Bezmialem Science 2016; 2: 70-5
DOI: .10.14235/bs.2016.704

Eksojen Antioksidanlar İki Yönü Keskin Kılıçlardır

Exogenous Antioxidants are Double-edged Swords

Abdürrahim KOÇYİĞİT, Şahabettin SELEK
Department of Medical Biochemistry, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ÖZ

Sağlıklı biyolojik sistemlerde oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin kritik öneme sahip olduğuna inanılır. Fizyolojik şartlarda süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz, (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon (GSH) vs. içeren antioksidan defans sistemi, süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), alkoksil radikalleri (RO•) gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederler. Bununla birlikte, çoğu zaman C vitamini, E vitamini, karotenoidler ve polifenoller gibi canlı organizmada birçok antioksidan mekanizmalarda önemli rol oynayan eksojen orijinli antioksidanlar olmadan endojen antioksidan defans sistemi yetersiz kalır. Dolayısı ile oksidatif stresi önlemek için eksojen antioksidanlara ihtiyaç duyulur. Fakat, antioksidan bileşiklerin yüksek dozları pro-oksidan etki göstererek veya normalde fizyolojik konsantrasyonlarda optimal hücresel fonksiyonların sürdürülebilmesi için gerekli olan ROS ile reaksiyona girerek toksik etki gösterebilirler. Bu derlemede vücudumuzu güçlendirmek için alınan antioksidanlardan sentetik ve bitkisel antioksidanlar ile fitoterapide kullanılan takviye ürünler ele alınacak, eksojen antioksidanlar ile ilgili araştırmalar tartışılacaktır. Sağlıklı kişilerde fizyolojik dozlarda antioksidanların genelde güvenli olduğu ve kanser gibi hastalıklara karşı preventive etkiye sahip olduğu, fazla dozların ise pro-oksidatif etkiyle sağlıklı kişilere zarar verirken kanser tedavisinde kullanılabileceği, dolayısı ile dışarıdan alınan antioksidanların dozunun hayati öneme sahip olduğu vurgulanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antioxidant, oksidatif stress, iki yönü keskin kılıç, fitoterapi

ABSTRACT

The balance between oxidation and antioxidation is believed to be critical in maintaining healthy biological systems. Under physiological conditions, the human antioxidative defense system, including superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), and glutathione (GSH), allows the elimination of excess reactive oxygen species (ROS), including superoxide anions ($O_2^{\cdot}$), hydroxyl radicals ($OH^{\cdot}$), and alkoxyl radicals ($RO^{\cdot}$). However, our endogenous antioxidant defense systems are incomplete without exogenously originating reducing compounds, such as vitamin C, vitamin E, carotenoids, and polyphenols, which play an essential role in many antioxidant mechanisms in living organisms. Therefore, there is continuous demand for exogenous antioxidants to prevent oxidative stress. However, higher doses of isolated compounds may be toxic, owing to pro-oxidative effects at high concentrations or their potential to react with beneficial concentrations of ROS normally present at physiological conditions that are required for optimal cellular functioning. In this review, synthetic antioxidants among supplementary antioxidants, fruit-rich nutrition and various supplementary products to strengthen our body will be considered and discussed under the light of experimental and epidemiological evidence. Antioxidants in physiological dose ranges are considered to be safe in healthy people and overdoses cause damage via pro-oxidative effects; therefore, the importance of doses of antioxidants, the lower preventive doses that protect healthy individuals from illnesses, and higher therapeutic doses that treat cancer patients will be emphasized in this review.

Keywords: Antioxidants, oxidative stress double-edged effects, phytoterapy

1. Giriş

1.1. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir. Radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla ya da atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar (1). Oluşan radikaller çok reaktif ve anstabildirler. Diğer moleküllere elektron verebildiklerinden ya da onlardan elektron alabildiklerinden dolayı vücutta indirgeyici veya yükseltgeyici olarak davranırlar. Serbest radikallerin önemli bir kısmını oluşturan reaktif oksijen türleri (ROS), serbest radikallerin dış orbital yörüngesinde paylaşılmamış bir elektron bulunduran oksijen atomu ile karakterizedir (2). İnsanlar, ultraviole (UV) radyasyon, mikroplar, alerjenler, artan ozon, sigara dumanı ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi vücutta ROS üretimini artıran çok çeşitli çevresel stres faktörlerinin varlığında yaşarlar (3). Serbest oksijen radikalleri, süperokit anyonu ($O_2^{\cdot}$), hidroksil

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdürrahim KOÇYİĞİT; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: akocyigit@bezmialem.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 28.09.2015
Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2015

©Telif Hakkı 2016 Bezmialem Vakif Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2016 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

