

## AKCİĞER KANSERİNDE OKSİDATİF HASARIN ROLÜ

**Kamil KAYNAK**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı İSTANBUL.

### ÖZET

*Akciğer kanserinde antioksidan kapasiteyi değerlendirebilmek için, bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit (MDA) seviyeleri kanserli akciğer dokusunda ve normal akciğer dokusunda değerlendirildi. Kanserli ve kontrol grubu hastaların serumunda antioksidan bir tripeptid olan glutatyon (GSH) seviyesi de ölçüldü. Akciğer kanserli dokuda ortalama SOD düzeyi  $8.08 \pm 4.8$  U/mg protein, ortalama MDA düzeyi  $2.8 \pm 1.66$  Umol/g doku olarak tespit edildi. Normal dokuda ortalama SOD düzeyi  $13.33 \pm 5.83$  U/mg protein, MDA düzeyi ise  $1.025 \pm 0.59$  Umol/g doku olarak bulundu. Serum GSH düzeyi kanserli hastalarda  $5.68 \pm 2.65$  Umol/g Hb, kontrol grubunda  $4.75 \pm 1.29$  Umol/g Hb olarak değerlendirildi. Kanserli ve kontrol grubu hastalarda doku ve serum MDA düzeyleri anlamlı olarak farklı idi ( $p < 0.01$ ). Kanserli dokularda, antioksidan enzim seviyelerinin düşük, reaktif oksijen metabolitlerinin yüksek olması, DNA, hücre membranı gibi subsellüler yapılarda ve diğer vital sellüler komponentlerde hasarla sonuçlanabilecek etkilere sebep olabilmektedir. Bizim çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda oksiradikallerin arttığını buna rağmen antioksidan kapasitenin azaldığını tespit ettik. Kanser gelişiminde oksidatif hasarın önemli rol oynadığı antioksidan kapasiteyi güçlendirmenin kanser gelişimini engelleyebileceği düşüncesini oluşturdu.*

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, antioksidan kapasite, malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutatyon.

(Solunum 2002:4:468-473)

### SUMMARY

#### THE ROLE OF OXIDATIVE DAMAGE IN LUNG CANCER

*This investigation aimed to determine the levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in lung cancerous tissues and to compare with normal lung tissue in order to evaluate the antioxidant status in lung cancer. The level of glutathione (GSH), an antioxidant tripeptide, was also determined in a separate control group of patients. The data obtained are as follows:  $8.08 \pm 4.80$  U/mg protein (means SEM) of SOD in lung cancer and  $13.33 \pm 5.83$  U/mg protein in normal lung tissue, and  $2.80 \pm 1.66$  Umol/g tissue of MDA in lung cancer and  $1.05 \pm 0.59$  Umol/g tissue in normal lung tissue. The serum GSH levels in the cancer patients was  $5.68 \pm 2.65$  Umol/g Hb and  $4.75 \pm 1.29$  Umol/g Hb in the control group. Tissue and serum MDA levels were found to be significantly different at the level of  $p < 0.01$ .*

*The low levels of the antioxidant enzymes and the high levels of reactive oxygen metabolites in lung cancerous tissues result in damage to the key subcellular structures such as DNA, cell membranes, and other vital cellular components. Our investigations showed that in cancer patients, the level of oxiradicals are increased while the antioxidant capacity decreased. All these show that the effort to increase antioxidant defense system is an effective way to fight against cancer.*

**Key Words:** Lung cancer, antioxidant capacity, malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione.

(Solunum 2002:4:468-473)

---

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Kamil KAYNAK İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

34301 Aksaray – İSTANBUL

Tel: 0212 632 8474 / Fax: 0212 632 8474

E-mail: kamil@istanbul.edu.tr

## GİRİŞ

Serbest radikaller, yapıları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücresel kaynakları, rol oynadıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli klinik durumların patogeneğinde rol oynarlar. Hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlayan lipid peroksidasyonu oksidan stresin en tipik göstergesidir (1,2,3,4,5).

Serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengenin, prooksidan ve oksidan maddelerin lehine kayması oksidan stresin gelişmesine yol açar. Oksidatif stresin doku hasarına yol açtığı, kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumların gelişmesinde etkin olduğu gösterilmiştir (6,7,8,9,10). Serbest radikaller çeşitli kimyasal olayların sonucu olarak vücutta sürekli olarak ortaya çıkmaktadırlar. Bunların en etkili olanları; tekli oksijen, hidroperoksitler ve süperoksit anyonlardır. Serbest radikallere karşı doğal antioksidan savunma sistemleri arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksit ve melatonin vardır. Bunların yanı sıra E vitamini (alfa tokoferol), C vitamini, beta karoten, flavanoidler, koenzim Q ve A vitamini de antioksidan faktörlerdir. Demir taşıyıcı protein olan transferrin, laktoferrin ve seruloplazmin vücut sıvılarında demir ve bakırı bağlayarak oksidatif hasarı önlerler (6). Oksidatif strese; organizmanın antioksidan savunma sistemini oluşturan enzimlerin adaptif cevap ile uyarıldıkları bilinmektedir. Ayrıca oksidatif stres karşısında enzim inaktivasyonunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (7,8,9,10).

Akciğer kanseri ve birçok malign hastalıkların patogeneğinde, süperoksit radikalleri ve bunların biomoleküllerinin oluşturduğu oksidatif hasarın önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (11,12).

Tümör oluşum mekanizması üzerine yapılan son çalışmalarda tümör hücrelerinin süperoksit radikalleri üretebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle de birçok araştırmacı, zarar görmüş tümör hücrelerinde temel antioksidan olan SOD ve katalazın düzeyini araştırmaya yönelmiştir (13,14,15,16,17). Günümüzde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi akciğer kanseridir ve bu dokudaki temel kanser oluşum mekanizması aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Klinik çalışmalar yanında hayvan modelleri ve son zamanlarda doku kültürleriyle de çalışmalar devam etmektedir (17).

Serbest radikallerin özellikle DNA üzerinde yaptıkları hasar önemlidir. DNA'nın nükleik asitleri ile reaksiyona giren serbest radikaller, DNA dizininde çatlaklar meydana getirmekte ve bu hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesine yol açmaktadırlar (18).

Sigara dumanında yüksek miktarda serbest radikal

bulunmaktadır. Yine sigara dumanında bulunan Fe (Demir) ve Cu (Bakır) da hidroksil radikali oluşumuna yol açarlar (18).

Bu çalışmada, akciğer kanseri etyolojisinde artmış oksidasyon yüküne karşılık antioksidan kapasitedeki düşüşün etkili olabileceği düşünülerek, hastanın kendi sağlıklı akciğer dokusu ve serum değerleri ile sağlıklı bireylerden alınan doku örneklerinde antioksidan kapasite ölçümleri yapılarak anlamlı fark olup olmadığı araştırılmak istenmiştir.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda akciğer kanseri oldukları yapılan klinik ve laboratuvar testlerle kanıtlanmış 21 erkek hasta çalışma grubu olarak alınırken, aynı özelliklere sahip ancak akciğer kanseri dışında bir nedenle akciğer dokusu çıkartılmaya yönelik operasyon geçirecek 11 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma prospektif ve tek kör olarak planlandı. Bayan hastalar, orta veya ağır hipoksisi olan hastalar, kronik sistemik bir hastalığı olan hastalarla, kanser dokusu biyokimya için ayınlamayacak kadar küçük olan hastalar çalışma dışında bırakılmışlardır.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalara operasyon öncesinde şu incelemeler yapılmıştır:

- Tam kan sayımı,
- Tam idrar incelemesi,
- Spirometri,
- Arter kan gazı,
- Eritrosit sedimentasyon hızı,
- Serumda Na, K, Mg, Ca, Fe, Cu, Cl, Zn, üre, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, Alkali fosfataz, gama-GT, total bilirubin, direkt ve indirekt bilirubin, LDH, CPK, total lipid, kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL, ferritin, transferrin, laktoferrin, seruloplazmin
- Protein elektroforezi,
- Serum antioksidan kapasite ölçümü (SOD, Glutatyon), Hastalara diyet alışkanlıklarına yönelik anket uygulandı. Çalışma grubu hastalarının sağlam akciğer ve kanser dokusundan alınan örnekler ile kontrol grubunun doku örnekleri biyokimya laboratuvarına hangisinin nereden alındığı belirlenemeyecek şekilde önceden belirtilen kod anahtarına göre kodlanarak üzerinde sadece kod numaralan belirtilerek tampon sıvısı içinde gönderildi. Biyokimya laboratuvarında dokuda antioksidan kapasite (SOD, Glutatyon) ve MDA ölçümü yapıldı.

