

# Kemoterapi, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Received : 15.04.2011

Revised : 08.08.2011

Accepted : 24.08.2011

**Suna Sabuncuoğlu\*<sup>0</sup>, Hilal Özgünes\*\***

## *Giriş*

Serbest radikaller, atomik orbitali üzerinde eşlenmemiş elektron (e<sup>-</sup>) taşıyan moleküller olarak tanımlanırlar<sup>1-12</sup>. Serbest radikal oluşumunun artması, oksidatif stresi tetiklemektedir. Temel olarak oksidatif stres, biyolojik sistemde prooksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin, prooksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanırlar<sup>13-19</sup>. Hücreler hafif oksidatif stresi tek başlarına tolere edebilseler de genellikle antioksidan enzim sistemlerini aktive ederler. Ancak, hücre içi savunma sistemlerinin yeterli olamadığı durumlarda, oksidatif stresin tanımında belirtildiği üzere, reaktif oksijen bileşikleri (ROB) ile antioksidanlar arasındaki denge bozulur, dolayısıyla oksidan hasara duyarlı DNA, protein, karbonhidratlar ve lipitler gibi hücre sel makromoleküller zarar görür<sup>4,6,15,20-22</sup>.

Sitostatik ilaçlar, antitümör etkilerini kanser hücrelerinin spesifik hücre yapılarını veya metabolik yollarını bozarak göstermektedirler. Sitotoksik ilaçlar, genel olarak, alkilleyici ajanlar (ör. Siklofosfamid, ifosfamid ve sisp latin), antimetabolitler (ör. 5-florourosil ve metotreksat), tubulin aktif ajanlar (ör. vinkristin ve paklitaksel) ve antibiyotikler (ör. Doksorubisin ve bleomisin) şeklinde sınıflandırılmaktadırlar<sup>23-25</sup>.

Yapılan çalışmalarla, çeşitli kategorideki sitostatik ajanların hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak serbest radikal üretimine neden oldukları

---

\* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, Ankara

<sup>0</sup> Corresponding author: E-mail: suna@hacettepe.edu.tr, sunaatasayar@hotmail.com

gösterilmiştir<sup>23,24,26-32</sup>. Sitostatik ilaçlarla tedavi edilen hematolojik ve/veya solid malignansili hastaların, polimorfonükleer lökositlerince *in vitro* olarak  $H_2O_2$  ve  $O_2^{\bullet}$  üretiminin, tedavi öncesine göre belirgin derecede arttığı görülmüştür<sup>23,32</sup>. Birçok araştırmacı tarafından, kanser hastalarında kemoterapiye bağlı olarak lipit peroksidasyonu (LPO) ürünlerinin miktarının yükseldiği, tedavi sonrasında da plazma E vitamini düzeyinin azaldığı bildirilmiştir<sup>23</sup>.

Radyoterapi ve bazı kemoterapötikler serbest radikal üreterek hücrel ölümüne neden olmakta, antioksidanlar ise serbest radikalleri ve serbest radikal aracılıklı oksidatif reaksiyonları nötralize etmektedir (Tablo I)<sup>26, 33</sup>.

Kemoterapi alan hastalarda, plazma lipit hidroperoksitleri ve tiyo-barbitürik asit (TBA)-reaktif bileşiklerin artması, kemoterapinin oksidatif strese yol açtığına işaret etmektedir<sup>31,34-37</sup>. Kemoterapi aracılıklı oluşan ROB'lerinin; DNA, RNA, protein ve lipid gibi makromoleküllerde hücre ölümüne kadar giden hasara neden olabildiği belirtilmektedir<sup>24,30</sup>.

Oksidatif stresin oluşumunda muhtemel bir neden de demir iyonudur<sup>23,38</sup>. Demir, plazmada serbest radikal reaksiyonları için katalitik etkiye sahiptir<sup>23,38,39</sup>. Doksorubisinin demir iyonu ile oluşturduğu kompleksin, potansiyel prooksidan etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu kompleks, glutasyon veya NADPH bağımlı enzimleri azaltabildiği gibi, serbest radikal oluşum reaksiyonlarının bir basamağını başlatabilmektedir<sup>23</sup>.

Doksorubisin ile indüklenen oksidatif stresin, bu ilaca bağlı kalp ve beyin toksisitesinin altında yatan asıl neden olduğu ileri sürülmektedir. Doksorubisin varlığında artan ROB, kalpte metabolik yollarla etkileşmekte, demir metabolizmasını bozmakta ve redoks siklusunu etkilemektedir. Doksorubisinin beyinde de oksidatif stresi artırdığı, LPO oluşumuna ve protein oksidasyonuna neden olduğu ve tümör nekroze edici faktör (TNF- $\alpha$ ) düzeyini artırdığı bildirilmiştir<sup>28</sup>.

