleşmemiş elektrona sahip radikal, iyon veya moleküllere reaktif oksijen türleri (ROS) adı verilir. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjili oldukları için ROS'u oldukça reaktif duruma getirir. ROS, serbest oksijen radikalleri ve non-radikal ROS olmak üzere iki gruba ayrılır. Serbest oksijen radikallerine süperoksit ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidroksil radikali ( $\bullet OH$ ), nitrik oksit ( $NO\bullet$ ), organik radikaller ( $R\bullet$ ), peroksil radikaller ( $ROO\bullet$ ), alkoksil radikaller ( $RO\bullet$ ), tiyil radikalleri ( $RS\bullet$ ), sülfonil radikalleri ( $ROS\bullet$ ), tiyil peroksil radikalleri ( $RSOO\bullet$ ) ve disülfidler ( $RSSR$ ) dâhil edilirken, non-radikal ROS'a ise hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), ozon/trioksijen ( $O_3$ ), organik hidroperoksitler ( $ROOH$ ), hipoklorid ( $HOCl$ ), peroksinitrit ( $ONO-$ ), nitrosoperoksikarbonat anyonu ( $O=NOOCO_2-$ ), nitrokarbonat anyonu ( $O_2NOCO_2-$ ), dinitrojen dioksit ( $N_2O_2$ ), nitronyum ( $NO_2+$ ) dahil edilir (3).

Hücrelerde ROS'un üretimine kaynak oluşturabilecek pek çok faktör ve olay sayılabilir. Artan metabolik aktivite, mitokondriyal disfonksiyon, peroksizom aktivitesi, pek çok enzimin artan ve azalan aktivitesi, kanserli bir hücrede onkogen aktivitesi, reseptör sinyal artışı bunlardan bazılarıdır. Süperoksit/ hidrojen peroksit'in hücre içi kaynakları mitokondri, sitokrom P-450, sitoplazmik oksidazlar, ksantin oksidaz, mikrozomlar ve peroksizomlardır. Süperoksitin hücre dışı kaynağı membran NADPH oksidazlardır. Mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon da ROS üretimine neden olur. Süperoksit, elektron taşıma sisteminde (solunum zinciri) kompleks I ve kompleks III üzerinden elektronların taşınması sırasında üretilir. Mitokondriyal matrikste veya sitozolde süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu hidrojen peroksit oluşur. Aquaporin ailesinin spesifik üyelerinden biri olan aquaporin-8'in de  $H_2O_2$ 'in geçişi için kanal vazifesi gördüğü ileri sürülür. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinler, kanser hücrelerinde hidrojen peroksit ve nitrik oksit

düzeylerinde artışa neden olur. Bu da birçok kanserin enfeksiyon, kronik tahriş veya iltihaplanma ile ortaya çıktığı veya ilerlediği fikrini doğurur. Diğer taraftan aktif makrofajların peroksinitrit radikalleri üreterek tümör hücre apoptozuna katkıda bulunduğu da belirtilmiştir (3,4).

