Kansere Karşı Koruyucu Yeni Bir Öge: Skualen

A New Item for Protection Against Cancer: Squalene

Rukiye Bozbulut[1], Gamze Akbulut[2]

[1] Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Gazi Hastanesi Beslenme ve Diyet Bölümü, Ankara, Türkiye
[2] Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Akdeniz popülasyonlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalar, zeytinyağı tüketiminin kanser riskinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Zeytinyağının kanser riskini azaltıcı etkisindeki en önemli etmenlerden birinin bileşimindeki yüksek skualen içeriği olduğu düşünülmektedir. Kolesterol sentezinde bir öncü molekül olan skualen, terpenoid ailesine ait doğal bir bileşendir. Hem hayvan modellerinde, hem de in-vitro ortamlarda yapılan çalışmalarda skualenin antikanser, antioksidan, ilaç taşıyıcı, detoksifiye edici özellikleri bildirilmiştir. Son yıllarda gösterilen başlıca terapötik kullanımı çeşitli kanser türlerinde adjuvan tedavi olmasıdır. Skualen, reaktif oksijen türlerini süpürücü ajan olarak intraselüler oksidatif stresi azaltmakta ve yüksek etkili bir antioksidan olarak görev yapmaktadır. Ayrıca kanserojenik (tekli) oksijen türlerini yok ederek deri yüzeylerini lipid peroksidasyonundan korumaktadır. Deneysel çalışmalar, skualenin çeşitli kanserlerin tedavi süreçlerinde destekleyici olarak kullanılabileceğini, koruyucu etkisinin kanser tedavisi öncesi ve/veya sırasında verildiğinde gözlendiğini bildirmektedir.

Anahtar kelimeler: *Kanserojenez, kemoprevensiyon, zeytinyağı, skualen*

ABSTRACT

Epidemiological studies in Mediterranean populations show that the olive oil consumption causes a reduction in cancer risk. It is considered that high content of the squalene in the olive oil is one of the most important factors in reducing the risk of cancer. Squalene, a precursor in the synthesis of cholesterol is a natural component of terpenoids family. Both in animals and in vitro studies, squalene's anticancer, antioxidant, drug carrier, detoxification features have been reported. In recent years it is shown that the main therapeutic use of squalene is an adjuvant therapy in various cancers. Squalene might reduce the intracellular oxidative stress acting as a reactive oxygen species scavenging agent and it serves as a highly effective antioxidant. It also may protect the cell from lipid peroxidation by eliminating the carcinogenic singlet oxygen species. Experimental studies report that squalene can be used as promoters in the process of treatment of various cancers, protective effect was observed when administered before and/or during the treatment of cancer.

Keywords: *Carcinogenesis, chemoprevention, olive oil, squalene*

GİRİŞ

Kanser, büyüme özellikleri bozulmuş hücrelerin klonal çoğalma ve yayılımıyla gelişen en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (1). Dünya genelinde ölüm nedenleri incelendiğinde 2013 yılında ölümlerin %70'inin bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklandığı, bu oranın %15'inin de kansere bağlı ölümler olduğu belirlenmiştir (2).

Kanserlerin %10-15'inin kalıtımla ilgili olduğu, ancak çevresel etmenlerin (sigara kullanımı, mesleki ve çevresel kimyasallar, radyasyon, beslenme ile ilgili etmenler, yaşam tarzı ve sosyoekonomik etmenler, bazı virüs, bakteri veya parazitler) kanser etiyolojisinde büyük rol oynadığı bildirilmektedir (1,3). Doll ve Peto'nun 1981 yılında yapmış oldukları bir çalışmaya göre, Amerika'da tanı konulmuş tüm kanserlerin %35'inin altında diyete bağlı etmenler yatmaktadır (4). Çevresel etmenlerin ve beslenme alışkanlıklarının olumlu yönde olması kanserden korunmada oldukça önemlidir (1). Besinlerde pek çok kemopreventif ajan doğal olarak bulunmaktadır. Bu diyet bileşenleri kansere karşı korumayı çeşitli mekanizmalarla gerçekleştirebilmektedir. Bu mekanizmalardan bazıları 1.