Vinkristin, doksorubisin ve siklofosfamid ile tedavi edilen 12 küçük hücreli akciğer kanserli hastada yapılan bir çalışmada, doksorubisinin ilk infüzyonundan 8 saat sonra, plazmanın total radikal süpürücü antioksidan düzeyinin belirgin derecede düştüğü belirtilmiştir. Bu düşüş C vitamini ve ürik asit konsantrasyonlarının azalmasına bağlanmış ve bu sitostatiklerin uygulamasını takiben serbest radikallerin üretildiğine işaret ettiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, radyoterapi ve yüksek dozda kemoterapi alan hastalarda, plazma antioksidan kapasitesi ve plazma yağda çözünen antioksidan düzeyi birkaç gün içinde azalmıştır<sup>23</sup>.

TABLO I  
Serbest radikal üreten ve nötralize eden ajanlar (26).

<b>Serbest radikal üretenler</b>	<b>Antioksidanlar (serbest radikal nötralize edici)</b>
Alkil sülfonat (Busulfan)	
Etilenimin türevler (Tiyotepa)	Amifostin
Metal tuzları (Sisplatin)	Karotenoidler
Nitrojen mustard (klorambusil)	Koenzim Q
Nitrozüre (Karmustin)	Dekstrazakson
Triazin (Dekarbazin)	Glutasyon-selenyum kompleksi
<b>Doğal Ürünler</b>	N-asetil sistein
Antibiyotikler (bleomisin, daktinomisin)	Selenyum
Podofillum türevleri	C vitamini
<b>Diğerleri</b>	E vitamini
Prokarbazin	
Radyasyon (bütün formları)	

Metotraksat, oldukça güçlü bir antineoplastik ilaç olup, akut lenfoblastik lösemi (ALL) gibi hastalıklarda sık olarak kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda, nörokognitif bozukluk gibi yan etkilere neden olmaktadır. Söz konusu yan etkilerde, metotraksat uygulamasıyla indüklenen oksidatif stresin de rolü olduğu bildirilmektedir<sup>40</sup>.

Kemoterapinin serbest radikal oluşumuna yol açtığı gösterilmesine rağmen, kemoterapiye bağlı hücre sitotoksitesi, genellikle reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumuna bağlanmamaktadır. Örneğin, kemoterapötiklerle birlikte radikal süpürücülerin de uygulandığı *in vitro* deneyler ve hayvan deneylerinde, serbest radikal süpürücülerin, sisplatin, doksorubisin gibi sitostatik ilaçların antitümör etkisini azaltmadığı, ayrıca deney hayvanlarında hayatta kalma süresinin sadece kemoterapi uygulananlara göre arttığı gösterilmiştir<sup>23,41</sup>. Ayrıca, ROB'nin sitostatiklerce indüklenen yan etkilerde önemli rolü olduğu çok sayıda veri ile

gösterilmiştir. Örneğin, antrasiklin grubu ilaçların, bir elektron redüksiyonu, semikinon radikali oluşumuna yol açmaktadır ve redükte demir iyonu varlığında oluşan OH•'in antrasiklinlerin kardiyotoksitesinden sorumlu olduğu bildirilmiştir<sup>23</sup>.

## Kemoterapötiklere Bağlı Genel Yan Etkiler

### Kardiyotoksisite

Kardiyotoksisite, genel olarak antrasiklin grubu kemoterapötiklerle (doksorubisin, daunorubisin gibi) ilişkilendirilmektedir. Kardiyak değişiklikler akut veya kronik olabilmekte, hayatı tehdit eden aritmi, iskemi, kalp yetmezliği gibi etkiler şeklinde ortaya çıkabilmektedir<sup>42</sup>.

### Kutanöz Toksisite

Kemoterapi, deri de değişikliklere neden olabilmektedir. Bunlar yaygın veya lokalize olabilmektedir. Oluşan toksisitenin şiddeti ve süresi, sitotoksik ajanın cinsine bağlı olarak değişmektedir. Kutanöz reaksiyonlar, nekroza kadar gidebilmekte ve sonuçta hastanın fiziksel ve mental sağlığını etkileyebilmektedir. Yüksek doz kemoterapi uygulaması kutanöz enfeksiyonlar, kutanöz malignansi, metastatik yayılma, graft-host reaksiyonu gibi durumlara neden olabilmektedir. Genel olarak görülen kutanöz reaksiyonlar, alopesi, kulakta eritem, hiperpigmentasyon, tırnak değişiklikleri, fotosensitivite şeklinde sayılabilir. Bu tür değişikliklere neden olan kemoterapötiklere, 5-florourasil, metotreksat, etoposid, busulfan, siklofosfamid gibi ilaçlar örnek verilebilir<sup>42</sup>.

### Gastrointestinal Toksisite

Gastrointestinal kanal epiteli hücreleri, mitotik olarak aktif olup, sitotoksik атаға karşı savunmasızdır. Kemoterapiye bağlı olarak bulantı, kusma, anoreksi, mukozit, konstipasyon veya diyare gibi etkiler ortaya çıkabilmektedir. Genel olarak, kemoterapötiklerin büyük çoğunluğu bu etkilere yol açmaktadır<sup>42</sup>.