ROS hem zararlı (toksik) hem de yararlı etkiler sağlamak açısından ikili bir rol oynamaktadır. Önemli olan bu zıt etkiler arasındaki hassas dengenin ayarlanmasıdır. ROS'un düşük/orta konsantrasyonlardaki miktarı hücrelerde enfeksiyöz ajanlara karşı korumada, sinyal iletim yollarını biçimlendirmede ve mitojenik uyarılara karşı yanıtın başlatılmasında etkilidir. ROS'un aşırı üretilmesi sonucunda hücreler bu aşırılıkları yeterince yok edemez ve 'oksidatif stres' adı verilen durum ortaya çıkar. Bu dengeyi bozan ROS, hücre membranlarına ve protein, lipid, lipoprotein, deoksiribonükleik asit (DNA) gibi diğer yapılara ciddi şekilde zarar verir. Hidroksil radikali ve peroksinitrit özellikle hücre membranlarına ve lipoproteine zarar verir. Sitotoksik ve mutajenik olan malondialdehit (MDA)'in oluşumuna neden olan kimyasal zincir reaksiyonlarını başlatır. Oksidatif hasar sonucu oluşan MDA, DNA yapısındaki bazlarla reaksiyona girer ve mutajenik etki gösterir. DNA'ya yakın hidroksil radikalının üretilmesi ile bu radikal DNA bazlarının oksidatif hasarına veya kopmalarına neden olabilir. Hidroksilin DNA ile etkileşmesi kimyasal karsinogenezde önemli rol oynar. Genetik mutasyonlara neden olabildiği gibi gen transkripsiyonunu değiştirerek normal proselere etki eder. Nötralize edilemeyen ROS ile başlayıp, kontrol edilemeyen hücresel ve moleküler değişikliklere kadar ilerleyen süreç kanser gibi ciddi hastalıkların gelişiminde büyük rol oynar (4-7).

Çok kademeli karsinogenezin hem başlamasında hem de artmasında ROS'u işaret eden güçlü bulgular vardır (8). Hidrojen peroksitin kanserin başlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Pek çok sınıftan tümör destekleyicisi pro-oksidan bir mekanizma aracılığıyla etki gösterir. Ultraviyole radyasyon, ROS üreten bileşenler ve peroksizom proliferatörleri bunlara dahil edilebilir (10). Örneğin; östrojen metabolitleri ve prostatta üretilen ROS'un da dahil olduğu endojen kaynaklı ve DNA'yı hasara uğratan toksik karsinogenlerin kanserojenik aktivitesini arttırdığı androjen-reseptör aracılı mekanizmalar ile güçlü bir tümör destekleyicisi gibi davrandığı gösterilmiştir (11). Benzoil peroksit (BPO), 1960 yılından beri akne tedavisinde kullanılmaktadır (12,13). BPO lipofilik yapısından dolayı, pilosebace folikül içine kolaylıkla sızarak lipidleri oksitler. Bunları faydalı bir ajana dönüştürür ve bu ajanlar cildin florasında bulunan bir bakteri türü Propionibacterium acnes (P.acnes)

populasyonunu azaltır. BPO deride tam bir karsinojen veya tümör başlatıcısı olarak aktivite göstermez. Ancak kansere yüksek derecede yatkın hale getirilen farelere BPO'nun tek bir topikal uygulaması bile tümör oluşumunu teşvik eder. BPO, varsayıldığına göre serbest radikal üretiminden dolayı fare epidermisinde kanserin başlamasına ve artmasına neden olur (10,14).

Düşük seviyedeki ROS, proteinlerin tiyol gruplarını tersinir olarak okside edebilir. Bu durum sinyal iletim elemanlarını aktive ederek hücrenin işlev ve fonksiyonlarını değiştirir. Devreye onarım mekanizmaları girer. Antioksidan sistemler bir taraftan ROS'u daha az zararlı hale getirmeye çalışırken diğer taraftan tiyol/disülfid redoks düzeyindeki oksidatif modifikasyonun tersine çevrilmesinde etkili olur. Yüksek seviyedeki ROS ise protein, lipid ve DNA'ya saldırarak, protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı üzerinden hücreye zarar verir. Hasarlı DNA, kanserin oluşumunu tetikleyecek mutasyonlara da neden olur (15). Dolayısıyla, kanserin başlamasında ve ilerlemesinde ROS faktörü son derece önemlidir (15,16).

