

DERİ KANSERİ HASTALARININ SERUM OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Serum Oxidative Stress Parameters of Skin Cancer Patients

İbrahim Halil YAVUZ¹, Göknur ÖZAYDIN YAVUZ¹, Serap GÜNEŞ BİLGİLİ¹, Halit DEMİR², Canan DEMİR³

ÖZET

Giriş ve amaç: Deri kanserleri en sık görülen kanserlerden biridir. Bu kanserler non melanom ve melanom olarak genellikle iki grup altında incelenir ve çoğu nonmelanomadır. Deri kanserlerinin insidansı ve mortalite oranları tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu çalışmada hücre içi antioksidanlar olan superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), redükte glutatyon (GSH), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi moleküller ile oksidatif stres belirteci olan malondialdehit (MDA) değerlerini deri kanseri hastalarında incelemek istedik.

Materyal ve metod: Prospektif çalışma modifiye edilen Dünya Helsinki Deklarasyonu'na göre uygulandı. Bu çalışma üniversite hastanesinin dermatoloji departmanında yapıldı. Çalışmaya 30 deri kanseri hastası ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya katılanların serumlarında hücre içi antioksidantlar ve malondialdehit seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma 33 erkek (%55), 27 kadın (%45) olmak üzere toplam 60 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin hasta ve kontrol grubuna göre yaş ve cinsiyet değişkenleri karşılaştırılmış aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). GPx, GR, GSH, SOD, MDA, CAT değerlerinin, hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma deri kanseri hastalarında antioksidan serum düzeylerinin azaldığını ve oksidatif stres belirteci olan MDA'nın yüksek olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: *Deri kanseri; Superoksit dismutaz; Katalaz*

ABSTRACT

Introduction and objectives: Skin cancers are one of the most common cancers. These cancers are usually examined under two groups as non-melanomas and melanomas, and most nonmelanomas are. The incidence and mortality rates of skin cancers are increasing all over the world. In this study, we want to investigated the intracellular antioxidants such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), reductase glutathione (GSH), glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPx) and malondialdehyde (MDA) values, which are oxidative stress markers, in skin cancer patients

Material and method: The prospective study was carried out according to the modified World Helsinki Declaration. This study was done in the dermatology department of the university hospital. Thirty skin cancer patients and 30 healthy volunteers were included in the study. Intracellular antioxidants and levels of malondialdehyde were evaluated of participants in the study

Results: The study consisted of 33 men (55%) and 27 women (45%). There was no significant difference between the age and gender variables of the study participants according to the patient and control group ($p>0.05$). The difference between GPx, GR, GSH, SOD, MDA, CAT values, patient and control group averages were statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: This study has shown that antioxidant serum levels are decreased in skin cancer patients and MDA, an oxidative stress marker, is high.

Keywords: *Skin cancer; Superoxide dismutase; Catalase*

Bu çalışma Yüzüncüyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Başkanlığı tarafından, 2015-TF-B321 numaralı proje ile desteklenmiştir.

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Van

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van

İbrahim Halil YAVUZ, Dr. Öğr. Üyesi
Göknur ÖZAYDIN YAVUZ, Dr. Öğr. Üy.
Serap GÜNEŞ BİLGİLİ, Prof. Dr.
Halit DEMİR, Prof. Dr.
Canan DEMİR, Öğr. Gör.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil YAVUZ
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Servisi, 65300 Van
Tel: 0(505) 475 33 61
e-mail:
ihalilyavuz@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.08.2018
Kabul tarihi/Accepted: 23.10.2018
DOI: 10.16919/bozoktip.452100

Bozok Tıp Derg 2018;8(4):127-133
Bozok Med J 2018;8(4):127-133

Giriş

Deri kanserleri en sık görülen kanserlerden biridir. Bu kanserler non melanom ve melanom olarak genellikle iki grup altında incelenir ve çoğu nonmelanomadır (1). Deri kanserlerinin insidansı ve mortalite oranları tüm dünyada giderek artmaktadır. Bunun en önemli sebeplerinden biri stratosferik ozon kaybından ötürü, yeryüzüne ulaşan ultraviyole radyasyon miktarının artmasıdır (2). Tanı koymak için son yıllarda dermatoskop çok önemli bir metod olmasına rağmen kesin tanı histopatolojik değerlendirme ile konulur (1).

