

# Antimutajenler ve Antikarsinojenler (Kanser Gelişiminin Kimyasal Bileşiklerle Önlenmesi)

ANTIMUTAGENS AND ANTICARCINOGENS (CANCER CHEMOPREVENTION):  
MEDICAL EDUCATION

Dr.Kimy. Neslihan GÜRBÜZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi, ANKARA

## Özet

Günümüzde kanser gelişiminin kimyasal bileşiklerle önlenmesi (Chemoprevention) kanser kontrol yöntemi olarak giderek artan biçimde önem kazanmaktadır. Kanser gelişimini önleyen kimyasal bileşikler, ilaç halinde ya da diyet içerisinde tabii orijinli bileşikler halinde bulunurlar. Çevre ve endüstride çok sayıda bileşik insanlarda genotoksik etkileri indüklemektedir. İnsan vücudu bu toksik etkileri çeşitli enzim sistemleri aracılığıyla detoksifiye ederek önlemeye çalışmaktadır. Ancak bu tip kimyasallara maruziyetin artması durumunda karsinojenik ve mutajenik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Karsinojen ve mutajenlere maruziyet sonucunda hücrede DNA içeren farklı oluşumlar ortaya çıktığı için bu oluşumları kullanarak mutajenik ve karsinojenik bileşiklerin genotoksitesini belirlemek mümkündür. DNA'da hasar olarak tanımlanan genotoksik etki kanser başlatıcı bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle geliştirilen çeşitli yöntemler ile DNA'daki hasarın saptanması ileride oluşacak kanser olaylarında riskin belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Antimutajen ve antikarsinojenlerin günlük yaşamda yaygın kullanımının insan kanser ve genetik hastalıklarının önlemeye için etkili olabileceği öne sürülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, yeşil sebze ve taze meyve içeren bileşiklerin tüketiminin insanları kansere karşı koruduğunu göstermektedir. İnsanlar, günlük yaşamlarında çok sayıda kimyasal karsinojen ve mutajenlere maruz kalabilmektedirler. Bunlar arasında antineoplastik ilaçlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, nitrozaminler, metaller, radyasyon bulunur. İnsan vücudu bu tip kimyasal bileşiklere karşı çok çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmesine rağmen bu kimyasal bileşiklere karşı giderek artan maruziyet nedeniyle, mutajenik ve/veya karsinojenik özelliklerini baskılayabilecek nitelikte diğer bileşiklerin belirlenmesine ve kullanılmasına gerek vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Antimutajenik ajan, antikarsinojenik ajan, DNA hasarı

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:312-318

## Abstract

Cancer prevention can be defined as prevention of cancer by the administration of one or more chemical entities, either as individual drugs or as naturally occurring constituents of the diet. Many diverse environmental and industrial chemicals are capable of inducing genotoxic effects in exposed organism including humans. To deal with these toxic chemicals, the human body is equipped with self-defense mechanisms such as detoxification processes through various enzymes. However, increased exposure to hazardous chemicals can lead to mutagenic and carcinogenic events. It is possible to determine the genotoxicity of mutagenic and carcinogenic complexes using the DNA containing substances produced in the cell due to exposure to carcinogens and mutagens. The use of antimutagens and anticarcinogens in everyday life are reported to be the most effective procedure for preventing human cancer and genetic disease. Epidemiological research indicates that high fruit and vegetable intake is associated with lower cancer risk. People are exposed to many carcinogenic and mutagenic chemicals in their everyday lives. These include antineoplastic drugs, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), aromatic amines, nitrosamines, metals and radiation. Although the human body has developed a variety of defense mechanisms for its protection against such chemicals, increasing exposure to hazardous chemicals can lead to mutagenic and carcinogenic events in our cells. Thus, there is a need to identify and use agents, which can suppress the mutagenic and/or carcinogenic ability of environmental chemicals.