#### ROS'un Hücresel Detoksifikasyonu Mümkün mü?

Hücrelerin zarar görmesini önlemek için ROS düzeylerinin devamlı surette korunması gerekir. Ne zaman ki bu denge korunamaz olur o zaman vücut hemen antioksidan savunma sistemini devreye sokar. ROS'un detoksifikasyonu için antioksidan enzimler veya enzimatik olmayan moleküller devreye girer. Bunlar doğal olarak vücutta üretilir veya gıdalar/takviyeler yoluyla tedarik edilir. Antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx)'dir. Bunlar ROS'un nötralize edilmesinde doğrudan etkilidir. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise metabolik antioksidanlar ve besinsel antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Metabolik antioksidanlar lipoik asit, glutatyon, L-arjinin, koenzim Q-10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal-bağlayıcı proteinler, transferrin örnekleri verilebilir. Vitamin E, vitamin C, karotenoidler, iz elementler (selenyum, manganez, çinko), flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri besinsel antioksidanlardır. Bu besinsel antioksidanlar vücutta üretilemedikleri için gıdalar veya takviyeler ile edinilir. Antioksidanlar sayesinde ROS'un vereceği olası hasarlar engellenebildiği gibi oluşan hasarın onarılması da sağlanabilir. Böylece immün sistem savunmasını arttırabilir ve kanser gibi hastalıkları engellemek mümkün hale gelebilir (5).

#### Kanser Gelişim Sürecinde ve Kemoterapide Antioksidan Etkinliği

Antioksidan takviyeler kanseri önlediği veya azalttığı düşüncesiyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak antioksidan sentezi, inhibitörleri tarafından engellendiğinde görülüyor ki bu durum kanserin yeni oluşumunu geciktirmede veya riski azaltmada faydalı olmaktadır (17). Glutamat sistein ligaz, dipeptid  $\gamma$ -glutamil sisteinin oluşması için, sistein ve glutamatın ATP'ye bağlı sentezinin de dahil olduğu hücresel antioksidan glutatyonun sentezinde rol oynar. Hız sınırlayıcı adımı katalizler (18). Glutatyon bilindiği gibi antioksidan savunmada önemli rol oynayan etkili bir reaktiftir (19). Dolayısıyla, glutamat sistein ligazın veya alt birimlerinin inhibe edilmesi ile glutatyon sentezi bastırılır, böylece glutatyon seviyesinde önemli bir düşüş kaydedilir. Tiyoredoksin (TXN), tiyol (-SH)/disülfid (-S-S-) yerdeğişimi ile okside proteinleri tamir eden küçük peptidlerdir (15). Ayrıca agresif tümör büyümesi ile ilişkili pek çok insan tümöründe, TXN seviyesinin arttığı görülmüştür. TXN'in kanser hücrelerinde sitotoksik ilaçlara karşı direncin artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (20). Glutatyon sentezini inhibe eden bütionin sülfoksimin (BSO) maddesi verilerek oksidatif stres oluşturulan deneysel bir çalışmada; farelere veya hücrelere tek başına BSO verilmesinin, maligniteleri tedavi etmekte çok da yeterli olmadığı düşünüldükçe GSH inhibitörü BSO ve TXN inhibitörleri sülfasalazin (SSA) ve auranofin (AUR) kullanılmıştır. Bu kombinasyonun sinerjik bir etki göstereceği düşünülmüştür. BSO verildiğinde, GSH'ı tüketen tümör hücreleri artan oksidan strese maruz kalır. GSH'ı tükenen hücrelere TXN inhibitörleri verildiğinde de, hücre büyümesi ve tümör ilerlemesinin engellendiği görülür. Başka bir gruba BSO+SSO ile birlikte standart antioksidan troloks verilmesi ile ROS seviyesinin önemli ölçüde düştüğü kaydedilmiştir. Buradan, inhibitörler sonrası hücreye verilen oksidan zararın troloks ile telafi edilebildiği sonucuna varmak mümkündür (17). Schumacker ve ark. bu (17) çalışmayı 'GSH'ın inhibe edilmesi ile artan oksidan stres ve sonrasında tiyoredoksin dengesinin bozulması ile çok daha fazla oluşan oksidan stres, tümör hücrelerini savunmasız bırakmıştır. Ancak bu tümör savunmasızlığı terapötik açıdan değerlendirilmiştir' şeklinde yorumlamış ve çalışmaya farklı bir boyut kazandırmıştır (15).