### Hematolojik Toksisite

Başlıca hematolojik toksik etkiler, mielosupresyon, anemi, nötropeni, trombositopenidir. Miyelosupresyon, kemoterapide doz sınırlayıcı olan yaygın yan etkidir. Anemi yavaş ortaya çıkan bir yan etki olup, kemoterapi için doz sınırlayıcı değildir. Nötrofil ve trombosit sayıları da kemoterapi etkisiyle azalmaktadır<sup>42</sup>.

### Hepatotoksisite

Karmustin, sitozin arabinozid, L-asparajinaz, metotreksat, streptozosin gibi kemoterapötikler, hepatotoksik ajanlar arasında sayılabilir. Başlıca karaciğer hasarları; venookluzif hastalık, kronik fibroz, karaciğer yağlanması, kolestaz ve hepatoselüler fonksiyon bozukluğudur. Klinik belirtiler, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, ağrı, hepatomegali gibi değişikliklerle ortaya çıkar<sup>42</sup>.

### Nefrotoksisite

İfosfamid, siklofosfamid, sisplatin, metotreksat ve nitrozüreler gibi pekçok kemoterapötik ilaç nefrotoksiktir. Renal değişiklikler; hemorajik sistit, oligüri, dizüri, kreatininde artış, hiperürisemi şeklinde ortaya çıkabilir<sup>42</sup>.

### Nörotoksisite

Nörolojik sistem, kemoterapinin yan etkilerinin sıkça izlendiği sistemlerden biridir. Kan-beyin engelini aşabilen kemoterapötikler, merkezi sinir sisteminde mental, motor, serebellar ve duyuşal değişiklikler yapabilirken, kan-beyin bariyerini geçemeyenler periferik sinir sisteminde toksisiteye neden olabilir. Sisplatin, vinka alkaloidleri gibi pekçok kemoterapötik ajan nörotoksiktir<sup>42</sup>.

### Pulmoner Toksisite

Bleomisin ve busulfan, pulmoner toksisiteye sahip kemoterapötik ajanlar olarak sayılabilir. Kemoterapiye bağlı dispne, kemoterapi ile indüklenen en belirgin toksisite göstergesi olup; ateş, yorgunluk, kuru öksürük, takipne gibi belirtiler de eşlik edebilir. Paklitaksel ve dosetaksel gibi ilaçlarda göğüs ağrısına rastlanmaktadır<sup>42</sup>.

## Kemoterapiye Bağlı Yan Etkilerde Oksidatif Stresin Önemi

### Kemoterapi ile indüklenen oral mukozit

Kemoterapi ile indüklenen oral mukozit, özellikle yüksek doz kemoterapi alan veya kemoterapiye örofasial radyoterapinin eşlik ettiği hastalarda, en sık görülen yan etkilerden biridir<sup>23,27</sup>. Oral mukozanın erozyon ve ülserasyonu, kemoterapinin kesilmesinden 2-3 hafta sonra

ortaya çıkabilmekte, lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olan mikrobiyal etkenlerin girişine zemin hazırlamaktadır. Bu durumun, sitostatik ilaçların mukozal hücrelerinde nonspesifik büyümeyi inhibe etmesinin sonucu olduğu düşünülmekte ve pek çok makalede, serbest radikallerin kemoterapi ile indüklenen oral mukozit oluşumuna neden olabileceği belirtilmektedir<sup>23</sup>.

Kemoterapi ile indüklenen cilt ülserasyonu ve yaraların iyileşmesi

Sitostatik ilaçların IV uygulaması sırasında enjeksiyonların yaklaşık % 0,1-6'sında ilacın damar dışına sızması, cilt ülserasyonu ve ameliyat girişimi gerektiren kronik doku nekrozu ile sonuçlanmaktadır<sup>23</sup>.

DeneySEL çalışmalarla, antioksidan uygulamasının kemoterapi ile ortaya çıkan cilt ülserlerini önlemede etkili olabilecekleri gösterilmiştir<sup>23</sup>.

Kemoterapi ile indüklenen kromozom hasarı ve kanser

Sitostatik ilaçlarla, özellikle alkilleyici ajanlarla, tedaviden sonra çoğunlukla lösemi olmak üzere malignite insidansının arttığı bilinmektedir. Oluşan serbest radikaller ve lipid peroksidasyon ürünlerinin, bu ikincil malignitelerin gelişmesinde önemli rolleri olabileceği ileri sürülmektedir. Çeşitli sitostatik ilaç kombinasyonları ile tedavi edilen hastaların lenfositlerinde, tedavinin kesilmesinden 490 gün sonra, mutasyon sıklığının arttığı gösterilmiştir. Testiküler kanserli hastalarda, sisplatin içeren kemoterapötiklerle tedavinin kesilmesinden 9 yıl sonra, kromozomal hasarlarda artış gösterilmiştir<sup>23</sup>.