**Key Words:** Antimutagenic agents, anticarcinogenic agents, DNA damage, chemoprevention

**I**nsanlar, günlük yaşamlarında çok sayıda kimyasal karsinojen ve mutajenlere maruz kalabilmektedirler. Bunlar arasında antineoplastik ilaçlar,

PAH, aromatik aminler, nitrozaminler, metaller, radyasyon bulunur.<sup>1</sup> Bunlara uygulanan in vivo ve in vitro testler, karsinojenik ve mutajenik aktivitelelerinin araştırılmasının önemini ortaya koymuştur.<sup>2,3</sup>

Geliş Tarihi/Received: 03.01.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr.Kimy. Neslihan GÜRBÜZ  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve  
Deneysel Araştırmalar Merkezi,  
Beşevler, 06510, ANKARA  
neslihan.gurbuz@gazi.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Bir kimyasal bileşiğin kendisi toksik olabileceği gibi organizmada biyotransformasyon sonucu toksik bileşiklere dönüşebilmektedir. Karsinojenik ve mutajenik bileşikler kuvvetli elektrofilik özellikler taşırlar. Elektrofilik ara ürünlere dönüşerek metabolize olan bileşikler genellikle alkilleyici

ajanlar olarak bilinir. Reaktivitesi yüksek olan bu bileşikler organizmada nükleofilik özellikli -SH, -NH<sub>2</sub> ya da -OH gruplarını içeren proteinlerle, RNA ve DNA gibi makromoleküllerle kovalent bağ yapabilirler. Bu bağlanmanın kimyasal karsinogenez olgusunda neoplastik gelişimi başlattığı ve ardından mutasyona yol açtığı düşünülmektedir.<sup>4-7</sup>

### **Antikarsinojenler ve Önerilen Etki Mekanizmaları**

Kanser gelişiminin kimyasal bileşiklerle önlenmesi 'chemoprevention' olarak tanımlanmaktadır. Kanser gelişimini önlemek amacıyla kullanılan kimyasal bileşikler; sentetik olarak ya da yiyeceklerde doğal bileşikler halinde bulunmaktadır.<sup>8</sup> Antioksidan, antimitojen ve antikarsinojenik maddelerin biyolojik kaynakları doğal bitkilerdir.<sup>9</sup>

Sentetik antioksidanlar bu yüzyılın başından beri kullanılmaktadır. Sentetik antioksidanların kullanımına toksik etkileri yüzünden sınırlama getirilmiş bu yüzden doğal antioksidanların önemi artmıştır.

Şu anda güvenilir, ekonomik antioksidanların bulunmasına gereksinim vardır.<sup>9</sup>

#### **Diyet antimitojenleri**

Tabii içerikli gıdalarda bulunan bileşiklerin bir çoğu karsinogenez önleyebilecek aktiviteye sahiptir. Yiyeceklerde doğal olarak oluşan maddeler diyet antimitojenleri olarak rol oynamaktadırlar. Antimitojenler, tümör gelişiminden önce mutajeniteyi bloke ederler.<sup>10</sup> Bütün kimyasal koruyucuların mekanizmaları tam olarak bilinemediği için kesin bir sınıflama yapmak zordur.<sup>8</sup> Bununla birlikte çeşitli sınıflamalar yapılmıştır.<sup>11</sup> Diyetteki antimitojenler, geniş olarak 2 grupta bioantimitojenler ve desmutajenler olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar DNA'yı önceden etkileyerek, genetik materyalin direkt olarak etkilenmesini önlerler.<sup>10</sup>

#### **Bioantimitojenler**

Bunlar saf antimitojenler olarak tanımlanırlar.<sup>11</sup> DNA onarım ya da replikasyonda rol oynayarak mutasyon sıklığını azaltırlar.<sup>10</sup> Bioantimitojenler, DNA katım ürünleri oluştuktan sonra, DNA lezyonu oluşmadan önce mutasyonu durağan hale getirerek mutasyon oluşumunu önlerler.<sup>10</sup> İn

vitro test sistemlerinde, antimitojenler farklı durumlarda etki gösterirler. Bioantimitojenler bazı deney şartlarında genotoksisite de gösterebilirler. Bioantimitojenlere örnek olarak fenolik bileşikler (flavonoidler, tanenler, kateşinler) vanilya verilebilir.<sup>12</sup> İn vitro 31 çalışmanın 17'sinde vanilya mutajeniteyi azaltırken, 5'inde etki göstermemiş, 9'unda arttırmıştır.<sup>13</sup>

#### **Desmutajenler**

Clarke ve Shankel sadece belli antimitojenlerin desmutajen olarak düşünülmesi gerektiğini desmutajenezisin en azından 3 mekanizma ile gerçekleştiğini ve bunların düzeylerini pratikte ayırt etmenin çok zor olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>10</sup>

Desmutajenler, DNA onarım ya da replikasyonundan farklı mekanizmalar ile mutajenik etkili bütün maddeleri sararlar. Bu mekanizmalar, kimyasal inaktive ediciler, enzim indükleyiciler, temizleyicilerdir.<sup>12</sup>