Kolorektal kanser (CRC) en sık görülen ölümcül kanserlerden biridir. Tedavi esas olarak cerrahi rezeksiyon ile tümör dokusunun çıkartılmasına dayanır. Solid tümörleri tedavi etmek için kemoterapötik ilaçlar da tercih edilen yöntemlerden biri haline gelmiştir (21,22). Florlu bir pirimidin olan 5-florourasil (5-Fu), kolorektal kanserlerde sitotoksik ajan olarak yaygın şekilde

kullanılmaya devam etmektedir. 5-Fu, sitotoksik etkisini göstermesi için tümör hücrelerinde florodeoksiuridin monofosfata (FdUMP) dönüştürülür (23). FdUMP'ın, nükleotid biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim timidilat sentazı inhibe ederek hücreyi ölüme götüren hasara yol açtığı görülür (23,24). 5-Fu monoterapisinin yetersiz olduğu düşünülerek, 5-Fu ile birlikte verilmesi planlanan pek çok ilaç kombinasyonu araştırılmıştır. 5-Fu ile birlikte verilen metformin kombinasyonunun SW620 kolon kanseri hücre hattında proliferasyonu azalttığı ve apoptozisi arttırdığı Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışma ile bildirilmiştir (25). Sitotoksik ajan veya ajanların tümör hücrelerini tam olarak yok edememesi, yan etkilerin terapötik etkiyi engellemesi ve tedaviye yanıt oranlarının düşük olması bilim insanlarını yeni tedavi stratejilerini araştırmaya itmiştir.

Gipenositler (Gyp), Gynostemma pentaphyllum bitkisinden izole edilen triterpenoit saponinlerdir. Gyp'nin, glutamatın artışını takiben sitozolik Ca<sup>2+</sup>'un artışını baskılayarak, glutamat ile indüklenen apoptozu bloke ederek, hücre içi GSH seviyesini artırarak kortikal hücreleri çoklu antioksidatif etkilerle koruduğu (26) ve Aβ ile uyarılan öğrenme dejenerasyonunu azalttığı (27) gösterilmiştir. CRC'de sitotoksik ilaçların katkısını desteklemeye yönelik yapılan bir çalışmada, bu antioksidan bitkinin kanser tedavisinde kemosensitizör olarak yarar sağladığı gösterilmiştir. Antioksidan etki gösteren gipenositlerin 5-Fu ile kombine şekilde uygulanması durumunda, sinerjistik bir şekilde anti-tümör etkiyi arttırdığı kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak Gyp'nin, 5-Fu ile indüklenen hücre canlılığı inhibisyonunu güçlendirdiği ve apoptotik cevap oranlarını arttırdığı vurgusu yapılmıştır (16).

Kanser tedavisinde, kemoterapiye başta iyi netice alınmasına karşın, sonrasında kanserin nüks etmesi tümörde yanıtın, ilaç direncinin ortaya çıkmasıyla sınırlandırıldığını ve kontrol altında tutulduğunu düşündürmektedir. İlaç direnci, başarılı bir anti-kanser tedavinin gerçekleşmesinin önündeki en büyük engellerden biridir. Tedavinin başında ve tedavi sürecinde etkisi gözlemlenebilir (28). Tümör hücrelerinin sitotoksik ajanlara karşı geliştirdiği ortak direnç mekanizmaları mevcuttur. P-glikoprotein (Pgp), multidrug rezistan protein (MRP) ve akciğer rezistan protein (LRP) mekanizmaya ait proteinlerdendir (29). Klinik çalışmalar, LRP ekspresyonunun ilaç direncini ve akut miyeloid lösemi, over kanseri ve çeşitli kanser tiplerinde kötü prognozu işaret ettiğini göstermektedir (30-32). Rabdomiyosarkomlu olguların patolojik spesimenlerinin incelendiği bir araştırmada boyama yoğunluğu ve pozitif immün reaktivite gösteren kanser hücre oranları dikkate alınarak, bu direnç proteinlerinin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Kemoterapi öncesi durum ile kıyaslandığında, kemoterapötik tedavi ile Pgp ve MRP-1

ekspresyonunda önemli bir değişme gözlenmezken, LRP ekspresyonunda anlamlı bir artış kaydedilmiştir (33).