(OH), alkoksil radikali (RO) ve peroksil radikali (ROO) ile hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl) ve singlet oksijen ($^1O_2$) gibi radikal-olmayan (oksijen merkezli serbest radikaller) çiftleşmemiş bir elektron ile veya elektronsuz oksijen ara ürün taşıyıcı metabolitler olarak tanımlanabilen ROS, diğer bileşikleri okside eder ve onları serbest radikallere çevirerek sıklıkla birçok yeni serbest radikal oluşturan zincir reaksiyonlarını başlatabilirler (4). *In vivo* ortamda oluşabilen, ürat radikalleri (UrH), askorbil radikali (Asc), E vitamini radikali (VE) ve fenoksi radikalleri (PhI) gibi kısmen stabil radikaller ve karbon merkezli serbest radikalleri içine alan reaktif radikaller (lipit radikalleri), sülfür merkezli radikaller (glutatyon radikaller) gibi aerobik ortamda oluşan radikaller yüksek oksidatif potansiyele sahiptirler (2). Radikal zincir reaksiyonu tipik olarak anaerobik ortam veya substrat azalıncaya kadar devam eder. Bununla birlikte, zincir reaksiyonları iki radikalden radikal olmayan ürün oluşumu veya zincir-kıran antioksidanların (Vitamin E, polifenoller) varlığında durdurulabilir (5). Akut aerobik, anaerobik ve ağır ekserisiz fazlaca reaktif oksijen üretimi ile sonuçlanabilir (6). Bu bağlamda, oksijenin monoelektronik redüksiyonu sonucu oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot}$) ROS'un öncül molekülü olarak nitelendirilir (7).

Deneysel hayvan çalışmaları immobilizasyon stresi, uyku yoksunluğu, uyarılmış eksersiz gibi stresli durumlarda toksik oksijen metabolitlerin üretiminin uyarıldığını göstermiştir (8). Fazla yağ ve karbonhidrat içerikli ve kısmen antioksidan vitamin seviyesi düşük diyetler de oksijen kaynaklı radikal ürünlerin fazla üretimi ile sonuçlanabilmektedir (9). Alkol veya farmakolojik ajanların metabolizması, tütün içimi, tedavi amaçlı radyasyon (X-ray), hipotermi, enflamasyon, ve fazla demir yüklenmesi gibi diğer durumlar da ROS kaynaklı oksidatif stres artmakta, antioksidan aktivite düşmektedir (10). Dolayısı ile kardiyovasküler hastalıklar (KAH) kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıklar nedensel veya risk faktörü olarak ROS ile ilişkilendirilmiştir (11).

Mitokondriyal solunum esnasında ve NADPH oksidaz, ksantin oksidaz gibi moleküler oksijen kullanılarak normal hücresel metabolizma esnasında ROS'ni nötralize etmek için çoğu zaman endojen antioksidan sistemimiz yetersiz kaldığından, oksidan/antioksidan sistemimizin dengede kalması için dışarıdan alınan (eksojen) C ve E vitamini, karotenoitler ve polifenoller gibi antioksidanlara iytiyaç duyulur (11). Ancak, antioksidanların yüksek dozları, beklenenin aksine, genelde pro-oksidan aktiviteyle oksidatif hasarı artırıcı yönde etki gösterirler (12). Derleme ile doğal antioksidanların iki yönlü zıt etkilerinin üzerinde durulacak, eksojen antioksidanların tipi dozu, alım şekli ile faydalı veya yararlı etkileri arasındaki ilişki tartışılacak, eksojen antioksidanların iki yönlü zıt etkileri ile, alınan dozun hastalıkta ve sağlıktaki önemini gösteren çalışmalardan bahsedilecektir.

2. Preklinik ve Klinik Araştırmalar ile İlgili Deliller

2.1. Eksojen Antioksidanlarla İlgili *in Vitro* Deliller

Son yıllarda, insan hayatında ve sağlığında temel rolü ile ilgili programların medya gündeminde de yoğun bir şekilde yer alması, antioksidanların halk arasındaki popülaritesini giderek artırmıştır. Antioksidanlar, okside edilebilir bileşikler ile (DNA, proteinler, lipitler veya karbonhidratlar) karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda bulunan, ROS'un neden olacağı oksidatif hasarı geciktiren veya önleyen moleküller olarak tanımlanır (13). Canlı organizmalarda oksidan ve antioksidanlar arasındaki hassas dengede eksojen antioksidanlar anahtar rol oynar (14). ROS'un yüksek dozları patofizyolojik değişikliklere neden olurken, düşük miktarları immun defans sistemi, vasküler tonus ve sinyal iletimi gibi normal fizyolojik fonksiyonlar için gereklidir (15).