Desmutajenler, mutajen ya da prekürsörleri ile direkt etkileşerek onları inaktif hale getirirler.<sup>14</sup>

Bioantimitojenler gibi desmutajenler de belirli şartlar altında mutantları baskırlarlar. Bioantimitojenlere benzemezler fakat bununla birlikte genetik materyali direkt olarak etkilemeden, bu etkiler meydana gelir.<sup>11</sup> Bu, mutant hücrelerin dayanma süresini değiştirerek ya da normal hücrelere dağıtılan mutajenin dozunu değiştirerek meydana gelir. Kesin etki, hücre başına değiştirilmiş DNA seviyesindeki azalmadır.<sup>12</sup>

#### **Kimyasal inaktive ediciler ve enzimatik modülatörler**

Kimyasal inaktive ediciler ve enzimatik modülatörler, mutajen ya da onların daha güçlü aktif şekillerinin oluşumunu önleyici ajanlardır. Kimyasal inaktive ediciler, aktif karsinojen bileşiklerin oluşumunu direkt olarak inhibe ederler.<sup>11</sup> Midede nitrozaminlerin nitrite çevrilmesi gibi.<sup>12</sup> Mutajenler kimyasal olarak aktiftirler, sadece DNA'yı değil aynı zamanda protein ve enzimleri de etkilerler. Bunlar farklı kimyasallar ile direkt olarak inaktif hale getirilebilirler. Birçok çalışmada toksik maddelerin inaktif hale getirilmesi ve detoksifikasyonu

gösterilmiştir.<sup>11</sup> Modülatörler, faz I ya da faz II enzimlerini indükleyen ya da farklı enzim aktivite-lerinin ayarını değiştiren enzim sistemleri olarak rol oynarlar.<sup>12</sup> Bunlara; örnek olarak askorbik asit, glukosinolatlar ve sarımsak bileşikleri verilebilir.<sup>12</sup> Antimutajenik ve antikarsinojenik özellikler, sitokrom P-450 enzimlerinin hem indüklenmesi hem de inhibe edilmesi ile ilişkilendirilebilirler.<sup>15</sup>

Yapılan bir çalışmada sarımsak ve domates bir arada olduğu zaman 7, 12 dimetilbenzantrazenin farede indüklediği genetik hasarı ve oksidatif stresi modifiye ettiği gösterilmiştir.<sup>16</sup> Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise sarımsak ve domatesin birlikte alınmasının kanser riskini azalttığı ifade edilmektedir.<sup>17,18</sup>

### Temizleyiciler

Desmutajenlerin bir çoğu, mutajenlere bağlanarak ya da onları adsorplayarak temizlerler.<sup>15</sup> Temizleyiciler, mutajen ile karşılıklı bağ oluşturarak DNA ile reaksiyona girme kabiliyetini yetersiz hale getirirler. Bir başka anlamda, mutajenin DNA ile reaksiyonunu önlerler.<sup>11</sup> Bu gruptaki bileşiklere örnek olarak, klorofil içeren porfirinleri verebiliriz.<sup>19</sup> Klorofilin in vitro olarak, aflotoksin B<sub>1</sub>, benzo(a)piren gibi mutajenlerin geniş bir sınıfının mutajenik etkisini inhibe ettiği sadece karsinojenlerin çok az bir kısmına karşı etki göstermediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>11</sup> Klorofilin antimutajenik ve antikarsinojenik etkileri, aflotoksin B<sub>1</sub>, dibenzo(a,l)piren ve 2 amino-1-metil-6-fenilimidizo [4,5-b] pridin (PHIP) indüklediği DNA katım ürünleri ve tümör oluşumunu azalttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>20</sup>

### Antioksidanlar

Antioksidanlar, kimyasal maruziyet ya da radyasyonun sonucu olarak ya da iç kaynaklı olarak oluşan stabil olmayan oksijen türlerine elektron vererek etkilerini gösterirler. Bu özellikleri ile birçok yol ile kansere karşı koruyucu olabilir.<sup>21</sup> Antioksidanlar, hücre membranının fiziksel bütünlüğünün artmasına ve normal membranların oluşumuna yardım eder.<sup>12</sup> Bu gruptaki bileşiklere örnek olarak askorbik asit (C vitamini), karotenoidleri (β-karoten) verebiliriz.<sup>22</sup> Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyerek DNA ile

etkileşimini önlerler. Küçük molekülü diyet antioksidanları askorbik asit, E vitamini, glutatyon, çeşitli polifenoller ve karotenoidleri içerir.<sup>23</sup>