Aerobik organizmalar enzimatik ve nonenzimatik kısımlarından oluşan antioksidan sistem ile oksijen toksitesinden korunurlar. Reaktif oksijen türlerinin artması ve antioksidan defans sisteminin azalması oksidatif stres olarak tanımlanır (3). Kanser gelişimi başlangıç, hızlanma, progression, olmak üzere üç önemli evresi olan kompleks bir durumdur. Reaktif oksijen türlerinin karsinogenezin bütün bu üç evrede de olduğu gösterilmiştir (4,5). Reaktif oksijen türleri özellikle DNA ve hızlı bölünen hücreleri etkileyerek mutasyonlara sebep olabilir (6). Bu mutasyonların sonucu olarak kanser gelişimi kolaylaşır. Antioksidan sistem hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler. Sonuçta karsinogenezi önleyebilir (5,7). Deri kanseri ile antioksidan defans sistemi arasındaki bağlantıyı gösteren çalışma azdır ve çelişkili sonuçlar vardır.

Bu çalışmada hücre içi antioksidanlar olan superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), redükte glutatyon (GSH), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi moleküller ile oksidatif stres belirteci olan malondialdehit (MDA) değerlerini deri kanseri hastalarında incelemek istedik.

MATERYAL-METOD

Bu prospektif çalışma modifiye edilen Dünya Helsinki Deklarasyonu'na göre uygulandı. Yüzüncüyıl Üniversite hastanesi etik kurulunun , 02-06-2015 tarihli ve 91 sayı numaralı onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Bu çalışma üniversite hastanesinin dermatoloji departmanında yapıldı. Çalışmaya 30 deri kanseri hastası ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların tanısı klinik, patolojik ve immunhistokimyasal olarak konuldu.

Kontrol grubu deri kanseri olmayan, başka hastalıklar veya kozmetik işlemler yaptırmak için başvuran veya rutin kontrol amacıyla gelen gönüllülerden seçildi. Çalışmada dışlanma kriterleri; antioksidan ve vitamin desteği almış olması, sistemik hastalığı, ilaç kullanımı, alkol tüketimi, enfeksiyon hastalığı varlığıdır.

Örneklerin alınması

Kan örnekleri sabah brakial venden boş tüplere alındı. Örnekler 10 dakika 5000 rpm'de santrifüj edildi. Alınan serumlar incelenene kadar -80 derecede saklandı.

Süperoksit dismutaz (SOD) tayini

Süperoksit dismutaz tayini için Williams ve arkadaşlarının metodu kullanıldı. Meydana gelen absorbans değişimi 505 nm'de ölçülerek enzim aktivitesi hesaplandı. Her bir standardın konsantrasyonuna karşı, yüzde inhibisyonu ile çizilen eğriden enzim aktivitesi U/ m1 olarak bulundu (8).

Katalaz (CAT) enzim aktivite ölçümü

CAT enzim aktivitesi substrat olarak hidrojen peroksit kullanılarak saptandı. Aebi ve arkadaşlarının yöntemi kullanıldı (9). CAT seviyesi ölçülmeden önce serum örnekleri, 7.4 pH'de, Tris ve HCl ile dilüe edildi. Sonra 2.5 mL alınan, bu substrat (50 mmol/L Tris ve HCl oluşan) karıştırıldı. Enzimin absorbans değişimi 240 nm'de spektrofotometre ile ölçüldü. Değerler U/m1 olarak hesaplandı.

Redükte glutatyon (GSH) tayini

İndirgenmiş glutatyon (GSH), eritrositte bulunan sülfidril gruplarının DTNB (5',5'-(2-ditiobis nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüldü. Ölçümler spektrofotometre' de 412 nm' de gerçekleştirildi (10).

Glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi tayini

GPx tayini için Randox marka ticari kit kullanıldı. Deneyin prensibi Paglia ve Valentine metoduna dayanmaktadır. NADPH' nin azalmasına bağlı olarak 340 nm' de meydana gelen absorbans değişimi ölçülerek enzim aktivitesi hesaplandı. Değerler U/L cinsinden hesaplanarak yapıldı (11).

Malondialdehit (MDA) düzeyi tayini

Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit, tiobarbitirik asit ile renkli forma girmesi sonucu ölçüldü (12). Bir tüp içine serumdan 200 µl alındı. Üzerine 800 µl fosfat tamponu ve 25 µl Bütil hidroksi toluen çözeltisi ve 500 µl % 30' luk trikloroasetik asit eklendi. Tüpler vortekste karıştırılarak 2 saat buzda tutuldu. Buradan 1 ml' si alınarak başka tüplere aktarıldı. Bunların üzerine 75 µl EDTA, 25 µl Tiobarbitirik asit eklendi. Tüpler vortekste karıştırıldı ve 15 dk sıcak suya maruz bırakıldı. Sonra oda ısısına getirilerek 532 nm'de spektrofotometrede absorpsanları okundu. değerler µmol/L olarak hesaplandı.

İstatistik Analiz Raporu

Verilerin analizinde SPSS versiyon 17.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri kullanılmıştır. Kategorik gözlerde karşılaştırmalar yapılırken Pearson Ki Kare Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma 33 erkek (%55), 27 kadın (%45) olmak üzere toplam 60 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin ortalama yaşı 57.7±16.1'dir. Çalışmaya katılan hastalarda tanılar incelendiğinde bazal hücreli kanser (BHK) olanların oranı %30 kaposi sarkom olanların oranı %6.7, melanom olanların oranı %16.7, merkel hücreli kanser olanların oranı %3.3, mikozis fungoides olanların oranı %26.7, skuamöz hücreli kanser (SHK) olanların oranı %16.7'dir. Hastalık yerleşimi incelendiğinde, ekstremitelerde olanların oranı %33.3, vücutta olanların oranı %16.7, yüzde olanların oranı %50.0'dır. Aile hikayesi varlığı olanların oranı %20.0, ortalama hastalık başlama yaşı 49.4±18.7, ortalama hastalık süresi 5.0±3.7'dir (Tablo 1).

Çalışmaya katılan kişilerin hasta ve kontrol grubuna göre yaş ve cinsiyet değişkenleri karşılaştırılmış aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özelliklerinin ve hastalık öyküsünün incelenmesi

	n	%	
Cinsiyet	Erkek	33	55
	Kadın	27	45
Yaş*	57.7±16.1	63	
Hastalık Türü	Bazal hücreli kanser	9	30
	Kaposi sarkom	2	6.7
	Melanom	5	16.7
	Merkel hücreli kanser	1	3.3
	Mikozis fungoides	8	26.7
	Skuamöz hücreli kanser	5	16.7
Yerleşimi	Yüz	15	50
	Ekstremitite	10	33.3
	Vücut	5	16.7
Aile hikâyesi	Yok	24	80
	Var	6	20
Başlama yaşı*	49.4±18.7	48.5	
Hastalık süresi*	5±3.7	4	

*Ölçümsel verilerde n yerine ortalama±SS, % değeri yerinede medyan değerleri sunulmaktadır.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubuna göre cinsiyet ve yaş değişkenlerinin karşılaştırılması

		Grup				p
		Hasta		Kontrol		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	17	56.7	16	53.3	0.795 ^a
	Kadın	13	43.3	14	46.7	
Yaş*		53.5	40-70	65	55-68	0.293 ^b

^aKikare testi, ^bMann whitney u testi, *Ölçümsel verilerde n yerine ortanca, % değeri yerine de persantil (25-75) değerleri sunulmaktadır.