Biyopsi yapılan dokunun hemen komşuluğundan alınan örnekler dokunun kanserli olup olmadığını kanıtlamak için patolojiye gönderildi.

### Plazma ve eritrositlerin hazırlanması

Bireylerden yaklaşık 10 cc heparinli olarak alınan venöz kan örneklerinde hemoglobin, glutatyon analizleri kanın alındığı gün yapıldı. Oda sıcaklığında yarım saat bekletildikten sonra, 4000 rpm'de 10 dakika çevrilerek eritrositlerden ayrılan plazma MDA analizi için -70 C derecede saklandı.

Plazma ayrıldıktan sonra geriye kalan eritrositlerin üzerine eşit hacimde serum fizyolojik ( 9 g/L NaCl çözeltisi) ilave edilip karıştırıldıktan sonra 4000 rpm'de 10 dakika çevrildi Üstte kalan sıvı atıldı. Bu şekilde üç kez yıkanan eritrositler SOD, glutatyon ve hemoglobin analizleri için -70 derecede saklandı. Sonuçlar enzim aktiviteleri için U/g Hb, GSH ve MDA düzeyleri için sırasıyla umol/g Hb ve nmol/mL cinsinden hesaplandı.

### İstatistiksel değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde , elde edilen verilerin dağılım özelliklerine göre; ortalamalar arasındaki farkın belirlenmesinde parametrik (Student t) ve non-parametrik ( Mann-Whitney -U) testler, değerler arasındaki ilişkinin araştırılmasında ise Pearson korelasyon testi uygulandı. İşlemler, Pentium-100 işlemci PC aracılığı ile SPSS yazılımı ile gerçekleştirildi.

## BULGULAR

Kanserli hastaların yaş ortalaması  $62 \pm 9$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $51 \pm 17$  idi. Kanserli hastaların 12'si skuamöz "karsinom", 5'i adeno "karsinom", 3'ü büyük hücreli "karsinom", 1'i karsinoid tümör histolojisine sahipti. Kontrol grubu hastalarında kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Kanserli ve kontrol grubu hastaların serum ve doku SOD ve MDA değerleri Tablo I, II, III, IV'de gösterilmiştir.

**Tablo I:** Kanserli ve kontrol grubu hastalarının serum SOD (Süperoksid Dismütaz) değerleri (U/gHb).

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama Değer	Standart Sapma
Kontrol	9	680	1480	1164	243,75
Kanser	20	380	1280	723,4	291,1

**Tablo II:** Kanserli ve kontrol grubu hastalarının doku SOD (Süperoksid Dismütaz) değerleri (U/mg protein).

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama Değer	Standart Sapma
Kontrol	9	4	22	13,33	5,83
Kanser	19	1	16	8,05	4,80

**Tablo III:** Kanserli ve kontrol grubu hastalarının serum MDA (Malondialdehit) değerleri (nmol/mL).

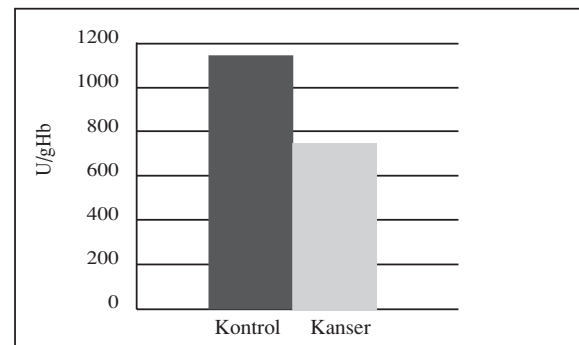
Hasta Grubu	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama Değer	Standart Sapma
Kontrol	9	2,20	8,20	4,73	1,95
Kanser	20	3,60	9,8	7,28	1,83