Antioksidanların başlıca avantajı, mutajenlerin geniş bir kısmına karşı etkili olmalarıdır.<sup>24</sup>

### Tümör gelişiminin baskılanması

Tümör gelişiminin baskılanması, karsinogenezin oluşumunda geç durumlarda görülür (Post initiation gibi). Bu gruptaki maddeler, tümör geliştirici ile etkileşimi ya da tümörün büyüme ve diğer dokulara sıçramasını engelleyen maddelerdir.<sup>25</sup> Tümör inhibisyonuna örnek olarak fitoestrogenler ve sarımsak yağı verilebilir.<sup>26,27</sup>

Diyetteki antikarsinojenler birçok mekanizma ile rol oynarlar. DNA onarım ve replikasyon, kimyasal ya da enzimatik inaktivasyon, mutajenlerin temizlenmesi, antioksidan aktivitesi ve tümör inhibisyonu gibi.<sup>12</sup>

Karotenoidler, tokoferoller, fenolik bileşikler, glukosinolatlar, metallere bağlanan proteinler, fitoestrogenler ve linoik asit konjugatları kuvvetli antikarsinojenik özellik gösterirler. Bu yiyecek çeşitlerinin antikarsinojen özelliği çok yönlüdür. Bu maddelerin çoğu birden fazla mekanizma ile karsinogeneziste etkili olabilir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda bu maddelerin bazılarının şartlara bağlı olarak, hem antikarsinojenite hem de karsinojenite gösterdiği belirlenmiştir. Küçük çaplı araştırmalar, tek madde ya da tek yiyeceğin insanlar üzerine etkileri konusunda yapılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, fazla meyve ve sebze tüketiminin düşük kanser riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>12</sup>

### Vitaminler ve İlişkili Bileşikler

Karotenoidler, tokoferoller (Vitamin E) ve askorbik asit (Vitamin C) antioksidan özellik gösteren bitkisel kaynaklı maddelerdir.<sup>12</sup>

### Karotenoidler

Karotenoidler içinde en çok bilineni β-karotendir.<sup>12</sup>

Karotenoidler, serbest radikaller ile konjugasyon yaparak onları temizlerler.<sup>28</sup> İn vivo olarak hamsterde yapılan çalışmalarda karotenoidler

tümör insidansını etkilemiş ve hatta tümörleri azaltmıştır.<sup>29,30</sup> İnsanlarda yapılan çalışmalarda karotenoidlerin fazla tüketiminin akciğer kanserini önlediğini göstermiştir.<sup>31</sup>

### Tokoferoller

Doğal tokoferoller 8 bileşikden oluşur ki onlarda E vitamini olarak bilinir. Birçok çalışmada, kandaki  $\alpha$ -tokoferol ve total vitamin E düzeyleri ile kanseri önleyici ilişkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu; gastrointestinal, akciğer, kolon, göğüs, servikal ve oral kanserler gibi spesifik kanser tiplerinde önleyici etkilerin değerlendirilmesini içermektedir.  $\beta$ -karotenin C vitamini ve E vitamini ile birlikte alınması, kolon poliplerinin tekrarlamasını önleyemediği ifade edilmiştir.<sup>32</sup>  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karotenin klinik denemeleri, akciğer kanseri ile E vitamininin koruyucu ilişkisini göstermemiş, prostat kanseri mortalitesi E vitamini destekli gruplarda oldukça düşük bulunmuştur.<sup>33</sup>

### Askorbik asit (Vitamin C)

Suda eriyen hücre dışı antioksidanlara örnek olarak verilebilir. Çift özelliği vardır. Bir taraftan tek oksijeni ve serbest radikal sınıflarını söndürür. Diğer taraftan antioksidan bileşiklerin fonksiyonlarını korur.<sup>22</sup> C ve E vitamini içeren vitaminlerin bir çoğu iyi antioksidanlar olarak bilinirler. Bunlar bazı yiyeceklerde yüksek düzeylerde bulunurlar. Örneğin turuçgiller, yüksek C vitamini deposu olarak bilinen portakal gibi. Kiwi bu bileşikler içinde en yüksek C vitamini düzeyine sahiptir. Kiwi antioksidan etkilere ve aynı zamanda DNA onarım enzimlerine de etkilidir.<sup>34</sup>