GPx, GR, GSH, SOD, MDA, CAT için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemi bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 3. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Grup		n	Ortalama ± Std. Sapma	p
GPx	Hasta	30	0.0573 ± 0.0436	0.001
(U/m1)	Kontrol	30	0.5104 ± 0.1302	
GR	Hasta	30	0.0929 ± 0.0543	0.001
(U/m1)	Kontrol	30	0.5477 ± 0.1447	
GSH	Hasta	30	0.0150 ± 0.0069	0.001
(U/m1)	Kontrol	30	0.0606 ± 0.0204	
SOD	Hasta	30	3.4464 ± 1.5157	0.001
(U/m1)	Kontrol	30	8.3320 ± 0.6149	
MDA	Hasta	30	1.5262 ± 0.1822	0.001
(µmol/L)	Kontrol	30	0.7257 ± 0.1037	
CAT	Hasta	30	0.0788 ± 0.0116	0.001
(U/m1)	Kontrol	30	0.3693 ± 0.1270	

TARTIŞMA

Bu çalışma deri kanseri hastalarında hücre içi antioksidantların seviyesinin düşük olduğunu ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA seviyesinin yüksek olduğunu göstermiştir. Reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzim SOD'dır (13). Bazı çalışmalarda SOD'ın bazı formlarının kanser hücrelerinde aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. SOD'ın kanserin progresyonunu düzeltebileceği ve kanser tedavisi için yeni bir hedef ajan olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Ayrıca SOD'ın bazı hayvan modellerinde kanser önleyici etkisinin görülmesi gelecek için umut vaadeden bir molekül olarak görülmektedir (14). Darwish ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfomalı hastalarda SOD seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrası azalmış olduğu saptanmıştır (15). Sander ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada melanoma dokusunda SOD seviyesini yüksek saptamış, nonmelanoma deri kanserleri olan SHK ve BHK'da SOD seviyelerini düşük saptamıştır. Nonmelanoma deri kanserlerinde azalmış antioksidan sistemin karsinogenez ve mutasyonlara sebep olacağını buna karşın melanoma hücrelerinde metastazı artıracığını belirtmişlerdir (16). Mosad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SOD değerleri akut lenfositik lösemi, Hodgkin lenfoma (HL) hastalığında artmış olmasına rağmen Nonhodgkin lenfoma (NHL) hastalarında değişmemiştir. Fakat NHL hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde kontrole göre

artış saptanmıştır. Sonuçta tümör hücreleri tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri malign lenfomalarda antioksidan enzim sistem aktivasyonunu değiştirir (17). Çalışmamızda SOD değerleri kanserli hastalarda düşüktü. Darwish ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklemektedir. Bu ise deri tümörlerinde SOD değerlerinin etkilendiğini gösterebilir.

CAT enzimi reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerine karşı önemli kilit bir enzimdir. Özellikle tümörlerde önemli oranda değiştiği bildirilmiştir. Aslında ilk keşfedilen ve en iyi bilinen antioksidan enzim olmasına rağmen tam mekanizması açıklanamamıştır (18). Bazı otörler kanser hücrelerinde CAT ekspresyonunun arttığını ifade etmişlerdir, diğer çalışmalarda ise CAT aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Mosad ve arkadaşları CAT seviyelerinin NHL'lı hastalarda arttığını göstermişlerdir (17). Jayasree ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfomalı doğan fareler ile kontrol grubu arasında CAT enzim seviyelerinde belirgin bir azalma saptamışlardı ve bunun sonucunda reaktif oksijen seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (19). Sander ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SHK'da tümör dokusunda CAT enzim seviyesinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (16). Shen ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında CAT gen polimorfizminin kanser için önemli bir risk faktörü olacağını belirtmişlerdir. Sebep olarak oksidatif strese kanser hücrelerinin daha hassas olacağı öne sürülmüştür (20). Bizde çalışmamızda CAT serum seviyesinin düşük saptadık. Bu da diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