Canlı organizma, süperkosit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon (GSH), katalaz (CAT) ve biluribin, ürik asit gibi antioksidan defans sistemi (enzimatik ve enzimatik olmayan) ile ana kaynağı diyet olan C vitamin, E vitamini ve karotenoitler gibi eksojen antioksidanlara sahiptir (16). GSH tarafından E vitaminin rejenerasyonu veya lipit peroksidasyonunun C vitamini tarafından önlenmesinde olduğu gibi, endojen ve eksojen antioksidanlar redoks dengesini sağlamak için sinerjik olarak çalışırlar (17). E vitamini serbest radikal zincir reaksiyonunu durdurmak için hidrojen vericisi olarak lipit peroksil radikallerini (LOOH.) temizlerken, askorbik asit membranlarda α-tokoferoksi radikalini ve LDL'yi hızla α-tokoferole redükler ve muhtemelen α-tokoferoksi radikal-aracılı hasarı durdurur (18).

Aslında, insanlar vitaminleri sentez edemediklerinden besinlerle almak zorundadırlar ve bitkisel besinler (elma, muz, domates, patates, soğan, brokoli vs.) antioksidanların doğal kaynaklardır (19). Bitkisel besinlerde bulunan başlıca antioksidan bileşikler vitaminler yanında fenolik veya polifenolik bileşiklerdir. Özellikle, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan flavonoidler güçlü antioksidan özelliğe sahip moleküllerdir. Yapılan *in vitro* çalışmalar ile ilgili deliller, polifenolik bileşikler gibi bitkisel kaynaklı moleküllerin, oksidatif strese maruz bırakılan hücreler için anti-genotoksik ve anti-sitotoksik etkiye sahip olduklarını göstermektedir (20).

Antioksidan aktiviteleri iyi bilinmesine rağmen eksojen antioksidanlar yüksek dozlarda ve özellikle demir ve bakır gibi metal iyonların varlığında pro-oksidan aktivite de gösterirler (21). Pro-oksidan aktivite antioksidanların moleküler yapısı ve konsantrasyonları ile ilgilidir (22). Son zamanlarda yapılan hücre modelleme çalışmalarında, kuersetin, kateşin, ve gallik asit gibi antioksidan olarak bilinen bazı polifenolik bileşiklerin aynı zamanda pro-oksidatif etkileri de ön plana çıkmaya başlamıştır (23). Örneğin, flavonoidlerle yapılan (kuersetin ve fisetin) bir çalışma ile de H4IIE hücreleri üzerinde düşük konsantrasyonlarda (10-20 mM) hücre ölümünü önlemesi-

ne rağmen, yüksek konsantrasyonlarda (50-250 mM) hücre ölümüne, DNA hasarına ve apoptozise neden olduğu bildirilmiştir (24).

Antioksidanların yüksek konsatrasyonlarına ilaveten metal iyonlarının varlığının önemli rol oynadığı bildirilmiş, metal iyon varlığında epigallokateşinin (EGCG) izole edilmiş hücresel DNA'larda oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir (25). Polifenoller gibi besinsel antioksidanlar, redükleme ve şelat oluşturma kapasitesine sahip bitkilerde, geçişli metallerinden demir ve bakır gibi metal iyonlar varlığında pro-oksidadif aktivite gösterirler (26). Doğal bileşiklerin antioksidatif aktivitesinin mekanizması, öncelikle serbest radikal (R) üzerine hidrojen atomunu vererek (–RH) veya elektron vererek (-R-) direk etkiyle temizleme şeklindedir (26). İkinci mekanizma, antioksidan UV radyasyonu absorpladığı veya anti-oksidasyon reaksiyonuna geçişli metal iyonun şelatörü olarak girdiğinde singlet oksijen ($^1O_2$) aktivatörü olarak davranır veya hidroperoksiti (ROOH) radikal olmayan ürünlere çevirir (27). Bununla birlikte, antioksidanlar en redükleyici gücünü, metal iyonlardan özellikle Fe^{3+} ve Cu^{+} iyonları varlığında Fenton reaksiyonu ile peroksitlerden potansiyel olarak oldukça zararlı radikal olan $OH^{\cdot}$ oluşumunu artırarak gösterirler (28).

Antioksidant (AH) +
Fe^{3+} (veya Cu^{+}) ⟶ **A + Fe^{2+} (veya Cu^{+}) + H^{+}**
H_2O_2 + Fe^{2+} (veya Cu+) ⟶ **$OH^{\cdot}$ + Fe^{3+} (veya Cu^{2+})**

Antioksidan polifenolik bileşikler serbest radikalleri temizlediklerinde, aromatik halkanın etrafında çiftleşmemiş elektronun delokalizasyonuyla stabilize edilen, daha az reaktif fenoksi radikaline dönüşürler (25). Polifenolik bileşiklerden flavonoidlerin pro-oksidant aktivitelerinin, molekülde bulunan hidroksil grupların sayısı ile direk ilişkili olduğu düşünülmektedir (29). Mono ve dihidroflavonoidlerin pro-oksidan aktiviteleri gösterilemezken, özellikle B halkasında ve üçten fazla hidroksil grubu bulunduran flavonoidlerin Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikal üretimini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (30). Flavonoidlerin pro-oksidan fonksiyonları, onların diğer yararlı etkilerini de baskılayabilir. Örneğin, epigallokateşin gallat apoptozis ve antibakteryel etkileri, onların O_2'yi H_2O_2 ye dönüştürmelerine bağlıdır (31). Yapılan son çalışmalarda diyetle alınan polifenollerin yüksek dozlarının pro-oksidan aktiviteleri nedeniyle mitokondriyal disfonksiyonlara ve apoptozise yol açmaları, muhtemel fitoterapotik anti-kanser mekanizmalarının izahına destek verici mahiyettedir (25).