Curcumin, Güneydoğu Asya toplumlarının sıkça kullandığı, curcumin longa bitkisinden elde edilen güçlü bir antioksidandır. Hepatik hastalıklar, diyabet, kalp rahatsızlıkları, yara iyileşmesi, öksürük gibi pek çok hastalıkta koruyucu etkisi kanıtlanmıştır (34). Ancak mekanizmasının aydınlatılması ile kemoterapi sırasında kullanılan curcuminin terapötik etkisinin artırılabilceği düşünülmüştür. Kanserde çoklu ilaç direnç (MDR) kemosenstizörlerinin klinik önemini vurgulayan çalışmada Pgp, MRP-1 ve mitoksantran rezistan protein (MXR)'in temel özellikleri irdelenerek, MDR kemosenstizörü olarak curcuminin olası etki mekanizması incelenmiştir. Tetrahydrocurcuminin de ilaç direncini tersine çeviren güçlü bir metabolit olduğu vurgulanmıştır. Antiapoptotik mekanizmada rol oynayan protein kinaz B (Akt), nükleer faktör-kappa B (NF-kB) ve Bcl-2 gibi proteinlerin aşırı ekspresyonu tümör hücrelerinin sağkalımını arttırmaktadır. NF-kB aktivasyonu apoptozu bloke etmekte böylece NF-kB aktivasyonu kemoterapötik ajanların direncini indüklemektedir. Curcumin ile NF-kB transkripsiyon faktör aktivasyonunun baskılandığı Singh ve ark. tarafından ortaya konulmuştur (35). Sentetik modülatörlerin dozunun daha da artırılması ilaç direncinin artmasına neden olmakta ve kaçınılmaz yan etkiler üretmektedir. Dozunu arttırmak yerine, NF-kB sinyal yolağını inhibe ederek etki gösteren curcuminin diğer ajan veya ajanlarla kombine halde verilmesinin kanser tedavisine karşı gelişen ilaç direncinin kırılmasında rol oynadığı düşünülmektedir (36).

Kanser hastalarında en sık mutasyona uğrayan gen p53 genidir. DNA hasarına yanıt olarak p53 tümör supresör gen ürünü aktive olur. Tümör büyümesi, hücre döngüsünün durması ya da apoptoz (programlı hücre ölümü) ile sonlandırılır. p53, p21 aracılığı ile hücre döngüsünü bloke edebilir ya da pro-apoptotik bir protein olan PUMA aracılığıyla apoptozu ilerletebilir. DNA hasarına yanıt olarak, p300 ile muamele edilmeyen hücrelerde PUMA aktivasyonunda orantısız bir artış ve p21 aktivasyonunda orantısız bir düşüş gözlenmiştir. p300 ile PUMA ve p21 düzeyleri modüle edilerek p53 bağımlı apoptoz regüle edilmiştir (37). İn vivo meme karsinoma sıçan modeli ve in vitro meme epitel karsinoma hücre modeli olmak üzere iki deneysel sistemin kullanıldığı bir çalışma, antioksidan ön-tedavi yaklaşımının, kemoterapi etkinliğini önemli oranda arttırdığını göstermiştir. Farklı dozlarda antioksidan curcumin, kanser kemoterapisinde kullanılan en etkili sitotoksik antibiyotik doksorubisin (38) öncesi verilmiş ve tedaviye katkı süreci izlenmiştir. Doksorubisin, p65NFkB aktivasyonunun