İletişim/Correspondence:
Uzm. Dyt. Rukiye Bozbulut
Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Gazi Hastanesi Beslenme ve Diyet Bölümü, Beşevler, Ankara, Türkiye

E-posta: *dyt_rukiye@hotmail.com*
Geliş tarihi/Received: *27.06.2016*
Kabul tarihi/Accepted: *22.08.2016*

evre ve 2. evre enzimlerinin modülasyonu, kanserojenlerin yıkılması, nitrozlanmanın engellenmesi, antioksidan aktivite, gen ekspresyonu modülasyonu, hücre proliferasyonunun engellenmesi ve apoptozisin indüklenmesi şeklinde sıralanabilmektedir. Diyetsel kemopreventif ajanların belirlenmesi ve etki mekanizmalarının anlaşılması epidemiyolojik çalışmaların planlanmasında ve kanseri önleme stratejilerinin tasarlanmasında giderek daha önemli hale gelmektedir (3,5,6).

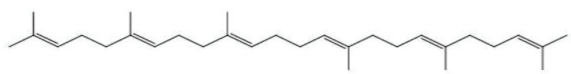
Beslenmenin insan sağlığı üzerine etkisini inceleyen bilimsel çalışmalar, Akdeniz diyetine uyumun kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türleri gibi dejeneratif hastalıkların insidansını azalttığını vurgulamaktadır (7). Tarihsel olarak kanser türlerinin insidansı Akdeniz ülkelerinde kuzey Avrupa ülkelerine kıyasla daha az görülmektedir (8). Yapılan bir çalışmada, her iki bölgede sigara içme oranı ve diyetle toplam yağ alımı aynı olmasına rağmen, akciğer kanserinin mortalite hızının Güney İtalya'da Kuzey İtalya'dan daha az olduğu saptanmıştır. Güney İtalya bölgesinde yaşayan halkın geleneksel beslenme tarzı zeytin, zeytinyağı ve balıktan oluşmakta iken, Kuzey İtalya'da daha çok kırmızı et ve tereyağı tüketilmektedir. Bu farklılığın Akdeniz ülkelerinde tüketilen Akdeniz tipi beslenme modeliyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (9).

Kanser etiyolojisinde sadece diyet yağlarının miktarının değil, türlerinin de önemli olduğu bildirilmektedir (10). Zeytinyağı, Akdeniz diyetinde diyet yağının temel kaynağını oluşturmaktadır. Zeytinyağının öğün örüntüsünün bir parçası olarak tüketilmesi durumunda kanser riskinde büyük bir azalma görüldüğü belirtilmektedir (11). Kanserde zeytinyağının spesifik etkilerini konu alan bir çalışmada, enerji alımının meme kanserinde risk etmeni olan mamografik yoğunluğu artırmasına rağmen, zeytinyağı tüketiminin mamografik yoğunluğu azalttığı ileri sürülmektedir (12). Yapılan benzer bir çalışmada, sızma zeytinyağı eklenmiş Akdeniz diyeti, sert kabuklu kuruyemiş eklenmiş Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyetin meme kanseri riski üzerine etkileri incelenmiş ve meme kanserini önlemede sızma zeytinyağı eklenmiş Akdeniz diyetinin daha fazla etkisinin olduğu saptanmıştır (13).

Oleik asit içeriği yüksek olan zeytinyağı, aynı zamanda skualen, α-tokoferol, fenolik bileşikler ve lignanlar gibi kemopreventif aktiviteye sahip bileşikler içermektedir. Zeytinyağının bazı kanser türlerindeki koruyucu rolünün sahip olduğu bu bileşiklerden kaynaklandığı belirtilmektedir (14). Ancak oleik asit, aynı zamanda hayvansal yağlarda (%22-53), mısır (%30), palm (%43), yer fıstığı (%49), soya fasulyesi (%25) ve ay çekirdeği (%33) yağı gibi bitkisel yağlarda da kayda değer miktarlarda bulunmaktadır. Oleik asitten zengin diğer hayvansal ve bitkisel yağ türlerinin kolon ve meme kanseri riskiyle büyük ölçüde ilişkili olduğu ve kemirgenlerde genel olarak tümör destekleyici olarak rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle, zeytinyağının kanser gelişiminde ve ilerlemesindeki koruyucu etkisi (tekli) doymamış yağ asidi (oleik asit) içeriği ile tam olarak açıklanamamaktadır (15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda zeytinyağına özgü olup nitelik ve nicelik olarak diğer katı ve sıvı yağlardan farklı olan, tümör oluşumunda koruyucu etkisi bulunan bileşenlerin rollerine dikkat çekilmekte, skualenin kemopreventif aktivitesi birçok araştırmacı tarafından ilgi odağı haline gelmektedir (10,16,17). Bu derleme makalenin amacı skualen ve kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Skualen