### Fenolik bileşikler

Fenolik bileşikler, fenoller, fenolik asitleri, hidrokisisinnamik asit ve onun türevlerini ve flavonoidleri içerirler.<sup>12</sup> Fenolik bileşikler, bazı mekanizmalar ile karsinogenesisi karşı etkili olabilirler. Bu bileşikler, karsinogenleri ya da serbest radikalleri temizleyebilirler. Reaktif oksijen türlerini de bloke edebilirler.<sup>12</sup> İn vivo (kemiricilerde) olarak yapılan çalışmalarda flavonoidler kolon tümörlerine karşı koruyucu etki göstermişlerdir.<sup>35</sup> Hayvan deneyleri, birçok spesifik kateşinin antikarsinogenik aktivitesini de gösterir. Çay kateşinlerinin, farede tümörigenezi ve gelişimini

indirgediği ifade edilmektedir.<sup>36</sup> Çay tüketimi, kanseri önleme çalışmalarında sağlık üzerine olumlu etkileri ile ilişkilendirilmektedir. Karsinogen PHIP ile muameleden önceki 10 günlük sürede içme sularına katılan yeşil çay eksteresinin, heterosiklik aminlerden oluşan DNA katım ürünlerinde önemli azalma ile sonuçlandığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>37</sup>

### Glukosinolatlar

Glukosinolatlar, lahanaya, karnabahar, bürüksel lahanası gibi turp familyasından olan sebzelerde özellikle Brassicaceae cinsinde bulunurlar. Avrupa'da lahanaya tüketimindeki farklılıklar kolon kanserinden ölüm oranlarındaki farklılıklar ile ilişkili, akciğer kanserinden ölüm oranında ise ilişkisizdir.<sup>38</sup>

Brassica sebzelerinin tüketilmesi sonucu karsinogenin modülasyonu, laboratuvar hayvanlarında değişik karsinogenler ile incelenmiştir. Hayvanlarda lahanaya katılarak ve katılmadan tümör gelişiminin kıyaslanması, bazı tümörlerin oluşumunun etkilerinin değerlendirilmesini sağlamıştır. Fare ve sıçanların diyetlerine lahanaya katılması ile tümör oluşumu azalmıştır.<sup>39,40</sup> Brassicaceae bileşenlerinden olan Indol-3 karbinol, estrogen metabolizmasında modülatör rol oynayarak karsinogenesisi azaltır.<sup>41</sup> Indol-3 karbinol, dimetil benz(a)ntrasen ve benzo(a)piren gibi karsinogenlerin indirgediği 2-OH estradiol metabolit düzeylerinin idrar ile atılımını artırır.<sup>12</sup>

### Metaller ve metale bağlanan proteinler

Hücre içinde metallere bağlanan proteinler, uygun olmayan reaksiyonlardan açığa çıkan, oksidanları katalizlemek için, gereken metallerin çevrimi ile antioksidanlar gibi rol oynayabilirler. Direkt olarak serbest radikalleri de söndürebilirler. Hücre içinde metallere bağlanan proteinlerin en önemlileri; laktoferrin, transferrin, seruloplazmin ve haptoglobinlerdir. En çok çalışılan selenyum glutatyon peroksidazdır.<sup>42,43</sup>

Kanser çeşitlerinin çoğunun olgu-kontrol çalışmasında, dokularda selenyum düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmaların çoğunda selenyum düzeylerinin hastalıktan önce ve hastalıktan sonra düşüp düşmediği belli değildir.<sup>44</sup>

Prospektif çalışmalarda, uzun süreli selenyum düzeyini belirlemede gösterge olarak kullanılan ayak tırnağı selenyum düzeyleri ile akciğer kanseri arasında ilişki gözlemlenmemiştir.<sup>44</sup>

Kan selenyum düzeyleri üzerine yapılan bir çalışmada, selenyum düzeyi 100 ng/mL'den düşük olan orta yaş grubunda DNA onarımının yeterli olmadığı gözlemlenmiştir.<sup>45</sup>

### **Fitoestrogenler**

Estrojen ve bazı kanserler (göğüs, yumurtalık kanserleri gibi) arasında kurulan ilişki bize fitoestrogenlerin önemini gösterir. Estrojenin hassas göğüs tümörleri gibi bazı kanserler için arttırıcı etki ve prostat tümörleri gibi diğer kanserleri azaltıcı etki gösterdiği düşünülmektedir.<sup>12</sup>