Birçok çalışmada, antioksidanların sitostatik ilaçların yol açtığı mutajenik etkiye karşı koruyucu oldukları *in vivo* ve *in vitro* olarak saptanmıştır. Bu antioksidanlar arasında C ve E vitamini,  $\beta$ -karoten, N-asetilsistein, süperoksit dismutaz ve deferroksamin sayılabilir<sup>23,43</sup>.

## KEMOTERAPİ VE ANTIOKSIDANLAR

Kemoterapi uygulanan hastalarda, kemoterapinin oksidatif stres artışına ve ayrıca, antioksidanlarda kayıba yol açabildiği bildirilmiştir<sup>24</sup>.<sup>25,32,34,35,44-52</sup>. Bazı araştırmalarda, kemoterapinin antioksidanlar üzerine etkisi, serum mikronutrientleri veya total antioksidan kapasite tayin edilerek değerlendirilmiştir<sup>35,37,45-47,52-54</sup>. Bazı çalışmalarda ise, kemoterapi

ile birlikte tek başına veya kombine uygulanan antioksidanların etkileri incelenmiştir<sup>25,26,34,44,53,55-57</sup>.

Kemoterapi, lipid peroksidasyon ürünlerini artırmakta, kanda serbest radikal tutucu kapasiteyi azaltmakta ve A, E, C vitaminleri gibi plazma antioksidan düzeylerinde azalma görülmektedir. Kanser hastalarının antioksidan düzeylerinin, kemoterapi cevabı açısından önemli olduğu bildirilmiştir<sup>26,48-50,58</sup>.

Kemoterapi ile birlikte antioksidan takviyesi yapılması konusunda, en çok tartışma, sitotoksik etkilerini serbest radikaller oluşturarak gösteren ajanlar (alkilleyici ajanlar, radyasyon gibi) konusundadır. Teorik olarak, antioksidanların serbest radikalleri süpürerek bu ajanların etkisini azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak, daha önce de ifade edildiği gibi, antioksidanların, kemoterapinin etkinliğini azaltmadığını bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır<sup>25,26,44,53,59,60</sup>. Bazı çalışmalarda, antioksidanların, *in vivo* ve *in vitro* olarak kemoterapinin antitümör etkilerini artırdıkları gösterilmiştir<sup>25,48,60</sup>. Yapılan bir çalışmada, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı oksidatif strese karşı; E, A ve C vitaminleri kullanılmış, *in vivo* ve *in vitro* olarak vitaminlerin terapötik etkiyi artırdığı, normal hücreleri de apoptozdan koruduğu tespit edilmiştir<sup>61</sup>.

*In vitro* araştırmalarla ve hayvan çalışmaları ile, serbest radikal süpürücülerin, doksorubisin ve sisplatin gibi sitostatik ajanlarla birlikte uygulanmasının, antitümör etkiyi azaltmadığı, ayrıca, hayvan çalışmalarında, tek başına kemoterapi uygulananlara göre birlikte antioksidan uygulananlarda hayatta kalma oranının daha yüksek olduğu pekçok kez gösterilmiştir<sup>23,26</sup>. Klinik çalışmalarda da antioksidanlar, kemoterapinin antitümoral etkisini azaltmamıştır<sup>23,48-50</sup>. Dahası, sıçan nöroblastoma modelinde, oral olarak E vitamini uygulanması, sisplatinin *in vivo* antitümör aktivitesini artırmıştır. Melanoma, nöroblastoma veya büyük hücreli akciğer kanseri hücre dizileri ile yapılan *in vitro* çalışmalarda antioksidanların, 5-florourasil, sisplatin, doksorubisin ve dakarbazin gibi antitümör ilaçların etkisini artırdığı gösterilmiştir. Ancak bazı durumlarda antioksidanların uygulanması, doksorubisin, bleomisin gibi bazı sitostatik ajanların antitümör etkisini azaltabilmektedir<sup>23</sup>.

Antioksidanların, kemoterapi ile ilgili bazı toksik etkileri azaltabileceği ileri sürülmüştür. Birçok yayında antioksidanların kemoterapiye bağlı toksisite şiddetini ve sıklığını azalttığı bildirilmektedir<sup>25,44,56,57,61,62</sup>.

Antioksidanların kemoterapiye bağlı toksisiteyi azaltarak, daha yüksek ve etkin dozların kullanılmasının sağlanabileceği ileri sürülmüştür<sup>25,57</sup>.