Terpenler (veya terpenoidler) çeşitli kimyasal, yapısal ve işlevsel özellik gösteren bir grup moleküldür (18). Skualen ($C_{30}H_{50}$) altı izopren birimden oluşan ve yapısal olarak karatonoidlere (beta-karoten ve likopen) benzeyen çoklu doymamış bir triterpendir. (19,20). Antioksidan yapısı altı izopren ünitesinden kaynaklanmaktadır (17). Skualenin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Skualenin kimyasal yapısı (17)

Skualen, ilk kez 1906 yılında Japon endüstri mühendisi olan Mitsumaru Tsujimoto tarafından keşfedilmiştir. Dr. Keijiro Kogami 1930 yılında skualenin sağlık üzerine yararlı etkileri konusunda çalışmıştır. Robinson 1934 yılında skualenin steroid moleküllere doğrudan siklize olduğunu

ileri sürmüştür. Nobel ödüllü araştırmacı olan Paul Karrer 1936 yılında ilk defa skualenin biyokimyasal yapısını tanımlamış, 1963 yılında ise aynı zamanda insan vücudunda bulunduğunu keşfetmiştir. Bu alanda yapılan araştırmalar, 1963 yılında Doğa Dergisi'ndeki yayınlanan bir makalenin skualenin makrofajları uyarmasından bahsetmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Detoksifikasyon işlevinin olduğu 1982 yılında rapor edilmiştir. Radyasyona maruziyete karşı koruyucu etkileri 1993 yılında saptanırken, 1995 yılında ise Japon araştırmacılar tarafından derideki lipidleri UV kaynaklı oksidasyondan koruduğu ispat edilmiştir (17,21).

İnsanlar da dahil olmak üzere tüm hayvan ve bitkiler skualen sentezleme yeteneğine sahiptir. Skualen bitkilerde fitosterol ve hayvanlarda kolesterol biyosentezinin bir ara ürünüdür (14,19). Vücudumuz ortalama 1.5 g/gün skualen sentezlemektedir (17). Skualen insanlarda endojen biyosentezinin yanında diyet kaynaklarından da sağlanabilmektedir (22). Başta köpekbalığı karaciğeri, sızma zeytinyağı, buğday tohumu, pirinç kepeği olmak üzere doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Sızma zeytinyağındaki en önemli hidrokarbon skualendir (%90'dan daha fazla) (18). Zeytinyağı %0.2-0.7 arasındaki düzeylerde skualen içermekte ve zeytinyağının skualen içeriği diğer bitkisel yağlardan 300 kat daha yüksek olabilmektedir (14,19).

Psomiadu ve Tsimidou (23) çalışmalarında 24 ay boyunca oda sıcaklığında ve karanlıkta saklanan sızma zeytinyağının skualen içeriğinde önemli bir azalmanın olmadığını belirtmektelerdir. Ancak rafinasyon işlemi boyunca skualen içeriği azalmaktadır (24). Sızma zeytinyağındaki skualen hızlandırılmış depolama koşulları altında (60 °C) yüksek stabilite göstermektedir. İndüksiyon periyodunda %20'lik bir kayıp görülmektedir (25).

İnsanlarda deri ve karaciğerde sentezlenen skualen kanda çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoproteinlerle (LDL) taşındıktan sonra büyük oranda yağ bezleri tarafından salgılanmaktadır (18). İnsanlarda diyetle tüketilen skualenin gastrointestinal emilim oranının %60-85 olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli dokulara gastrointestinal sistemden dağılmaktadır. Tüm vücutta yaygın dağılımına rağmen, çoğu deriye geçtiğinden serumda yüksek düzeylerde (%12), adipoz dokuda ise daha düşük (<%0.04) düzeylerde bulunmaktadır (14,22). Toplam deri yüzeyindeki günlük salgısı 125-475 mg/gün olarak saptanmıştır (17). Skualen yumuşak ve güzel bir tada sahiptir. Diyetle alınan skualen miktarının artması plazma skualen düzeylerini dikkat çekici bir şekilde artırmaktadır (20,26).