### **Linoleik asit konjugatları ve omega-3 yağ asidi**

Linoleik asitin izomerlerinin karışımı ile konjuge olan linoleik asit, tümör baskılayıcı olarak rol oynar. Karsinojenlere maruz bırakılan sıçanlarda, göğüs tümörleri sıklığını linoleik asit konjugatlarının önemli ölçüde azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>46</sup> Hindi ve kırmızı et, süt, peynir linoleik asit konjugatlarının diyetdeki kaynaklarıdır. Omega-3 yağ asidi, hayvan modellerinde tümör gelişimini önlemektedir. Balıklar, omega-3 yağ asidinin diyetdeki başlıca kaynaklarıdır. Kemiricilere balık yağı verilmesi göğüs tümörlerini azaltmıştır.<sup>47</sup>

### **Karsinojenik ve Mutajenik Bileşiklere Maruz Kalan Toplulukların İzlenmesinde Kullanılan Genotoksik Yöntemler**

Karsinojenik ve mutajenik bileşiklere maruziyetlerde sağlık problemlerini etkili bir şekilde önleyebilmek için, sağlık risklerini gözlemek gerekmektedir. İnsanların çevresel mutajenlere maruziyetini izlemek için birçok teknik ve yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Kimyasallara maruz kalanlarda epidemiyolojik verilerin elde edilmesi uzun zaman gerektirmektedir. Bazen de izleme güçlüğünden dolayı gerçekleştirilememektedir. Kimyasal karsinojenlerin etki mekanizmasının iyice anlaşılmasıyla DNA hasarı-

nın kanser oluşumundaki rolü daha çok önem kazanmıştır.<sup>48</sup>

DNA'da hasar olarak tanımlanan genotoksik etki kanser başlatıcı bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle geliştirilen çeşitli yöntemler ile DNA'daki hasarın saptanması ileride oluşabilecek kanser olaylarındaki riskin belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Bu şekilde yapılan genotoksik çalışmalar moleküler epidemiyoloji çalışmaları olarak tanımlanmaktadır. Bugüne kadar çok sayıda kimyasala uygulanmıştır. SCE, mikroçekirdek (MN), kromozom aberasyon (CA), HPRT gen mutasyonu moleküler epidemiyoloji çalışmalarında kullanılan genotoksisite yöntemleridir.<sup>48</sup>

CA ve MN gibi "Klasik" biyoizleme yöntemleri, Periferik lenfosit ve eksfoliyepitel hücrelerde sigara tüketimi ve diğer yaşam biçimleri ile ilişkilendirilen genetik hasara vitamin etkisini araştırmak için kullanılmaktadır.<sup>49,50</sup>

Kanserlerin %92'sinin kaynağı olduğu bilinen epitel dokularında genotoksik hasarı incelemeye yönelik ilk çalışmalar 1983 yılında Stich ve Rosin tarafından lenfositlerde uygulanan MN testinin eksfoliyepitel hücrelerine uyarlanması ile başlamıştır.<sup>51</sup> Halen MN testi, nazal, bukkal, özofagus ve üroteliyal epitel hücrelerini içeren pek çok hücre tipinde gerçekleştirilmektedir.<sup>52</sup> Bu yöntem kromozomal bozuklukların sıklığı hakkında iyi bir tahmin yapmamızı sağlar.<sup>53</sup> Hedef ya da direkt maruz kalan hücrede genotoksik hasarın değerlendirilmesi ayrı bir önem taşımaktadır.<sup>54</sup>

MN testinin insanlarda kanser riskini belirlemede çok yüksek hassasiyete sahip olduğunu elde edilen veriler göstermektedir.<sup>49</sup>

İndüklenen kromozomal hasar ve kanser hakkında daha fazla veri elde edebilmek için sadece lenfositlerde değil aynı zamanda epitel dokularındaki hasarı da incelemek gerekmektedir. Eksfoliyepitel hücrelerinde MN testi karsinojenlere maruz kalan kanser riski yüksek insan dokularını tespit etmede antimutajenik bileşiklerin etkilerinin saptanması ve klinik çalışmalarda kanser gelişimini engelleyen kimyasal bileşiklere verilen