Amifostin ve deksrazoksan önemli antioksidan özelliğe sahip, sisteamin analogu moleküllerdir. 29 farklı çalışmada amifostinin, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı yan etkileri azalttığı, tedavi cevabını artırdığı ve kemoterapi/radyoterapinin antitümör etkileri ile etkileşmediği gösterilmiştir<sup>26</sup>. Doksorubisinin kardiyotoksitesine karşı E vitamini, selenyum ve tiyol gruplarının koruyucu etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur<sup>23</sup>. *N*-asetil sisteinin, adriamisinin kardiyak toksisitesine karşı etkisinin incelendiği beş farklı çalışmada, tümör öldürücü etkisini etkilemeksizin kardiyotoksitesini azalttığı bildirilmiştir<sup>26</sup>.

Kanser kemoterapisinde sıklıkla kullanılan antioksidanlar, E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten ve A vitamindir. Radyoterapi ve kemoterapi uygulanmış skuamöz ağız kanserli hastalarda,  $\beta$ -karoten desteğinin oral mukozit oluşumuna karşı koruyucu etkisi tespit edilmiştir. Benzer şekilde, adenokarsinomlu sıçanlarda, radyoterapinin yanısıra  $\beta$ -karoten verilmesiyle, yan etkilerin azaldığı, hayatta kalma süresinin uzadığı gösterilmiştir<sup>63</sup>. Servikal neoplazilerin tedavisinde A vitaminin terapötik etkisinin olduğu, özellikle yüksek risk grubunda önemli bir seçenek olabileceği ifade edilmiştir<sup>64</sup>.

51 hücre kültürü ve 81 hayvan çalışmasında A, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, D, E vitaminleri,  $\beta$ -karoten, selenyum ve sistein kombinasyonlarının, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerine karşı koruyucu olduğu, hayatta kalma süresinin uzadığı, tedaviye cevabın arttığı bildirilmiştir<sup>26</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalarla, kanser hastalarında antioksidan vitaminlerin ve minerallerin plazma konsantrasyonlarının düşük olduğu gösterilmiştir.  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten, kanser tedavisi ve kanserden korunma ile ilgili klinik denemelerde, antioksidan özelliklerinden dolayı en çok çalışılan vitaminlerdir<sup>43,49,63</sup>. Kanser, kardiovasküler hastalıklar ve göz hastalıklarında,  $\beta$ -karoten, vitamin E, vitamin C ve multivitamin kombinasyonlarının, yarar-zarar oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek risk altındaki hastalarda vitaminlerin koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir<sup>62</sup>. Sağlıklı, 45 yaş üstü kadınlarda yapılan bir çalışmada,  $\beta$ -karotenin kanser ve kardiyovasküler hastalık insidansı üzerine etkisi denenmiş, 2 yıl süre ile vitamin takviyesi alan kadınlarda, suplementasyona bağlı herhangi yarar veya zarar görülmemiştir<sup>64</sup>.



Kemoterapi alan 8500 kanser hastasında yapılan bir çalışmada, çoklu nutrient kombinasyonunun, tedaviyle etkileşmeksizin yan etkileri azalttığı, hayatta kalma süresinin uzadığı ve tedavi cevabının arttığı gösterilmiştir<sup>26</sup>. Kemoterapi almış 103 çocuk ALL hastasında, antioksidan vitamin takviyesinin uygulandığı bir çalışmada, kemoterapötiklere bağlı toksisitenin ve enfeksiyon riskinin azaldığı görülmüştür<sup>65</sup>.

Meme, baş ve boyun, KML, akciğer kanseri, pankreas kanseri gibi pekçok farklı kanser türünde yapılan gözlemsel ve randomize çalışmalarda, kemoterapi-radyoterapi tedavisi ile ortaya çıkan yan etkilere karşı A vitamininin etkinliği incelenmiş, hayatta kalma süresi ve tümör cevabının artmasının yanı sıra, yan etkilerin azaldığı gözlenmiştir<sup>26</sup>. Miyelodisplazik sendromlu hastalarda aralarında  $\alpha$ -tokoferolün de bulunduğu antioksidan kombinasyonlarının uygulandığı bir çalışmada, cilt toksisitesi ve sistemik toksisitenin azaldığı bildirilmiştir. Baş ve boyun, deri, akciğer, meme kanseri, miyelodisplazi gibi pekçok hastalıkta uygulanan kemoterapinin yan etkilerine karşı,  $\alpha$ -tokoferolün koruyucu olduğu gösterilmiştir<sup>26</sup>.

Periferik nöropati, birçok kemoterapötik ilaca bağlı yan etkilerden biridir. E vitamini desteğinin bu yan etkiyi azalttığı bildirilmiştir<sup>66</sup>.

Koenzim Q veya diğer ismi ile ubikinon, yağda çözünen bir membran bileşiği olup, mitokondriyel solunum zincirinde elektron ve proton taşıyıcısıdır. Son yıllarda antioksidan özelliği ile, hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu belirlenmiştir. Farklı kemoterapötiklere bağlı oksidatif stresin, koenzim Q düzeylerini vücudun antioksidan savunmasının bir göstergesi olarak artırdığı görülmüştür<sup>30</sup>. Koenzim Q, kanser tedavisinde ve kanserden korunma ile ilgili klinik denemelerde kullanılan popüler bir antioksidandır<sup>51,67</sup>.