Doğal antioksidan bileşiklerin yararlı veya zararlı etkileri onların antioksidatif özellikleri yanında, enflamasyon, reaktif nitrojen ürünlerin fazla üretilmesine bağlı nitrozatif stres ve reaktif karbonil ürünlerin fazla birikimine bağlı karbonil strese de bağlıdır (32). Antioksidanların oksidatif metabolizma üzerine bifazik etkilerinin yanında, doğal bileşikler enflamasyon reaksiyonları üzerine zıt yönlü etkiler gösterebilir. Örneğin b-karoten HL-60 hücreleri üzerinde düşük dozlarda antioksidan (2) ve anti-enflamatuar etki gösterirken, yüksek dozlarda pro-oksidan ve pro-enflamatuar mediyatörlerden tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), ve interlökin-8 (IL-8) üretimini artırarak pro-enflamatuar etki gösterdiği rapor edilmiştir (33). Antioksidan aktivitelerinden bağımsız olarak polifenoller hücrelerde intrasellüler sinyal kaskadı ile etkileşime girerek mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) veya mitokondriyal ATP az, kalsiyum plazma membran ATP az, protein kinaz A gibi birçok ATP bağlama bölgesi ile bağlanarak yolakları aktive edip modülatör etkiler de gösterebilirler (34). Kuersetin ve naringenin gibi bazı antioksidanların kimyasal karsinojenlerin biyo aktivasyonlarını içeren sitokrom P450 enzimlerini inhibe edebilmesi akciğer kanserini de içeren kanser gelişimine karşı polifenollerin, diğer kemopreventiv mekanizmasını oluşturur (35).

2.2. Eksojen Antioksidanlarla İlgili *in Vivo* Deliller

Deneysel hayvan çalışmaları, epidemiyolojik deliller ve insan çalışmalarıdır. Hayvan çalışmalarında, elma, zeytin ve bal gibi bazı doğal yiyeceklerin uzun süre alımının, beyinde oksidatif stres, zihinsel bozukluklar ve anksieteyi de içeren yaşlanma ile ilişkili bazı yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (36). Eksojen antioksidanların sağlıklı insanlar üzerinde potansiyel yan etkileri, ilk olarak Butillendirilmiş hidroksianisol (BHT) ve Butillendirilmiş hidroksitoluen (BHT) gibi sentetik antioksidanların yüksek konsantrasyonlarda muhtemelen pro-oksidatif etki ile rodentler ve maymunlar üzerinde karsinojenik ve toksik etkilerinin gösterilmesiyle ortaya konulmuştur. Sürpriz olarak, hayvan modellerinde BHA'nın farklı karsinojenlere karşı antikarsinojenik ektivite gösterdiği rapor edilmiştir (37). Bu farklı bulgular tedavi esnasında belki de uygulanan doz ile açıklanabilir. Dünyanın belirli bir parçasında insanlar günlük olarak BHA ve BHT den 0.1 mg/kg almaktadır. Bu sentetik antioksidanların LD_{50} dozu 2 mg/kg olduğu bir çok hayvan çalışmasında rapor edilmiş, kronik alımında insan sağlığı üzerine toksisitesi artan şekilde doğrulatılmaya başlanmıştır. Yiyeceklerde BHT ve BHA gibi antioksidanların yüksek konsantrasyonlarda bulunması, ilginç bir şekilde onların raf ömürlerini artırmaktan ziyade pro-oksidan aktivitelerine bağlı olarak bozulmasını da artırabilmektedir (38).