olmadığı veya kısıtlandığı duyarlı hücrelerde etkisini gösterebilmiş ve p53-p300 etkileşimini tetiklemiştir. Dirençli hücrelerde ise anlamlı p65NFkB-p300 etkileşiminin varlığını göstermiştir. Dirençli hücrelerde doksorubisin öncesi curcumin muamelesi, NFkB'nın aktivasyonunu hafifletmiş ve duyarlılığı arttırmıştır. Curcumin, p65NFkB-p300 arasındaki 'cross-talk' denilen karşılıklı iletişim/işbirliğinin bozulması ve p53-p300 etkileşiminin olanaklı hale gelmesini sağlamıştır. Ayrıca bunun Bax, PUMA ve Noxa gibi hedef proteinleri aktive ederek intrinsik mitokondriyal yolağı tetiklediği ileri sürülmüştür (39).

Proteaz inhibitörlerinden doku faktör yolu inhibitörü-2 (TFPI-2), kanser oluşumunda rol oynayan bir tümör supresör genidir. Promotor metilasyonu içeren epigenetik değişimler yoluyla bu genin sessizleştirildiği gösterilmiştir (40). Bu gibi tümör supresör genlerin baskılanması, oksidatif mitokondriyal fonksiyon kaybı ve fonksiyon kaybı mutasyonu ile birlikte önemli onkojenler aşırı ekspresyonda olmakta ve bunun bir sonucu olarak tümör hücreleri normal hücrelere kıyasla çok daha fazla ROS üretmektedir (41,42). Bu yüzden tümör hücreleri redoks kapasitelerini gitgide kaybederek sınırı zorlar. Bu da streslere karşı tümör hücrelerini normal hücrelere kıyasla daha savunmasız hale getirir ve tümör hücrelerinin sağkalım şansını oldukça düşürür (43). Tümör hücrelerinde aşırı ROS birikiminin hücreyi hasara uğratarak apoptoza götürmek için yeterli olmadığı, apoptozun tetiklenmesi için hücrenin sıkı bir redoks düzenlemesine gitmesi gerektiği ifade edilmektedir. Bunun için ROS fazlalığını gidermeye yönelik değil sadece canlılıklarını sürdürmelerine yetecek kadar antioksidan sıçrama yapmalarının yeterli olduğu ifade edilir. Bu hipotez doğrultusunda tümör hücrelerinin antioksidan kapasitelerine göre uygulanması gereken bu stratejinin etkili olacağı düşünülür (44). Antioksidanların melanom hücrelerinin üzerindeki olası etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada; dört hastadan alınan ve özel bir yöntem kullanılarak türetilen melanom hücreleri metastaz yapabilme kapasitelerine göre sınıflandırılmış. Özel bir laboratuvarıda üretilen, olgunlaşmış T ve B hücreleri üretemeyen NSG farelerine doğrudan kanser hücresi enjeksiyonu (nakli) yapılarak deney modelleri oluşturulmuş. Deney sürecinden sonra izole edilen subkutan hücreler ve melanom hücreleri dört farklı teknik ile incelenmiş ve metabolomik verileri değerlendirilmiştir. Metastatik kanser hücrelerinin, subkutan tümörlerden daha düşük GSH/GSSG oranına sahip olması, metastatik tümör hücrelerinin yoğun oksidatif stresi bastırmak için GSH'ı tükettiklerini göstermiş. Ayrıca metastatik tümörlerde yüksek sitoplazmik ve mitokondriyal ROS seviyesi bunu doğrulamış. Tümör hücrelerinin hızlı önlemler alarak oksidatif stresi

dengeledikleri görülmüştür. Antioksidan NAC ( N-asetilsistein, 200 mg/kg/gün) farelere enjekte edildikten sonra ise metastatik melanom hücrelerinin çoğunun hayatta kaldığı ve metastatik hastalık şiddetinin arttığı görülmüştür. Bu durum, oksidatif stresin melanom hücre metastazını inhibe ettiğini düşündürmüştür (45). Dolayısıyla antioksidan kullanımı kanserin yayılmasını tetikleyen bir unsur da olabilir.