Antioksidanları tüketen ajanlarla tedavi edilen hastalarda, antioksidanların bu kaybı telafi etmek üzere kullanılması mantıklı görülmekte ve bu hastalarda antioksidan takviyesinin gerekli ve yararlı olabileceği üzerinde durulmaktadır<sup>44,61</sup>.

## Özet

Antineoplastik ilaçlar biyolojik sistemde oksidatif stres oluşumunu artırmaktadır. Kansere kemoterapisi sırasında hücrel hedeflere saldırabilen çok sayıda serbest radikal aracılığıyla oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla kemoterapi, biyolojik sistemde çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Yüksek doz kemoterapi uygulanan hastalarda, plazma antioksidan konsantrasyonu azalma göstermektedir. Kemoterapi sırasında kullanılan antioksidanlar, oksidatif stres ile meydana gelen radikallerin oluşumunu azaltarak tedavi etkililiğini artırabilir. Bu derlemede, kemoterapi, oksidatif stres ve antioksidanlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

*Anahtar kelimeler:* kemoterapi, oksidatif stres, antioksidanlar

## Summary

### **Chemotherapy, Free Radicals and Oxidative Stress**

Antineoplastic agents induce oxidative stress in biological systems. During cancer chemotherapy, oxidative stress is induced by numerous free radicals that can attack many cellular targets. Thereby, chemotherapy causes several side effects on biological system. In patients undergoing high-dose chemotherapy, the plasma antioxidant concentration has been shown to decrease. The use of anti-oxidants during chemotherapy may enhance therapy efficiency by reducing the generation of oxidative stress-induced radicals. In this review, the relation between chemotherapy, oxidative stress and antioxidants is evaluated.

*Key words:* chemotherapy, oxidative stress, antioxidants.

## KAYNAKLAR

1. Young I. S., Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54, 176-186.
2. Halliwell B., Gutteridge M. C. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 219, 1-14.
3. Özgüneş, H., Tuncer, S. (1993). İnflamatuar eklem hastalıkları ve oksijen radikalleri. *Yeni Tıp Dergisi*, 10(3), 47-50.

4. Gutteridge, J. M. C. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of anti-oxidant protection. *Chemico-Biological Interactions*, 91, 133-140, 1994.
5. Halliwell, B. (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of Neurochemistry*, 97(6), 1634-1658.
6. Zadák, Z., Hyspler, R., Tichá, A., Hronek, M., Fikrová, P., Rathouská, J., Hrnčiariková, D., Stetina, R. (2009). Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiological Research*, 58 (Suppl 1), 13-17.
7. Muriel, P. (2009). Role of free radicals in liver diseases. *Hepatology International*, 3: 526-536.
8. Valko, M., Morris, H., Cronin, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medical Chemistry*, 12(10), 1161-1208.
9. Diplock, A. T. (1991). Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *American Journal Of Clinical Nutrition*, 53(1 Suppl), 189-193.
10. Inci, E., Civelek, S., Seven, A., Inci, F., Korkut, N., Burçak, G. (2000). Laryngeal cancer: in relation to oxidative stress. *Journal of Experimental Medicine*, 200(1), 17-23.
11. Li, J., Sejas, D. P., Rani, R., Koretsky, T., Bagby, G. C., Pang, Q. (2006). Nucleophosmin regulates cell cycle progression and stress response in hematopoietic stem/progenitor cells. *Journal of Biological Chemistry*, 281(24), 16536-16545.
12. Halliwell, B. (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition Reviews*, 52(8-1), 253-265.
13. Bhuvarahamurthy, V., Balasubramanian, N., Govindasamy, S. (1996). Effect of radiotherapy and chemoradiotherapy on circulating antioxidant system of human uterine cervical carcinoma. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 158(1), 17-23.
14. Kovesdy, C. P., Kalantar-Zadeh, K. (2009). Review article: Biomarkers of clinical outcomes in advanced chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*, 4(4), 408-415.
15. Wildburger, R., Mrakovcic, L., Stroser, M., Andrisic, L., Borovic Sunjic, S., Zarkovic, K., Zarkovic, N. (2009). Lipid peroxidation and age-associated diseases-cause or consequence?: Review Citation. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 29(1), 189-193.
16. Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1147-1150.
17. Romero, F. J., Bosch-Morell, F., Romero M.J., Jareno E. J., Romero B., Marin, N., Roma, J. (1998). Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental Health Perspectives*, 106 (Suppl 5), 1229-1234.
18. Kalousova, M., Zima, T., Tesar, V., Lachmanova, J. (2002). Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purification*, 20, 531-536.
19. Berk, M., Ng, F., Dean, O., Dodd, S., Bush, A. I. (2008). Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends in Pharmacological Science*, 29(7), 346-351.
20. Berger, M. M. (2005). Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clinical Nutrition*, 24(2), 172-183.
21. Halliwell, B., Whiteman, M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology*, 142(2), 231-255.
22. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1989). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: University Press.
23. Weijl, N. I., Cleton, F. J., Osanto, S. (1997). Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treatment Reviews*, 23(4), 209-240.