**Tablo IV:** Kanserli ve kontrol grubu hastalarının doku MDA (Malondialdehit) değerleri (nmol/g doku).

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama Değer	Standart Sapma
Kontrol	8	0,40	2,20	1,02	0,59
Kanser	17	0,60	7,8	2,80	1,66

Kanserli hastalarda yaşla, kanserli dokudaki MDA ve SOD arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla  $r=0.02$ ,  $p=0.9$ ;  $r=0.42$ ,  $p=0.07$ ). Ancak kanserli dokudaki SOD ile yaş arasında hafif bir korelasyon olduğu söylenebilir ( $r=0.63$ ,  $p=0.07$ ).

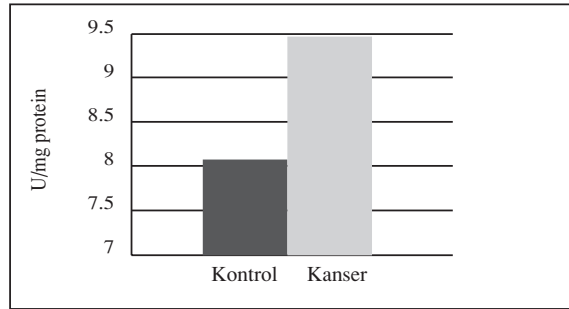
Kanserli dokudaki SOD ölçümü ile aynı hastadan alınan kansersiz dokudaki SOD ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Kanda ölçülen SOD değeri her iki grupta farklıydı ( $p=0.002$ )(Şekil I).



**Şekil I:** Kanserli ve kontrol grubu hastalarının ortalama serum SOD seviyeleri ( $p=0.002$ ).

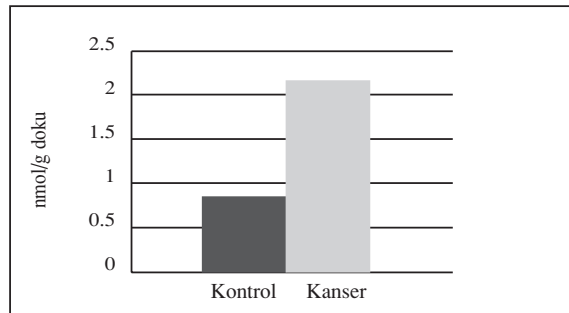
Kanserli dokuda bulunan SOD değeri, kontrol grubu akciğer dokusundaki SOD değerlerinden düşük bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p<0.05$ ) (Şekil 2).

Şekil 2: Kanserli doku ve kontrol grubu hastalarının ortalama doku SOD seviyeleri ( $p>0.05$ ).



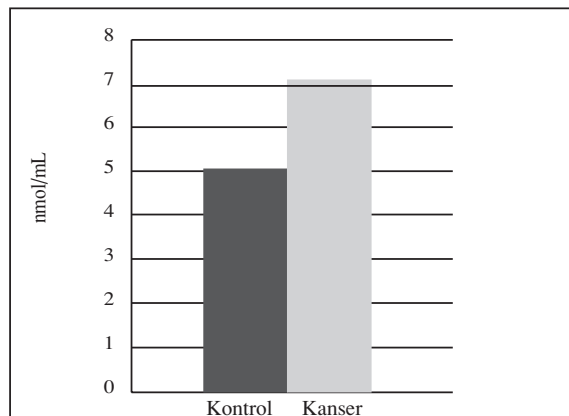
Kanserli dokudan ölçülen MDA ile kontrol grubundaki doku MDA ölçümü arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.004$ ) (Mann Whitney U testi ile yapıldı) (Şekil 3).

Şekil 3: Kanserli doku ve kontrol grubu hastalarının ortalama doku MDA seviyeleri ( $p=0.004$ ).



Kanda ölçülen MDA değeri her iki grupta anlamlı farklıydı ( $p=0.005$ ) (Şekil 4).