yanıtların izlenmesinde bir gösterge olarak kullanılmaktadır.<sup>54</sup>

Karsinojenik ve mutajenik bileşiklere maruziyetlerde sağlık problemlerini etkili bir şekilde önleyebilmek için sağlık riskleri gözlemlenmeli, sağlık problemlerinin erken belirtileri tespit edilmeli ve çalışmalar bu yönde sürdürülmelidir. Doğal ve sentetik orijinli kimyasal bileşiklerin antijenotoksik etkileri araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- al-sabti K, Metcalfe CD. Fish micronuclei for assessing genotoxicity in water. *Mutat Res* 1995;343:121-35.
- Stich HF, Curtis JR, Parida BB. Application of the micronucleus test to exfoliated cells of high cancer risk groups: Tobacco chewers. *Int J Cancer* 1982;30:553-9.
- Kaderlik RK, Lin DX, Lang NP, Kadlubar FF. Advantages and limitations of laboratory methods for measurement of carcinogen DNA adducts for epidemiological studies. *Toxicol Lett* 1992;64-65:469-75.
- Boyes BG. Short term mammalian in vitro test for carcinogenic interactions. In: Marimuthu KM, Gopinath PM, eds. *Advanced in the Bioscience*. Vol.56. Recent trends in medical genetics. Conference, Madras, India. 8-10, 1983. XII + 358p Pergamon Press Inc: Newyork, USA: Pergamon Press: Oxford England. Illus, 1986.p.167-176
- Henderson PT, Doorn RV, Leijdeker CM, Bos RP. Excretion of Thioethers in Urine After Exposure to Electrophilic Chemicals. In: Berlin A, Draper K, Hemmink IK, Vainio H, eds. *Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents*. France: Lyon International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No.59) 1984. p.173-176.
- van Sittert NJ, de Jong G. Biomonitoring of exposure to potential mutagens and carcinogens in industrial populations. *Food Chem Toxicol* 1985;23:23-31.
- Lauwerys R. Basic Concepts of Monitoring Human Exposure. In: Berlin A, Draper K, Hemmink IK, Vainio, H, eds. *Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents*. France: Lyon International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications No. 59) 1984. p. 31-6.
- Morse MA, Stoner, GD. Cancer chemoprevention: Principles and prospects. *Carcinogenesis* 1993;14:1737-46.
- Osawa T, Katsuzaki H, Hagiwara Y, Hagiwara H, Shibamoto T. A novel antioxidant isolated from young green barley leaves. *J Agric Food Chem* 1992;40:1135-8.
- Clarke CH, Shankel DM. Antimutagenesis in microbial systems. *Bacterial Rev* 1975;39:33-53.
- Ferguson LR. Antimutagens as cancer chemopreventive agents in the diet. *Mutat Res* 1994;307:395-410.
- Kohlmeier L, Simonsen N, Mottus K. Dietary modifiers of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 8):177-84.
- Ohta T. Modification of genotoxicity by naturally occurring flavorings and their derivatives. *Crit Rev Toxicol* 1993;23:127-46.
- Kuroda Y. Antimutagenesis studies. In: Kuroda Y, Shenkel DM, Waters MD, eds. *Basic Life Sciences: Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms*. II. New York: Plenum Press; 1990. p.1-22.
- Oesch F. Antimutagenesis by shift in monooxygenase isoenzymes and induction of epoxide hydrolase. *Mutat Res* 1988;202:335-42.
- Bhuvaneswari V, Velmurugan B, Abraham SK, Nagini S. Tomato and garlic by gavage modulate 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced genotoxicity and oxidative stress in mice. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1029-34.
- Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:317-31.
- Thomson M, Ali M. Garlic (*Allium sativum*): A review of its potential use as an anti-cancer agent. *Curr Cancer Drug Targets* 2003;3:67-81.
- Hayatsu H, Negishi T, Arimoto S, Hayatsu T. Porphyrins as potential inhibitors against exposure to carcinogens and mutagens. *Mutat Res* 1993;290:79-85.
- Mata JE, Yu Z, Gray JE, Williams DE, Rodriguez Proteau R. Effects of chlorophyllin on transport of dibenzo(a,l)pyrene, 2 amino-1-methyl-6- phenylimidazo-[4,5-b]pyridine and aflatoxin B<sub>1</sub> across caco-2 cell monolayers. *Toxicology* 2004;196:117-25.
- Cerutti P, Shah G, Peskin A, Amstad P. Oxidant carcinogenesis and antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci* 1992;663:158-66.
- Block G. Vitamin C and cancer prevention. The epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):270-82.
- Ferguson LR, Philpott M, Karunasinghe N. Dietary cancer and prevention using antimutagens. *Toxicology* 2004;198:147-59.
- Bertram JS, Kolonel LN, Meyskens FL Jr. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res* 1987;47:3012-31.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer II. mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991;2:427-42.
- Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:541-6.
- Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Hermus RJ, Sturmans F. Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: A critical view. *Br J Cancer* 1993;67:424-9.
- Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: The role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):194-200.
- Krinsky NI. Anticarcinogenic activities of carotenoids in animals and cellular systems. In: *Free Radicals and Aging*. Emerit I, Chance B, eds. Birkhauser: Basel Verlag; 1992. p. 227-34.
- Krinsky NI. Micronutrients and their influence on mutagenicity and malignant transformation. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:229-42.

31. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992;18:1-29.
32. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:141-7.
33. Anonymous. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The alpha-tocopherol,  $\beta$ -carotene cancer prevention study group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
34. Ferguson AR, Ferguson LR. Are kiwifruit really good for you? *Acta Hort* 2003;610:131-5.
35. Huang MT, Wang ZY, Georgiadis CA, Laskin JD, Conney AH. Inhibitory effects of curcumin on tumor initiation by benzo(a)pyrene and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Carcinogenesis* 1992;13:2183-6.
36. Chung FL, Xu Y, Ho CT, Desai D, Han C. Protection Against Tobacco-Specific, Nitrosamine-Induced Lung Tumorigenesis by Green Tea and its Components. In: Huang MT, Ho CT, Lee CT, Le CY, eds. *Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health. II. Antioxidants and Cancer Prevention*. Washington: ACS Symposium Series 507; 1992. p.300-7.
37. SurhYJ, Ferguson LR. Dietary and medicinal antimutagens and anticarcinogens molecular mechanisms and chemopreventive potential-highlights of a symposium. *Mutat Res* 2003;523-4:1-8.
38. Kohlmeier L. Health Divergence During Political Divisions: East and West Germany. In: Normand CEM, Vaughan JP, eds. *Europe Without Frontiers. The Implications for Health*. England: John Wiley and sons; 1993. p.57-75.
39. Stoewsand GS, Anderson JL, Munson L. Protective effect of dietary brussels sprouts against mammary carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett* 1988;39:199-207.
40. Bresnick E, Birt DF, Wolterman K, Wheeler M, Marfin RS. Reduction in mammary tumorigenesis in the rat by cabbage and cabbage residue. *Carcinogenesis* 1990;11:1159-63.
41. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993;101:372-7.
42. Burk RF. Recent developments in trace element metabolism and function: Newer roles of selenium in nutrition. *J Nutr* 1989;119:1051-4.
43. Burk RF. Protection against free radical injury by selenoenzymes. *Pharmacol Ther* 1990;45:383-5.
44. van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, et al. A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer. *Cancer Res* 1993;53:4860-5.
45. Karunasinghe N, Ryan J, Tuckey J, et al. DNA stability and serum selenium levels in a high-risk group for prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:391-7.
46. Ip C, Scimeca JA, Thompson HJ. Conjugated linoleic acid. A powerful anticarcinogen from animal fat sources. *Cancer* 1994;74(3 Suppl):1050-4.
47. Rose DP, Connolly JM. Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1743-7.
48. Salama SA, Serrana M, Au WW. Biomonitoring using accessible human cells for exposure and health risk assessment. *Mutat Res* 1999;436:99-112.
49. Knasmüller S, Steinkellner H, Majer BJ, Nobis EC, Scharf G, Kassie F. Search for dietary antimutagens and anticarcinogens: Methodological aspects and extrapolation problems. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1051-62.
50. Majer BJ, Laky B, Knasmüller S, Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutat Res* 2001;489:147-72.
51. Stich HF, San RH, Rosin MP. Adaptation of the DNA repair and micronucleus tests to human cell suspensions and exfoliated cells. *Ann N Y Acad Sci* 1983;407:93-105.
52. Stich HF, Acton AB, Palcic B. Towards an automated micronucleus assay as an internal dosimeter of carcinogen exposed human population groups. *Recent Results Cancer Res* 1990;120:94-105.
53. Burgaz S, Iscan A, Buyukbingol ZK, Bozkurt A, Karakaya AE. Evaluation of micronuclei in exfoliated urothelial cells and urinary thioether excretion of smokers. *Mutat Res* 1995;335:163-9.
54. Rosin MP. The Use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: A biological marker for the efficacy of chemopreventive agents. *Mutat Res* 1992;267:265-76.