24. Crohns, M., Liippo, K., Erhola, M., Kankaanranta, H., Moilanen, E., Alho, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. (2009). Concurrent decline of several antioxidants and markers of oxidative stress during combination chemotherapy for small cell lung cancer. *Clinical Biochemistry*, 42(12), 1236-1245.
25. Block, K. I., Koch, A. C., Mead, M. N., Tothy, P. K., Newman, R. A., Gyllenhaal, C. (2007). Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treatment Reviews*, 33(5), 407-418.
26. Simone, C. B., Simone, N. L., Simone, V., Simone, C. B. (2007). Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 1. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 13(1), 22-28.
27. Facorro, G., Sarrasague, M. M., Torti, H., Hager, A., Avalos, J. S., Foncuberta, M., Kusminsky, G. (2004). Oxidative study of patients with total body irradiation: effects of amifostine treatment. *Bone Marrow Transplantation*, 33(8):793-798.
28. Chen, Y., Jungsuwadee, P., Vore, M., Butterfield, D. A., St Clair, D. K. (2007). Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Molecular Intervention*, 7(3), 147-156.
29. Sari, I., Cetin, A., Kaynar, L., Saraymen, R., Hacıoglu, S. K., Ozturk, A., Kocyigit, I., Altuntas, F., Eser, B. (2008). Disturbance of pro-oxidative/antioxidative balance in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 38(2), 120-125.
30. Brea-Calvo, G., Rodríguez-Hernández, A., Fernández-Ayala, D. J., Navas, P., Sánchez-Alcázar, J. A. (2006). Chemotherapy induces an increase in coenzyme Q10 levels in cancer cell lines. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(8), 1293-1302.
31. Sangeetha, P., Das, U. N., Koratkar, R., Suryaprabha, P. (1990). Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(1), 15-19.
32. White, A. C., Sousa, A. M., Blumberg, J., Ryan, H. F., Fanburg, B. L., Kayyali, U. S. (2006). Plasma antioxidants in subjects before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 38(7), 513-520.
33. Prasad, K. N., Cole, W. C., Kumar, B., Che Prasad, K. (2002). Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 28(2), 79-91.
34. Clemens, M. R., Waladkhani, A. R., Bublitz, K., Ehninger, G., Gey, K. F. (1997). Supplementation with antioxidants prior to bone marrow transplantation. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 109(19), 771-776.
35. Dürken, M., Agbenu, J., Finckh, B., Hübner, C., Pichlmeier, U., Zeller, W., Winkler, K., Zander, A., Kohlschütter, A. (1995). Deteriorating free radical-trapping capacity and antioxidant status in plasma during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 15, 757-762.
36. Hunnisett, A., Davies, S., McLaren-Howard, J., Gravett, P., Finn, M., Gueret-Wardle, D. (1995). Lipoperoxides as an index of free radical activity in bone marrow transplant recipients. Preliminary observations. *Biological Trace Elements Research*, 47(1-3), 125-132.
37. Lin J. Q. (2002). Effect of nutrition intervention on antioxidant capacity and lipid peroxide in patients with bone marrow transplantation. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 22(6), 530-532.
38. Agarwal, R. (2008). Iron, oxidative stress, and clinical outcomes. *Pediatric Nephrology*, 23(8), 1195-1199.