Glutasyon antioksidan defans sistemini sürdürmek ve reaktif oksijen türlerini temizlemek için gereklidir. Ayrıca DNA ve protein sentezi, enzim aktivitesi, gen ekspresyonunda rol oynar. Glutasyon sisteminin dengesizliği kanser ve onun progresyonunda önemli role sahiptir. Malign hücrelerde yükselmiş glutasyon seviyeleri, tümör büyümesi ve proliferatif yanıtla ilişkilidir. ilaveten tümör hücrelerinin oksidatif strese rezistansına sebep olmaktadır. Sonuçta bu özellik tümör hücrelerini kemoterapiye daha dirençli olmasını sağlamaktadır (21). Ghalaut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut lösemili hastalarda lenfosit glutasyon seviyelerinin kontrolden daha yüksek

olduğunu bildirmişler ve sebebinin oksidatif stresle ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (22). Navarov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümörlü hastalarda glutasyon seviyesi yüksekti (23). Younus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfomalı hastalarda GSH düzeyini düşük bulmuşlardır (14). Şu anki çalışmada deri kanserlerinde glutasyon seviyeleri Younus ve ark yaptığı çalışmaya benzer olarak düşüktü. Fakat Ghalaut ve arkadaşları ile Navarov ve arkadaşlarını çalışması ile çalışmaktadır.

GPx'in temel biyolojik rolü oksidatif stresten organizmayı korumaktır. Birkaç tümörde seviyesinin değiştiği rapor edilmiştir. Ayrıca tümör gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (24). Jayashree ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfomalı doğan farelerde normal farelerle karşılaştırıldığı zaman GPx düşük olarak saptanmıştır (19). Lu ve ark yaptığı çalışmada deri kanserli farelerde GPx seviyesinin arttığını göstermişlerdir (25). Walshe ve ark yaptığı çalışmada GPx eksikliğini ve UV varlığının deri skuamöz karsinom yaptığını göstermişlerdir (26). Çalışmamızda da GPx düşük saptanmıştır. Bu ise GPx'in deri kanserini önlemede önemli rolü olabilir.

GR, glutasyonun rejenerasyonunda görevli olan homodimerik enzimdir. Aynı zamanda selenyum metabolizmasının da önemlidir (27). Navarro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümörlü doğan fareler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GR enziminde fark saptanmamıştır (23). Tisdale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GR seviyeleri solid tümörlü hastalarda yüksek saptanmıştır (28). Çalışmamızda deri kanserli hastalarda GR seviyesi literatür ile uyumlu şekilde düşük saptandı.

Lipid peroksidazın son ürünü olan MDA oksidatif stresin en önemli göstergelerinden biridir. MDA kokarsinojen olarak hareket edebilir. Yapılan çalışmalarda bazı kanserlerde seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (29). Morabito ve ark yaptığı çalışmada HL hastalarında serum MDA seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ve sonuçta lipid peroksidasyon ürünlerinin HL'de bir faktör olacağını belirtmişlerdir (30). Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HL hastalarda MDA seviyeleri tedaviden sonra önemli derecede azaldığı görülmüştür (31). Güven ve ark yaptığı çalışmada HL'de

MDA seviyeleri yüksek saptanmıştır (32). Sander ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada melanom ve SHK'li vakalarda MDA seviyelerinin attığı gösterilmiştir (16). Bu çalışma da Sander ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklemektedir. Bu ise deri kanserlerinde MDA'nın önemli bir parametre olduğunu gösterebilir.

Czajkowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deri kanseri olan melanom hastalarının, cerrahi önce ve sonrası, CAT ve GPx değerleri incelenmiş ve sonuçta GPx artmış olmasına rağmen bunların melanomanın prognozunda ve gelişiminde önemli olmadığını belirtmişlerdir (33). Çalışmamız bu çalışmadan farklı biçimde, bu değerlerin deri kanseri hastalarında önemli olduğunu göstermektedir.

Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deri kanserleri olan melanom, SHK ve BHK ile SOD gene mutasyonu ilişki saptamamışlardır (34). Çalışmamızda gen incelenmemesine rağmen, SOD değerlerinde değişiklik saptanmıştır

Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SOD ve GPx aşırı eksprese eden farelerde, deri kanseri insidansında artma olduğunu belirtmişlerdir (35). Çalışmamızda değerler serumda incelendi. Doku düzeyinde değerlendirilmedi. Doku düzeyinde farklı sonuçlar elde edebildik.