İnsan ile ilişkili olarak, diyet içeriklerinin antimutajen, antikarsinojen, yaşlanmayı geciktirici etkileri gibi sağlık için yararlı fonksiyonları onların antioksidan özellikleri ile ilgili olarak tartışılmaktadır (14). Doğal antioksidanlardan zengin diyetlerin hastalık gelişimi ve ilerlemesi üzerine önleyici etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmalar, araştırmalarda anahtar rol oynamışlardır (35). Aslında, kardiyovasküler hastalıklar (CVD) gibi oksidatif stres ile ilişkili kronik hastalıkların gelişiminin bitkisel kaynaklı yiyecekler tarafından önlendiği faraziyesi ile, meyve ve sebzelerin düzenli bir şekilde alımının uzun yaşam süresi arasında ilişkili olabileceğine dair araştırmalar yapılmıştır (39). Uzun süreli düzenli sebze ve meyve alımının koroner arter hastalığı riskini düşürdüğü ilaveten yüksek oranda sebze ve meyve alımı ile iskemik ve hemorajik inme arasında negatif bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir

(40). Bununla birlikte artan deliller, bitkisel yiyeceklerin sağlığa yararlı etkilerinin içerdikleri spesifik bileşiklerden ziyade meyve ve sebzelerin bütününde bulunan kompleks karışımın sinerjik etkilerinden kaynaklandığını göstermektedir (41). Daha önce yapılan epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmalarda artan karotenoid alımının gastrointestinal sistem veya akciğer kanser gelişim riskini ve kardiyovaküler hastalık riskini azalttığı ileri sürülürken, bir çalışmada ß-karoten alımının nonmelanoma deri kanser insidansında bir değişiklik yapmadığı, diğer bir çalışmada ise sigara içenerde ß-karoten alımının akciğer kanser insidansını düşürmede yaralı olmadığı hatta zararlı etkisini artırabildiği gösterilmiştir (41).

2.3. Eksojen Antioksidanlar ve Kanser

Son yıllarda kanser oluşumunun önlenmesi ile ilgili yoğun araştırmalara rağmen, bütün dünyada kanser insidansının giderek arttığı görülmektedir. Yağlardan düşük ve yüksek antioksidan içerikli lifli gıdaların alımı etkili bir şekilde tavsiye edilmesine rağmen kanser insidansı halen düşürülememiştir. Nedenlerden biri de kanserden korunmada eksojen antioksidan alım şekli ve dozunun yeterince bilinmemesi olabilir. Antioksidanların faydalı etkilerini gösteren çalışmalar yanında hiç etkisinin olmadığını veya kanser insidansını artıran zararlı etkilerine dair çalışmalar da vardır (42). Kanser ve antioksidanlar ile ilgili bazı çalışmalar antioksidanlardan zengin beslenme, düşük yağ ve yüksek lifli diyet ile kanser riski arasında negatif bir ilişkinin olduğunu göstermesine rağmen, bazı çalışmalar diyetle yüksek miktarda antioksidan alımının kanser riskini artırdığını göstermişlerdir (43). Yüksek doz eksojen antioksidanların pro-oksidatif etkiyle ROS artışına neden olarak kanser riskini artırdığı düşünülmektedir. Antioksidanların yüksek dozlarının selektif olarak kanser hücrelerini öldürmesi de pro-oksidatif etkileri nedeniyledir. Çünkü, kanser hücrelerinin yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle endojen ROS üretimi fazla olduğundan, yüksek doz antioksidanların neden olduğu pro-oksidan aktivite ile birlikte, kümülatif etki ile kanser hücrelerinin selektif hasarına ve ölümüne neden olabilmektedir (44). Dolayısı ile, antioksidanların preventive ve terapotik dozlarını tespit etmek çok önemlidir. Preventive doz kanser veya normal hücre büyümesini etkilemeyen veya kanser oluşumunu önleyen doz olarak tanımlanabilir. Terapotik doz ise kanser hücrelerini öldüren dozdur (45). Örneğin, yüksek kanser riski taşıyan erişkin bir insanda alınması gereken günlük preventive doz, A vitamini için 500 IU'ye kadar, C vitamin için 2 gr'a kadar, karotenoidleri için 25 mg'a kadar ve selenometiynin için 200 mg'a kadar iken, standart tedavi altında olan veya hiç bir tedavi almayan kanser hastalarının alması gereken terapotik doz, A vitamin için 25.000 IU veya üstü, C vitamin için 10 gr veya üstü, karotenoidler için 100 mg veya üstü, selenometiyonin için 300 mg veya üzeri olmalıdır (45).

Bazı deneyler antioksidanların kanser hücrelerinde ve in vivo ortamda iyonize radyasyon ve kemoterapotiklerin antiproliferatif etkisini sinerjistik veya additive etki ile artırabildiğini göstermiştir (46). Bu çalışmalarda, yüksek doz antioksidanların standart kemoterapinin etkinliğini, onların toksisistelerini artırarak tümöre cevaplarını artırabildikleri gösterilmiştir. Yüksek doz antioksidanların tümör hücreleri üzerine selektif etkileri tam olarak anlaşılmış değildir. Bununla birlikte, yüksek doz antioksidanlar terapotik doz olarak nitelendirilmelidir. Standart tedavi ile birlikte tek başına veya kombine yüksek doz atioksidan alımının selektif olarak kanser hücrelerini öldürdüğü, düşük doz antioksidanların ise kanser hücrelerinin proliferasyonu artırdığı, radyasyon ve kemoterapotik tedavinin etkinliğini düşürdüğü tespit edilmiş, düşük doz C vitamininin kanser hücrelerini prolifere etmesine rağmen, aynı antioksidanın yüksek dozlarının bazı kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (47).