İnsan adipoz dokusundaki skualenin, %80'inin nötral yağ damlacıklarında, %20'sinin mikrozomal membrana bağlı olduğu ve yüksek düzeylerinin en çok yağ dokularında bulunduğunu ifade edilmektedir. Yalnızca mikrozomal membrana bağlı olan skualenin metabolik olarak aktif olduğu, yeni oluşan skualenin yaklaşık %90'ının yağ damlacıklarında depolandığı ve sadece %10'unun kolesterol sentezinde kullanıldığı ileri sürülmektedir. Skualen, kolesterol ve bütün steroid hormonlarının sentezinde öncü molekül olarak görev almaktadır. Kolesterol sentezinin ön maddesi asetil-CoA olup bu sentez, mevalonik asit ve skualen üzerinden yürümektedir (20). Skualenin kolesterol sentezinde ara molekül olmasından dolayı teorik olarak aterosklerozis gelişim riskini artıracağı düşünülebilir. Ancak skualenin serum kolesterol düzeylerine etkisinin olmadığı hatta azalttığı ifade edilmektedir. Bu durum kolesterolün safra asidi olarak fekal eliminasyonunun artmasına ve diyet skualeninden elde edilen kolesterol sentezi ile HMG-CoA redüktaz enziminin inhibasyonuna bağlanmaktadır (27). Ayrıca bu doğal izoprenoidin makrofajlardaki bir çöpçü reseptör olan CD36'nın ekspresyonunu azaltarak aterosklerotik lezyonları iyileştirdiği bildirilmektedir (28). Skualenin kolesterol metabolizmasının düzenlenmesine ve LDL kolesterol düzeylerinin en düşük düzeyde tutulmasına katkıda bulunmasının yanında selüler ve sitoplazmik membranları oksidatif stresten koruma, tümör hücrelerinin büyümelerini baskılama görevleri de bulunmaktadır (17,20). Ayrıca oksijenin selüler düzeye ulaşmasını kolaylaştırıp, aerobik metabolizma yoluyla organ işlevlerinde daha fazla iyileşme sağlamaktadır (17).

Skualen diyetle sağladığı yararlar, biyouyumluluğu, inertliği ve birçok avantajlı özelliğinden dolayı hastalık yönetimi ve tedavisi için beslenmede, farmasötik formülasyonlarda geniş ölçüde kulla-

nılmaktadır (18). Yüksek miktarlarda alınması durumunda serum biyokimyasal testleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir yan etki ve toksisite belirtisi bildirilmemiştir (5,20). Doz önerileri uygulamaya bağlı olarak değişebilmektedir. Normal kan lipid değerleri için 500 mg/gün'ün yararlı olabileceği, ancak yüksek dozların (1 g/gün'den fazla) bu uygulama için kontraendike olabileceği bildirilmektedir. İnsanlarda kanser tedavisinde adjuvan seçenek olarak uygulanacak en uygun doz konusunda bilgi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında teröpatik pencere olarak 2-5 g/gün doz aralığının uygun olabileceği belirtmektedir (20). Skualen, kronik kurşun zehirlenmesi tedavisi alan Uruguaylı çocuklarda yüksek detoksifiye özelliği ile oldukça yararlı bulunmuştur. Araştırmacılar 6.5 g/gün dozun hiçbir intolerans ve toksisite belirtisi yaratmadığını bildirmiştir (17).

Skulalenin Kanserojenez İnhibisyonu

Bu güne kadar hem hayvan çalışmalarında hem de laboratuvar ortamlarında skualenin antikanser, antioksidan, ilaç taşıyıcı, hipokolesterolemik, detoksifiye edici, cilt nemlendirici ve yumuşatıcı etkileri bildirilmiştir (15,19,26,28). Son zamanlarda ise birincil teröpatik kullanımı çeşitli kanserlerde adjuvan tedavi ögesi olması şeklindedir (20).

Skualen kansere karşı kemoprevantif etkisi nedeniyle diyetin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (29). Yüksek zeytinyağı tüketimi olan Akdeniz ülkelerinde skualenin ortalama alımı 200-400 mg/gün'ü bulabilmektedir. Akdeniz ülkelerindeki düşük kanser mortalitesinin yüksek skualen alımıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (27). Ayrıca köpekbalıklarında kansere rastlanılmaması yüksek oranlarda (%40) skualen içermelerine bağlanmaktadır (18).

Kemirgenler üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda, skualenin sarkomların yanı sıra deri, kolon ve akciğer kanserine karşı antitümör aktivite gösterdiği ileri sürülmektedir (30-32). Smith ve arkadaşları (30) diyet skualeninin farelerde 4-(metil nitrozamin)-1-(3 piridil)-1- butanon (NNK) kaynaklı akciğer tümör gelişimi üzerine etkisini incelemişlerdir. Nikotinin nitrozasyonundan oluşan NNK güçlü ve mutajen bir kanserojendir ve insan kanserojeni olduğundan şüphenilmektedir. Farelere NHK enjeksiyonundan iki hafta önce %2 skualen veya %19.6 zeytinyağı içeren diyet uygulanmış ve bu uygulama deney süresinin sonuna kadar devam ettirilmiştir. Çalışma sonunda, skualenle beslenen farelerde akciğer tümörü derecesi kontrol diyetiyle beslenen farelerden %58 oranında daha az bulunmuştur (30).