Pence ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epidermal karsinogenez maruziyeti sonrası fare derisinde GPx, SOD ve CAT değerlerinde bazı değişimler olmasına rağmen, deri karsinogenezinde antioksidanların etkilerinin tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir (36). Çalışmamız Pence ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, hücre içi antioksidanların deri kanserinde önemli olabileceği sonucunu göstermektedir.

lizawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deri kanserinin en önemli sebebi olan ultraviyole radyasyonda meydana gelen serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde ve bazı enzimlerin aktivitesinde SOD, CAT ve Gpx etkili olduğunu belirtmişlerdir (37). Çalışmamız lizawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklemektedir

Antioksidan tedavi ile tümör hastalarında tedavide başarılı sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lenfomalı hastalarda antioksidan tedavi ile SOD ve CAT seviyelerinin arttığı ve bunun da tedavide etkili olabileceğini göstermiştir. Fakat literatür incelendiğinde oksidatif stresin kanserlerde olumlu sonuçlarının olduğunu gösteren çalışmalar da vardır

(4). Seifirad ve ark.'nın yaptığı çalışmada oksidatif stres ve inflamasyonun farzedildiği kadar zararlı olmadığını; bu sistemlerin insan vücudunun malignitelere karşı doğal savunma sistemi olduğunu; antioksidan tedavinin sağlık için faydadan çok zararlı olabileceğini; hatta aşırı antioksidan tedavinin immün sistemi bozup malignensi gelişimini tetikleyebileceğini belirtmişlerdir (38).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi çalışılan materyaller serumlarda incelenmiş olup tümörlü doku değerlendirilmemiştir. İkincisi tek merkezli ve nispeten hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuçta bu çalışma deri kanseri hastalarında antioksidan serum düzeylerinin azaldığını ve oksidatif stres belirteci olan MDA'nın yüksek olduğunu göstermiştir. Bu konunun daha iyi anlaşılması için çok merkezli ve hasta sayısının yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. Prim Care. 2015;42(4):645-59.
2. Marks R. An overview of skin cancers. Incidence and causation. Cancer. 1995;15;75(2 Suppl):607-12.
3. Basel H, Kavak S, Demir H, Meral I, Ekim H, Bektas H. Effect of levosimendan injection on oxidative stress of rat myocardium. Toxicol Ind Health. 2013;29(5):435-40.
4. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol. 2004;43(5):326-35.
5. Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. Mutat Res. 2011;711(1-2):193-201.
6. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. J Carcinog. 2006;5:14.
7. Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? C R Biol. 2004;327(7):649-62.
8. Williams, J.A., Wiener, G., Anderson, P.H., McMurray, C.H.,.. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood in various breed crosses of sheep. Research Veterinary Science. 1983; 34: 253-256
9. Aebi H. Catalase In: Packer L, editor. Methods in enzymology. Orlando: Academic Press; 1984. p. 105. 121-6.
10. Beutler, E., Duron, O., Kelly, B.M.,. Improved method for the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med 1963;61: 882-90.
11. Paglia D.E., Valentine W.N.,. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J