Şekil 4: Kanserli ve kontrol grubu hastalarının ortalama serum MDA seviyeleri ( $p=0.005$ ).



Kanserli dokuda ölçülen MDA ve SOD değerleri ile aynı hastanın kansersiz akciğer dokusundan alınan örneklerde anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kanserli dokudaki MDA ölçümü ile, serumda ölçülen MDA aynı hastadan alınan kansersiz dokudaki MDA ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Buna karşılık kanserli dokudan ölçülen MDA ile aynı hastanın kandaki SOD değeri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.65$ ,  $p=0.002$ ). Kanserli dokudaki SOD ölçümü ile serumdaki GSH, MDA ve SOD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.02$ ,  $p=0.9$ ).

Yine kanserli hastalarda içilen sigara miktarı ile kanserli dokudaki MDA ve SOD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (sırasıyla  $r=0.1$ ,  $p=0.7$ ;  $r=0.05$ ,  $p=0.8$ )

## TARTIŞMA

Fizyolojik koşullarda serbest oksijen radikalleri dolaşımında bulunmakta ve hücrel redoks sistemleri ve antioksidanlar aracılığı ile yüksek oranda kontrol altında tutulabilmektedirler. Buna rağmen dolaşımında oksiradikallerin artması ve hücrel redoks homeostazın zayıflamasında oksidatif stres oluşmakta bu da tumorigenezise neden olmaktadır (17,19,20,21). Antioksidan enzimler organizmanın savunmasında oksidatif strese karşı yaşamsal öneme sahiptirler. Süperoksit radikalının ortadan kaldırılmasında bu enzim sisteminin en önemlisi SOD' dur. Ökaryotlarda üç SOD izoenzimi tanımlanmıştır. Predominant form Cu Zn SOD ve minör bir fraksiyon olan Mn SOD sitoplazmada ve mitokondriyal matriksde bulunur. Ekstrasellüler Cu ve Zn SOD intrasellüler formlardan tetramerik glikoproteinler şeklinde olmasıyla ayrılırlar. Ekstrasellüler formları çoğunlukla ekstrasellüler matrikste bulunurlar ve kollagen gibi matriks elementlerini oksidatif stresten korurlar (17). Bu çalışmada kanserli dokuda bulunan SOD değeri kontrol grubu, akciğer dokusundaki SOD değerlerinden düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ( $p>0.05$ ). Yine bizim çalışmamızda kanserli hastanın kansersiz dokusundaki SOD değeri kanserli dokudaki SOD değerine göre daha düşük bulunmuştur. Kanserli hastalardaki serum SOD değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ).

Son 15 yılda yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinde antioksidan enzim aktivitesine, özellikle SOD aktivitesine özel bir dikkat gösterildiği tespit edilmiştir. Birçok olguda normal ve malign hücreler arasında SOD aktivitesinde belirgin bir farklılık tespit edilmiştir