39. Rachmilewitz, E. A., Weizer-Stern, O., Adamsky, K., Amariglio, N., Rechavi, G., Breda, L., Rivella, S., Cabantchik, Z. I. (2005). Role of iron in inducing oxidative stress in thalassemia: Can it be prevented by inhibition of absorption and by antioxidants? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1054, 118-1123.
40. Caron, J. E., Krull, K. R., Hockenberry, M., Jain, N., Kaemingk, K., Moore, I. M. (2009). Oxidative stress and executive function in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 53(4), 551-556.
41. Jaakkola, K., Lähteenmäki, P., Laakso, J., Harju, E., Tykkä, H., Mahlberg, K. (1992). Treatment with antioxidant and other nutrients in combination with chemotherapy and irradiation in patients with small-cell lung cancer. *Anticancer Research*, 12(3), 599-606.
42. Baquiran, D. C., Gallagher, J. (2001). *Lippincott's Cancer Chemotherapy Handbook*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company.
43. Bairati, I., Meyer, F., Gélinas, M., Fortin, A., Nabid, A., Brochet, F., Mercier, J. P., Têtu, B., Harel, F., Mâsse, B., Vigneault, E., Vass, S., del Vecchio, P., Roy, J. (2005). A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(7), 481-488.
44. Ladas, E. J., Jacobson, J. S., Kennedy, D. D., Teel, K., Fleischauer, A., Kelly, K. M., (2004). Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 22(3), 517-528.
45. Jonas, C. R., Puckett, A. B., Jones, D. P., Griffith, D. P., Szeszycki, E. E., Bergman, G. F., Furr, C. E., Tyre, C., Carlson, J. L., Galloway, J. R., Blumberg, J. B., Ziegler, T. R. (2000). Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: a randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients, *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 181-189.
46. Clemens, M. R., Ladner, C., Ehninger, G., Einsele, H., Renn, W., Bühler, E., Waller, H. D., Gey, K. F. (1990). Plasma vitamin E and beta-carotene concentrations during radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation, *American Journal of Clinical Nutrition*, 51, 216-219.
47. Clemens, M. R., Ladner, C., Schmidt, H., Ehninger, G., Einsele, Hermann; Gey, K. Fred; Waller, Hans Dierck. (1989). Decrease of alpha tocopherol and beta-carotene by high-dose radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 570, 431-434.
48. Seifried, H. E., Anderson, D. E., Fisher, E. I., Milner, J. A. (2007). A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, 18(9), 567-579.
49. Drisko, J. A., Chapman, J., Hunter, V. J. (2003). The use of antioxidant therapies during chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 88(3), 434-439.
50. Bairati, I., Meyer, F., Gélinas, M., Fortin, A., Nabid, A., Brochet, F., Mercier, J. P., Têtu, B., Harel, F., Mâsse, B., Vigneault, E., Vass, S., del Vecchio, P., Roy, J. (2005). A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(7), 481-488.
51. Weijl, N. I., Hopman, G. D., Wipkink-Bakker, A., Lentjes, E. G., Berger, H. M., Cleton, F. J., Osanto, S. (1998). Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Annals of Oncology*, 9(12), 1331-1337.
52. Dürken, M., Herrnring, C., Finckh, B., Nagel, S., Nielsen, P., Fischer, R., Berger, H. M., Moison, R. M., Pichlmeier, U., Kohlschütter, B., Zander, A. R., Kohlschütter, A. (2000). Impaired plasma antioxidative defense and increased nontransferrin-bound iron during high-dose chemotherapy and radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation, *Free Radical Biology and Medicine*, 28(6), 887-894.

53. Blumenthal, R. D., Lew, W., Reising, A., Soyne, D., Osorio, L., Ying, Z., Goldenberg, D. M. (2000). Antioxidant vitamins reduce normal tissue toxicity induced by radioimmunotherapy. *International Journal of Cancer*, 86(2), 276-280.
54. Prasad, K. N., Kumar, A., Kochupillai, V., Cole W. C. (1999). High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. *American College of Nutrition Journal*, 18(1), 13-25.
55. Conklin, K. A. (2000). Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. *Nutrition and Cancer*, 37(1), 1-18.
56. Simone, C. B., Simone, N. L., Simone, V., Simone, C. B. (2007). Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 2. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 13(2), 40-47.
57. Christen, W. G., Gaziano, J. M., Hennekens, C. H. (2000). Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Annals of Epidemiology*, 10(2), 125-134.
58. Seifried, H. E., McDonald, S. S., Anderson, D. E., Greenwald, P., Milner, J. A. (2003). The antioxidant conundrum in cancer. *Cancer Research*, 63(15), 4295-4298.
59. Langemann, H., Torhorst, J., Kabiersch, A., Krenger, W., Honegger, C. G. (1989). Quantitative determination of water- and lipid-soluble antioxidants in neoplastic and non-neoplastic human breast tissue. *International Journal of Cancer*, 43(6), 1169-1173.
60. D'Andrea, G. M. (2005). Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 55(5), 319-321.
61. Blumenthal, R. D., Lew, W., Reising, A., Soyne, D., Osorio, L., Ying, Z., Goldenberg, D. M. (2000). Antioxidant vitamins reduce normal tissue toxicity induced by radioimmunotherapy. *International Journal of Cancer*, 86(2), 276-280.
62. Borek, C. (2004). Dietary Antioxidants and Human Cancer. *Integrative Cancer Therapies*, 3(4), 333-341.
63. Mills, E. E., (1988). The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *British Journal of Cancer*, 57(4):416-417.
64. Abu, J., Batuwangala, M., Herbert, K., Symonds, P. (2005). Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer. *Lancet Oncology*, 6(9), 712-720.
65. Stallings, V. A. (2008). Childhood cancer and vitamins: prevention and treatment. *Pediatric Blood and Cancer*. 50(2 Suppl), 442-444.
66. Wolf, S., Barton, D., Kottschade, L., Grothey, A., Loprinzi, C. (2008). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *European Journal of Cancer*, 44(11), 1507-1515.
67. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/aoxcansum.htm>