- Lab Clin Med 1967;70 (19) : 158-169.
12. Gutteridge, J.M.,. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995;41(12): 1819-1828.
13. Oberley L.W. Representative of Polypeptide Structure of Bovine CuZnSOD. Superoxide Dismutase, 1982;1:28
14. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. International Journal of Health Sciences. 2018;12(3):88-93.
15. Darwish, Hossam & Toson, Elshahat & Hatem, A & T El Zanaty, Ghada & A Abdel, Camelia. oxidative stress-Antioxidant status in Egyptian Lymphoma patients.. Nature and Science of Sleep. 2012;10:31-37
16. Sander çalışma Sander CS, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2003 ;148(5):913-22.
17. Abou-Seif MA, Rabia A, Nasr M. Antioxidant status, erythrocyte membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in malignant lymphoma patients. Clin Chem Lab Med. 2000;38(8):737-42.
18. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. Biol Chem. 2017;398(10):1095-1108.
19. Jayashree G, Kurup Muraleedhara G, Sudarshil S, Jacob VB. Antioxidant activity of Centella asiatica on lymphoma-bearing mice. Fitoterapia. 2003 ;74(5):431-4.
20. Shen Y, Li D, Tian P, Shen K, Zhu J, Feng M, et al. The catalase C-262T gene polymorphism and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015 ;94:e679.
21. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;128:43-57.
22. Singh Ghalaut V, Kharb S, Ghalaut PS, Rawal A. Lymphocyte glutathione levels in acute leukemia. Clin Chim Acta. 1999;285 (1-2):85-9.
23. Navarro J, Obrador E, Carretero J, Petschen I, Aviñó J, Perez P, et al. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and in cancer cells associate with tumour growth in vivo. Free Radic Biol Med. 1999;26(3-4):410-8.
24. Jiao Y, Wang Y, Guo S, Wang G. Glutathione peroxidases as oncotargets Oncotarget 2017;8(45):80093-80102.
25. Lu YP, Lou YR, Yen P, Newmark HL, Mirochnitchenko OI, Inouye M, et al. Enhanced skin carcinogenesis in transgenic mice with high expression of glutathione peroxidase or both glutathione peroxidase and superoxide dismutase. Cancer Res. 1997;57(8):1468-74.
26. Walshe J, Serewko-Auret MM, Teakle N, Cameron S, Minto K, Smith L, et al. Inactivation of glutathione peroxidase activity contributes to UV-induced squamous cell carcinoma formation. Cancer Res. 2007;67(10):4751-8.
27. Björkhem-Bergman L, Jönsson K, Eriksson LC, Olsson JM, Lehmann S, Paul C, Björnstedt M. Drug-resistant human lung cancer cells are more sensitive to selenium cytotoxicity. Effects on thioredoxin reductase and glutathione reductase. Biochem Pharmacol. 2002;63(10):1875-84.
28. Tisdale MJ, Mahmoud MB. Activities of free radical metabolizing enzymes in tumours. Br J Cancer 1983 Jun;47(6):809-12.
29. Pirincci N, Kaba M, Gecit I, Gunes M, Yuksel MB, Tanik S, et al.

Serum prolidase activity, oxidative stress, and antioxidant enzyme levels in patients with renal cell carcinoma. *Toxicol Ind Health*. 2016;32:193e9

30. Morabito F, Cristani M, Saija A, Stelitano C, Callea V, Tomaino A, et al. Lipid peroxidation and protein oxidation in patients affected by Hodgkin's lymphoma. *Mediators Inflamm*. 2004;13(5-6):381-3.

31. Kaya E, Keskin L, Aydogdu I, Kuku I, Bayraktar N, Erkut MA. Oxidant/antioxidant parameters and their relationship with chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *J Int Med Res*. 2005;33(6):687-92.

32. Güven M, Oztürk B, Sayal A, Ozet A. Lipid peroxidation and antioxidant system in the blood of patients with Hodgkin's disease. *Clin Biochem*. 2000;33(3):209-12.

33. Czajkowski R, Czajkowska A, Drewna T, Olszewska D, Zegarski W, Piech J, et al. Activity of antioxidant enzymes in melanoma patients. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1454-6.

34. Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of skin cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2007;18(1):79-89.

35. Lu, Yao-Ping, et al. "Enhanced skin carcinogenesis in transgenic mice with high expression of glutathione peroxidase or both glutathione peroxidase and superoxide dismutase." *Cancer Research* 1997;57(8): 1468-1474.

36. Pence, Barbara C., and Mark F. Naylor. "Effects of single-dose ultraviolet radiation on skin superoxide dismutase, catalase, and xanthine oxidase in hairless mice." *Journal of investigative dermatology* 1990; 95(2): 213-216.

37. Iizawa, O., et al. "Long-term follow-up study of changes in lipid peroxide levels and the activity of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in mouse skin after acute and chronic UV irradiation." *Archives of dermatological research* 1994; 286(1): 47-52.

38. Seifirad S, Ghaffari A, Amoli MM. The antioxidants dilemma: are they potentially immunosuppressants and carcinogens? *Front Physiol*. 2014;15:245.