## SONUÇ

Kanserin çok genel bir terim olduğu unutulmamalıdır. Tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir süreç olduğu için kanserli hastaları birbirinden ayırır. Kanser; kökeni, yerleştiği organ ve hücre tipine göre farklılık göstermekle birlikte, kulaktan dolma genel bilgilerle değil, spesifik doğru bilgiler ışığında muamele edilirse tedavide başarı sağlanabilir. Diğer taraftan, antioksidanların kanser gelişimini önlemek bir yana kanseri tetiklediği düşünülürse, kontrolsüz ve gözetimsiz antioksidan kullanımından kaçınmak gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Todd R, Wong DT. Oncogenes. *Anticancer Res.* 1999;19(6A):4729-46.
2. Poirier LA. Stages in carcinogenesis: alteration by diet. *Am J Clin Nutr.*1987; 45(1 Suppl):185-91.
3. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic. Res.* 2010; 44 (5): 479-496.
4. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004;266:37-56.
5. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008; 4(2): 89-96.
6. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 44-84.
7. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology.* 2002;181-182: 219-222.
8. Cerutti PA. Pro-oxidant states and tumor promotion. *Science.* 1985; 227(4685):375-81.
9. Shamberger RJ. Increase of peroxidation in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1972; 48(5):1491-7.
10. Slaga TJ, Klein-Szanto AJP, Triplett LL, Yotti LP and Trosko JE. Skin tumor-promoting activity of benzoyl peroxide, a widely used free radical-generating compound. *Science.*1981;213(4511):1023-5.
11. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485.
12. Taylor GA, Shalita AR. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(4):261-5.
13. Decker LC, Deuel DM, Sedlock DM. Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against *Propionibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(3):326-30.
14. O'Connell JF, Klein-Szanto AJ, DiGiovanni DM, Fries JW, Slaga TJ. Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide. *Cancer Res.* 1986;46(6):2863-5.
15. Schumacker PT. Reactive Oxygen Species in Cancer: A Dance with the Devil. *2015;27 (2):156.*
16. Kong LL, Wang XB, Zhang K, Yuan WJ, Yang QW, Fan JP, et al. Gypenosides synergistically enhances the anti-tumor effect of 5-fluorouracil on colorectal cancer in vitro and in vivo: a role for