(22,23). Peskin ve ark. (24,25) akciğer karsinomuna yönelik yaptıkları bir çalışmada sitozolik SOD aktivitesinin normal homolog dokuya oranla 0,1-1,2 oranında azaldığını tespit etmişlerdir. Oberley ve ark. (26) hepatomalı dokuda Cu Zn SOD düzeyinin normal karaciğer dokusuna oranla azaldığını göstermişlerdir. Lankin ve ark (27) Ehrlich's karsinomada SOD aktivitesinin oldukça anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. Yine bu kanser olgularında mitokondriyal SOD'daki kayıptan dolayı total SOD'un sitozolik SOD'a eşitlendiği gözlenmiştir. Jaruga ve ark. (28) insan akciğer kanseri dokusunda SOD ve katalaz aktivitesinde düşüş ve DNA lezyon düzeyinde artış tespit ederek olası kanser sebebinin serbest radikaller olduğunu yayınlamışlardır. Bronkoalveolar lavajla (BAL) yapılan bir çalışmada 11 akciğer kanserli hastanın BAL sonuçları 21 normal hasta ile karşılaştırılmış ve kanserli hastalarda SOD ve katalaz aktivitesinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir (29). Bu çalışmalara paralel bir başka çalışma da Zhang ve ark. (30) tarafından yapılmış ve akciğer kanseri hastalarında eritrosit Cu, Zn SOD aktivitesinde anlamlı bir düşüş tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmaların sonuçlarına paralellik göstermekte ve kanserli dokularda ve serumda SOD aktivitesinin düşük olduğunu göstermektedir. Ülkemizde Güner (17) ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada süperoksid dismutaz ve katalaz enzimlerinin akciğer kanserinde tümörlü dokuda normal dokuya göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu göstermişlerdir. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehit (MDA) miktarı tiyorbarbütik asit testiyle ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Aldehit yapılı bileşiklerin uzun yaşam süreli ve zararlı geçebilme özelliğinde olması lipid peroksidasyonunun hedef organlarındaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda kanserli dokudan ölçülen MDA, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0,04). Yine kanserli hastalardaki serum MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0,005). Kanserli dokudan ölçülen MDA ve SOD değerleri ile aynı hastaların kansersiz dokularından ölçülen MDA ve SOD değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Glutasyon (GSH), başta karaciğer olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeyde bulunan ve glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir iri peptir. Glutasyon, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek

hücreleri oksidan hasara karşı korur.

Bizim yaptığımız çalışmada kanserli hastaların serum glutasyon değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir (p>0,05).

Bütün bu bilgilerin ışığında serbest oksijen radikalleri ile gelişen kimyasal ve biyokimyasal olayların çoğu invitro sistemde gösterilmiştir. İn vivo sistemin kompleks olayların içerisinde henüz bir çok bilinmeyen nokta mevcuttur. Bir çok endojen ve eksojen kanser risk faktörlerinden invivo serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Kanser başlama (initiation) ve ilerlemesi (progression) sırasında serbest oksijen radikalleri ile ilgili mutasyonlar insanlarda gösterilmiştir. Serbest oksijen radikalleri ile başlayan tümörlerin gelişmesi (promotion) insanlarda direkt olarak gösterilememiştir. Tümör hücrelerinin proliferasyonunda serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu bazı deneysel çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Bugünkü bilgilerimize göre serbest oksijen radikalleri, kanser oluşumunu uyaran karsinogenlerin en önemlilerinden sayılabilir. Yine karsinogenezin herhangi bir safhasında oksidatif stresin etkisi, etki eden serbest oksijen radikallerinin bileşimine ve miktarına bağlıdır.

Kendi çalışmamızda kanserli doku MDA seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Yine kanserli hastalarda, serum MDA seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan aldehit yapılı bir bileşik olan MDA'daki bu artış kanserli hastalarda oksidatif yükün arttığı şeklinde değerlendirilebilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kanserli hastalarda doku SOD seviyesini kontrol grubuna göre düşük bulduk. Bu sonuç da bize kanserli dokudaki antioksidan kapasitenin azaldığını, buna karşılık oksidatif yükün ise arttığını gösterdi. Aradaki bu dengenin bozulması kanser patogenezinde muhtemelen rol oynamaktadır. Onkogenlerin serbest oksijen radikalleri ile oluşan karsinogenezin her evresinde etkili olduğu düşünülürse zaman içinde gen terapisi gelişecektir. Yaşlılarda artan kanser insidansı oksidatif radikal kaynakları azaltılarak ve antioksidan koruyucu sistemleri artırılarak önlenbilir. Serbest oksijen radikalleri ile ilgili DNA hasarı onarım mekanizmalarıyla kısmen düzeltilmektedir. İnsanlarda bu konu ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Tümör süpresör genlerle veya antionkogenlerle yapılan kanser araştırmalarında ümit verici sonuçlar alınmaktadır. Aynı zamanda antioksidan enzimlerin genleri antionkogenlerden biri olabilir ve karsinogenez sırasında bu genlerden birinin inaktivasyonu tümör gelişmesine neden olabilir. Bu konuda yoğun çalışmalar da yapılmaktadır.