Bazı onkoloklar hastalarını radyasyon tedavisi veya kemoterapi esnasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra bile antioksidan almamaları konusunda uyarırlarken, bir kısım onkoloklar ise düşük doz antioksidan içeren çoklu vitamin preparatları tavsiye edebilmektedirler (45). Bu tavsiyeler yanlış olabilir, çünkü normal hücreler gibi kanser hücreleri de çoğalmaları ve yaşamaları için antioksidanları da içeren mikro besinlere gereksinim duyarlar. Diyetle alınan düşük doz antioksidanlar bazı kanser hücrelerinin proliferasyonunu stimule edebilir (48). Dolayısı ile düşük doz antioksidan içeren multivitamin preparatların tedaviden sonra kullanılması, bazı kanser hastalarında primer kanser hücre kalıntılarını stimule ederek primer tümörlerin rekürrensini artırma riski olabilir. Bununla birlikte, kanser hastalarının %60'ı onkoloklarının bilgisi olmaksızın antioksidan takviyesi almakta ve bunların büyük bir kısmı standart tedavi ile kombine etmektedir. Bu uygulama, birçok multivitamin preparatları preventive dozda antioksidan içerdiği için, standart tedavinin etkinliğini interfere edeceğinden zararlı olabilir. E ve C vitamini, selenyum, retinol ve ß-karoten gibi vitaminlerin düşük dozları, kanser hücrelerini standart tedavide kullanılan kemoterapotik ajanlar veya radyasyonun oluşturduğu serbest radikal hasarına karşı koruyarak sitotoksik etkilerini azaltabilmektedir (49). Çoğu zaman da ne onkoloklar, ne de hastalar sıklıkla radyasyon veya kemoterapi esnasında düşük preventive dozlarda antioksidan almanın potansiyel tehlikesi hususunda yeterince bilgi sahibi değillerdir (45). Dolayısı ile kanser hastalarında standart tedavi ile birlikte antioksidanlar kullanılcak ise aşağıdaki hususlara dikkat edilmesi gerekir.

1. Tümör hücreleri ve kanser hücrelerinin antioksidan dozlarına cevabı farklıdır.
2. Antioksidanların preventive dozları ile terapotik dozlarının kanser hücreleri üzerine etkileri farklıdır.
3. Antioksidanların terapotik dozları tümör hücrelerinin sadece çoğalmasını değil, standart tedavilerin tosisitelerini azaltıp, etkinliğini artırır.
4. Antioksidanların preventive dozları kanser hücrelerinin çoğalmasını stimule ederken standart tedavinin etkinlğini azaltabilir.
5. Çoklu antioksidanlar bir çeşit antioksidandan daha etkilidir.

6. Antioksidanların terapotik dozlarının etkili olabilmei için standart tedaviden 3-5 gün önce başlanmalı, günde iki kez verilmeli ve tedavi periyodu boyunca devam edilmelidir (45).

Kanser hücreleri üzerine antioksidanların terapotik dozları, antioksidanın formu ve tipi, tedavi protkolü ve tümörün tipine göre, gen ekspresyonu, protein seviyeleri ve translokasyonları, proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozis gibi etkilere neden olmaktadır. Birden fazla antioksidanın tedavide birlikte kullanımı additive veya sinerjik etkilere neden olabilmektedir. Çoklu antioksidanların terapotik dozda kanser hastalarında kullanımının tek tip antioksidandan daha etkili olduğu, antioksidanların terapotik dozlarının standart tedavide kullanılan kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğini artırdığı da gösterilmiştir (50).

3. Sonuç

Serbest radikaller dış yörüngesinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan kimyasal ürünlerdir. Serbest radikaller aerobik metabolizma esnasında hayvan ve bitkilerde üretilirek, memeli ve bitkilerde oksidatif strese bağlı lipit peroksidasyonu, protein ve DNA hasarı ile hücrelerin ölümüne veya kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi kronik hastalıklara neden olabilmektedir.

Serbest radikallerin oluşturabileceği oksidatif hasarın önlenebilmesi için endojen üretilen antioksidan enzim ve diğer moleküller yetersiz kaldığından eksojen olarak alınan antioksidanlar, serbest radikallere karşı korunmada yararlıdır ve insanlarda pek çok hastalığın ve kanserin önlenmesinde önemli rol oynarlar. Bununla birlikte, yüksek doz eksojen antioksidanlar tam tersine pro-oksidan etkiyle oksidatif hasara neden olarak kansere kadar giden kronik hastalıkların nedeni olabilir. Dolayısi ile eksojen antioksidanlar düşük dozları olan preventive dozlarda oksidatif stresi azaltırken, yüksek doz olan terapotik dozlarda pro-oksidatif etkiyle ROS üretimini artırarak kanser hücrelerinin selektif ölümünü ve standart tedavinin etkinliğini artırabilir.

Dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan antioksidan içeren besinlerin ve özellikle fitoterapotik ajanların içerdiği antioksidanların, alınan doza göre iki yönü keskin kılıç gibi, zıt etkilere sahip olabildiği unutulmamalıdır. Özellikle geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan herbir fitoterapotik ajanın, sentetik ilaçlarda olduğu gibi, hastalıktan korunmada ya da kanser gibi kronik hastalıkların tedavisinde kullanılacak dozları perklinik ve klinik çalışmalarla belirlendikten sonra, hedefe yönelik olarak kullanılmalı, aksi takdirde fayda yerine ciddi zararlara neden olabileceği unutulmamalıdır.

Yazar Katkıları: Fikir - A.K., Tasarım - A.K.; Denetleme - A.K., Ş.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.K., Ş.S.; Analiz ve/ veya Yorum - A.K., Ş.S.; Literatür Taraması - A.K., Ş.S.; Yazıyı Yazan - A.K.; Eleştirel İnceleme - Ş.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Author Contributions: Concept - A.K.; Design - A.K.; Supervision - A.K., Ş.S.;Funding- A.K., Ş.S.; Materials - A.K., Data Collection and/or Processing - A.K., Ş.S.; Analysis and/or Interpretation - A.K., Ş.S., ; Literature Review - A.K., Ş.S.; Writing- A.K.; Critical Review - Ş.S.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Flora S. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2007; 53: 1-2.
2. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39: 44-84. [CrossRef]
3. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate, and peroxynitritea. Ann N Y Acad Sci 1993; 686: 12-27. [CrossRef]
4. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. International journal of biomedical science: IJBS 2008; 4: 89.
5. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free radical biology and medicine 1996; 20: 933-56. [CrossRef]
6. Rosa EF, Takahashi S, Aboulafia J, Nouailhetas VL, Oliveira MG. Oxidative stress induced by intense and exhaustive exercise impairs murine cognitive function. Journal of neurophysiology. 2007; 98: 1820-6. [CrossRef]
7. Bouayed J. Polyphenols: a potential new strategy for the prevention and treatment of anxiety and depression. Current Nutrition & Food Science 2010; 6: 13-8. [CrossRef]
8. Kumar A, Goyal R, Prakash A. Possible GABAergic mechanism in the protective effect of allopregnenolone against immobilization stress. European journal of pharmacology 2009; 602: 343-7. [CrossRef]
9. Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Systemic oxidative stress is increased to a greater degree in young, obese women following consumption of a high fat meal. Oxidative medicine and cellular longevity 2009; 2: 19-25. [CrossRef]
10. Kocyigit A, Erel O, Gur S. Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. Clinical biochemistry 2001; 34: 629-33. [CrossRef]
11. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? Journal of neurochemistry 2006; 97: 1634-58. [CrossRef]
12. Ullah M, Ahmad A, Khan HY, Zubair H, Sarkar FH, Hadi S. The pro-oxidant action of dietary antioxidants leading to cellular DNA breakage and anticancer effects: implications for chemotherapeutic action against cancer. Cell biochemistry and biophysics 2013; 67: 431-8. [CrossRef]
13. Sahiner UM, Cansin Sackesen M. Oxidative stress and antioxidant defense. 2012.
14. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2009; 2: 270-8. [CrossRef]
15. Martin K, Barrett J. Reactive oxygen species as double-edged swords in cellular processes: low-dose cell signaling versus high-dose toxicity. Human & experimental toxicology 2002; 21: 71-5. [CrossRef]
16. Andre CM, Larondelle Y, Evers D. Dietary antioxidants and oxidative stress from a human and plant perspective: a review. Current Nutrition & Food Science 2010; 6: 2-12. [CrossRef]
17. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology 2007; 39: 44-84. [CrossRef]
18. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. The American journal of clinical nutrition 1995; 62: 1322S-6S.
19. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. The American journal of clinical nutrition 2004; 79: 727-47.