- oxidative stress-mediated DNA damage and p53 activation. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137888.
17. Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M and et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell*. 2015;27(2):211-22.
  18. Franklin CC, Backos DS, Mohar I, White CC, Forman HJ, Kavanagh TJ. Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1-2): 86–98.
  19. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochemical Pharmacology*. 2003;66(8):1499-503.
  20. Powis G, Montfort WR. Properties and biological activities of thioredoxin. *Pharmacol Toxicol*. 2001; 41, 261-295.
  21. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014; 383:1490–1502.
  22. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol*. 2005; 205:275–292.
  23. Miura K, Kinouchi M, Ishida K, Fujibuchi W, Naitoh T, Ogawa H, Ando T, Yazaki N, Watanabe K, Haneda S, Shibata C, Sasaki I. 5-fu metabolism in cancer and orally-administrable 5-fu drugs. *Cancers*. 2010;2(3):1717-30
  24. Nagasaki T, Tsuchiya T, Tagawa T, Honda S, Yamasaki N, Miyazaki T. et al, Analysis of 5-fluorouracil-related enzymes in pulmonary neuroendocrine carcinoma: differences in biological properties compared to epithelial carcinoma. *Clin Lung Cancer*. 2010;11:412–422.
  25. Zhang Y, Guan M, Zheng Z, Zhang Q, Gao F, et al. Effects of metformin on CD133+colorectal cancer cells in diabetic patients. *PLoS One*. 2013; 8(11):e81264.
  26. Shang L, Liu J, Zhu Q, et al. Gypenosides protect primary cultures of rat cortical cells against oxidative neurotoxicity. *Brain Research*. 2006. 1102 (1): 163–174.
  27. Yao BC, Yuan H, Huang X, Zhao JJ. Effects of gypenosides on cell cycle related protein expression and calcium homeostasis in hippocampal neurons of rat treated with beta-amyloid protein fragment 1-40. *Chinese Journal of Pathophysiology*. 2006; 22:1618-1622.
  28. Meschini S, Marra M, Calcabrini A, Monti E, Gariboldi M, Dolfini E, Arancia G. Role of the lung resistance-related protein (LRP) in the drug sensitivity of cultured tumor cells. *Toxicol In Vitro* 2002; 16:389-398.
  29. Özgüroğlu M. Akciğer kanserinde ilaç direnci. *Solunum*. 2003; 5: 180-183.
  30. Kickhoefer VA, Rajavel KS, Scheffer GL, Dalton WS, Scheper RJ, Rome L. Vaults are up-regulated in multidrug-resistant cancer cell lines. *J Biol Chem* 1998;273 (15):8971–4.
  31. List AF, Spier CS, Grogan TM, Johnson C, Roe DJ, Greer JP, et al. Overexpression of the major vault transporter protein lung-resistance protein predicts treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87:2464–9.
  32. Izquierdo MA, Van der Zee AG, Van der Valk P, Belien JA, Giaccone G, Vermorken JB, et al. Drug resistance-associated marker Lrp for prediction of response to chemotherapy and prognoses in advanced ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87 (16):1230–7.
  33. Klunder JW, Komdeur R, Van Der Graaf WT, De Bont EJ, Hoekstra HJ, Van Den Berg E, Molenaar WM. Expression of multidrug resistance-associated proteins in rhabdomyosarcomas before and after chemotherapy: the relationship between lung resistance-related protein (LRP) and differentiation. *Hum Pathol*. 2003 ;34(2):150-5.
  34. Qadir MI, Naqvi ST, Muhammad SA. Asian. Curcumin: a Polyphenol with Molecular Targets for Cancer Control. *Pac J Cancer Prev*. 2016;17(6):2735-9.
  35. Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J Biol Chem*. 1995;270(42):24995-5000.
  36. Limtrakul P. Curcumin as chemosensitizer. *Adv Exp Med Biol*. 2007;595:269-300.
  37. Iyer NG, Chin SF, Ozdag H, Daigo Y, Hu DE, Cariati M, Brindle K, Aparicio S, Caldas C. p300 regulates p53-dependent apoptosis after DNA damage in colorectal cancer cells by modulation of PUMA/p21 levels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(19):7386-91
  38. Mataix J, Ochoa JJ, Quiles JL. Olive oil and mitochondrial oxidative stress. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006;76(4):178-83.
  39. Sen GS, Mohanty S, Hossain DM, Bhattacharyya S, Banerjee S, Chakraborty J, Saha S, Ray P, Bhattacharjee P, Mandal D, Bhattacharya A, Chattopadhyay S, Das T, Sa G. Curcumin enhances the efficacy of chemotherapy by tailoring p65NFkB-p300 cross-talk in favor of p53-p300 in breast cancer. *J Biol Chem*. 2011;286(49):42232-47.
  40. Wang S, Xiao X, Zhou X, Huang T. TFPI-2 is a putative tumor suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2010;10:617.
  41. Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):331-41.
  42. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell*. 2009;136(5):823-37.
  43. Wondrak GT. Redox-directed cancer therapeutics: molecular mechanisms and opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(12):3013-69.
  44. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(12):931-47.
  45. Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, Hu Z, Huddleston SE, Zhao Z, Leitch AM, Johnson TM, DeBerardinis RJ, Morrison SJ. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. *Nature*. 2015;527(7577):186-91.