Günümüzde oksidatif strese neden olacak endojen (özellikle kronik inflamasyon) ve eksojen kaynakları azaltmak ve çevre karsinojenlerinden uzak kalmak, serbest oksijen radikalleri ile ilgili olan kanserden korunmada önemlidir.

### KAYNAKLAR

- Dormandy T L. An approach to free radicals. *Lancet*.1983; 322:1010-1013.
- Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995;41:1819-1828.
- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl): 715-725.
- Hruszkewycz A M. Lipid peroxidation and mtDNA degeneration. A hypothesis. *Mutation Research* 1992;275:243-248.
- Reiter R J. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *Faseb* 1995;9:526-533.
- Cross C E, Halliwell B, Borish E T, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Int Med* 1987;107:526-545.
- Asayama K, Nakane T, Uchida H, et al. Serum antioxidant status in streptazosin-induced diabetic rat. *Horm Metab Res* 1994;26:617-620.
- Corrocher R, Casaril M, Bellisola G, et al. Severe impairment of antioxidant system in human hepatoma. *Cancer* 1986;58: 1658-1662.
- Mantha S V, Prasad M Kaka J, Prasad K. Antioxidant enzymes in hypercholesterolemia and effects of vitamin E in rabbits. *Atherosclerosis* 1993;101:135-144.
- McCoy R N, Hill K E, Ayon M A, Stein J H, Burk R F. Oxidant stress following renal ischemia: Changes in the glutathione redox ratio. *Kidney Int* 1988;33:8127.
- Martilla R J, Røytt M, Lorentz H, et al. Oxygen toxicity protecting enzymes in the human brain. *J Neural Transm* 1988;74: 87-95.
- McCord J M, Human disease, free radicals and the oxidant/ antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26:351-357.
- Gonzales R, Auclair C, Voisin E, et al. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in red blood cells from patients with malign diseases. *Cancer Res* 1984;44: 4137-4139.
- Oberley L W, Buettner G R. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res* 1979;39:1141-1149.
- Otamiri T, Sjö Dahl R. Increased lipid peroxidation in malignant tissues of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1989;64:422-425.
- Westman NG, Marklund SL. Copper and Zinc-containing superoxide dismutase and manganese-containing superoxide dismutase in human tissues and human malignant tumors. *Cancer Res* 1981;41:2962-2966.
- Güner G, İşlekel H, Oto Ö, Hazan E, Açikel Ü. Evaluation of some antioxidant enzymes in lung carcinoma tissue. *Cancer Letters* 1996;103:233-239.
- Kökoğlu E. Serbest radikal reaksiyonlarının kanserdeki rolü. *Klinik Gelişim* 1998;11: 358-64.
- Cerutti PA. Oxiradicals and cancer. *Lancet* 1994;344:86-87.
- Guemouri L, Arthur Y, Herbeth B. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem* 1991;37:1932-1937.
- Halliwell B, Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994;344:721-724.
- Bolann B J, Ulvik R J. Improvement of a direct spectrophotometric assay for routine determination of superoxide dismutase activity. *Clin Chem* 1991;37:1993-1999.
- Peskin AV, Koen Y M, Zbarsky I B. Superoxide dismutase activity in tumors. *FEBS Lett* 1977;78:41-45.
- Peskin A V, Zbarsky I B, Konstantinov A A. An examination of the superoxide dismutase activity in tumor tissue. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1976;229:751-754.
- Oberley L W, Bize I B, Sahu S K. Superoxide dismutase activity of normal murine liver, regenerating liver, and H6 hepatoma. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:375-379.
- Lankin U Z, Gurevich S M. Inhibition of peroxidation of lipids and detoxification of lipoperoxides by protective enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase) in experimental malignant growth. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1976;226:705-708.
- Jaruga P, Zastawny T H, Skokowski J. Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett* 1994;341:59-64.
- Tang ZP. Observation on the activity of superoxide dismutase and catalase of alveolar macrophage in patient with lung cancer. *Chung- Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu Hsi-Taa-Chih* 1991; 14:213-215.
- Zhang Y X, Zhang Y G. Clinical investigation of erythrocyte function in patients with lung cancer. *Chung- Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu Hsi-Taa-Chih* 1993;16:278-280.