20. Kocyigit A, Koyuncu I, Taskin A, Dikilitas M, Bahadori F, Turkkan B. Antigenotoxic and antioxidant potentials of newly derivatized compound naringenin-oxime relative to naringenin on human mononuclear cells. Drug and chemical toxicology 2015: 1-8.
21. Azam S, Hadi N, Khan NU, Hadi SM. Prooxidant property of green tea polyphenols epicatechin and epigallocatechin-3-gallate: implications for anticancer properties. Toxicology in vitro. 2004; 18: 555-61. [CrossRef]
22. Yen G-C, Duh P-D, Tsai H-L, Huang S-L. Pro-oxidative properties of flavonoids in human lymphocytes. Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 2003; 67: 1215-22. [CrossRef]
23. Robaszkiewicz A, Balcerczyk A, Bartosz G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells. Cell biology international 2007; 31: 1245-50. [CrossRef]
24. Wätjen W, Michels G, Steffan B, Niering P, Chovolou Y, Kampkötter A, et al. Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis. The Journal of nutrition 2005; 135: 525-31.
25. Galati G, O'Brien PJ. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. Free Radical Biology and Medicine 2004; 37: 287-303. [CrossRef]
26. Decker A. Phenolics: prooxidants or antioxidants? Nutrition Reviews 1997; 55: 396-8. [CrossRef]
27. Gordon MH. The development of oxidative rancidity in foods. Antioxidants in food practical applications 2001.
28. Maisuthisakul P, Suttajit M, Pongsawatmanit R. Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. Food chemistry 2007; 100: 1409-18. [CrossRef]
29. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. Free Radical Biology and Medicine 1997; 22: 749-60. [CrossRef]
30. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. The Journal of nutritional biochemistry. 2002; 13: 572-84. [CrossRef]
31. Maeta K, Nomura W, Takatsume Y, Izawa S, Inoue Y. Green tea polyphenols function as prooxidants to activate oxidative-stress-responsive transcription factors in yeasts. Applied and environmental microbiology. 2007; 73: 572-80. [CrossRef]
32. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. Biochemical pharmacology. 2006; 72: 1439-52. [CrossRef]
33. Yeh S-L, Wang H-M, Chen P-Y, Wu T-C. Interactions of β-carotene and flavonoids on the secretion of pro-inflammatory mediators in an in vitro system. Chemico-biological interactions 2009; 179: 386-93. [CrossRef]
34. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? Free Radical Biology and Medicine 2004; 36: 838-49. [CrossRef]
35. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92: 154-60. [CrossRef]
36. Chepulis LM, Starkey NJ, Waas JR, Molan PC. The effects of long-term honey, sucrose or sugar-free diets on memory and anxiety in rats. Physiology & behavior 2009; 97: 359-68. [CrossRef]
37. King MM, McCay PB, Kosanke SD. Comparison of the effect of butylated hydroxytoluene on N-nitrosomethylurea and 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary tumors. Cancer letters 1981; 14: 219-26. [CrossRef]
38. Akoh CC, Min DB. Food lipids: chemistry, nutrition, and biotechnology: CRC Press; 2008. [CrossRef]
39. Gormaz JG, Quintremil S, Rodrigo R. Cardiovascular Disease: A Target for the Pharmacological Effects of Quercetin. Current topics in medicinal chemistry. 2015; 15: 1735-42. [CrossRef]
40. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. The Lancet 2006; 367: 320-6. [CrossRef]
41. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. The American journal of clinical nutrition 2003; 78: 517S-20S.
42. Tong L, Chuang CC, Wu S, Zuo L. Reactive oxygen species in redox cancer therapy. Cancer Lett 2015; 367: 18-25. [CrossRef]
43. López-Lázaro M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. Molecular nutrition & food research 2008; 52: S103-S27. [CrossRef]
44. Leon-Gonzalez AJ, Auger C, Schini-Kerth VB. Pro-oxidant activity of polyphenols and its implication on cancer chemoprevention and chemotherapy. Biochem Pharmacol 2015. [CrossRef]
45. Prasad KN. Micronutrients in Health and Disease: CRC Press; 2010. [CrossRef]
46. Hosseini A, Shafiee-Nick R, Mousavi SH. Combination of Nigella sativa with Glycyrrhiza glabra and Zingiber officinale augments their protective effects on doxorubicin-induced toxicity in h9c2 cells. Iranian journal of basic medical sciences. 2014; 17: 993-1000.
47. Prasad KN, Hernandez C, Edwards-Prasad J, Nelson J, Borus T, Robinson WA. Modification of the effect of tamoxifen, cis-platin, DTIC, and interferon-α2b on human melanoma cells in culture by a mixture of vitamins. 1994.
48. Crowe DL, Kim R, Chandraratna RA. Retinoic Acid Differentially Regulates Cancer Cell Proliferation via Dose-Dependent Modulation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway11NIH grant DE10966. Molecular cancer research. 2003; 1: 532-40.
49. Akan Z, Garip AI. Antioxidants may protect cancer cells from apoptosis signals and enhance cell viability. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP 2013; 14: 4611-4. [CrossRef]
50. Kumar B, Jha MN, Cole WC, Bedford JS, Prasad KN. D-alpha-tocopheryl succinate (vitamin E) enhances radiation-induced chromosomal damage levels in human cancer cells, but reduces it in normal cells. Journal of the American College of Nutrition 2002; 21: 339-43. [CrossRef]