Rao ve arkadaşları (15) skualenin ratlarda azoksimetan (AOM) kaynaklı kolon aberan kript odağı üzerine etkisini incelemişlerdir. Aberan kript odakları, adenom ve karsinom gelişimine neden olan preneoplastik lezyonlardır. Çalışmada %1 skualen içeren diyet AOM tedavisinden iki hafta önce, tedavi süresince ve sonrasında uygulanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kolon aberan kript odağı gelişiminde %46 azalma gözlenmiştir. Skualenin kolon tümör oluşumuna karşı etkili bir inhibitör olduğu ileri sürülmüştür (15). Benzer şekilde Katdare ve arkadaşları da (33), skualenin preneoplastik oluşum ile ilişkili hücresel bir belirteç olan aberan hiperproliferasyonu engellediğini bildirmiştir. Hayvan modellerinde skualenin sodyum arsenit kaynaklı kardeş kromatid değişimini ve doz bağımlı olarak mikronükleus proliferasyonunu azalttığı ifade edilmektedir (34).

Yapılan bir çalışmada, sarkoma s-180 taşıyan dişi farelerde skualenin anti-tümör aktivite ve konak immün yanıt üzerine etkileri incelenmiştir. İntraperitoneal uygulanan skualen, retiküloendotelyal sistemi geliştirmiş ve farelerin hayatta kalma süresini uzatmıştır (31). Storm ve arkadaşları (35) farelere toplam vücut gama radyasyonundan 14 gün öncesinden başlayıp 30 gün sonrasına kadar %2'si skualen içeren diyet uygulamışlardır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında skualenle tedavi edilen farelerde akyuvar sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur (35). Bir başka çalışmada, sukalenin (2 mol/kg) doksorubisin ile tedavi edilen tümör transplante edilmiş farelerde siklo-oksijenaz-2 (COX-2) expresyonunu, prostoglandin E2 ve plazma tiyobarbitürat reaktif madde düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (36).

Tatewaki ve arkadaşlarının (37) yaptıkları çalışmada, skualenin ataksi telenjiektazi mutant (ATM) bağımlı DNA hasarı sinyalleri üzerine inhibitör

etkisi incelenmiştir. Ataksi telenjiektazi mutant (ATM) ve ilgili protein kinazlar, DNA hasarı kontrol noktası sinyalizasyonunda bir ana kontrolör olarak önemli rol oynamaktadır. Skualenin hücre canlılığı ve A549 hücrelerinin hücre döngüsünü etkilemediği, ancak gama ışını (γIR) sitotoksisitesini artırdığı saptanmıştır. İn vitro ATM kinaz aktivitesi skualenle değişmemiş, ancak skualen hücrelerde Wip 1 ekspresyonunu artırmış, gama ışını ile işlem görmüş hücrelerde ATM aktivasyonunu baskılamıştır. Ayrıca p53, Chk1 gibi ATM efektörlerinin iyonize radyasyon indüklü fosforilasyonu skualenle tedavi edilen hücrelerde inhibisyona uğramıştır. Çalışmada skualenin malign hücrelerin, DNA metilasyon ajanları, DNA alkilleme ajanları ve topoizomeraz inhibitörleri gibi ATM aktivasyonuyla ilişkili anti-kanser ilaçlara duyarlılaştırılması için kullanılabileceği bildirilmektedir. Aynı zamanda skualenin özellikle işlevsel p53 yokluğu sonucu kemoterapi ve radyoterapiye direnç gösteren kanser hücrelerini hedef alan anti-kanser ilaçlarıyla birlikte kullanılabileceği belirtilmektedir (37).

Skualenin topikal uygulamalarının antikanserojenik etki gösterdiği bildirilmektedir (38). Fare deri tümörleri üzerine topikal olarak uygulanan skualenin, 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetatın tümör ilerletici etkisini baskıladığı belirtilmektedir (32).

Skualenin kemoterapatik kanser ajanlarıyla kombine şekilde kullanılmasının bu ajanların sitotoksik aktivitesini artırdığı ifade edilmektedir. Skualen adriamisin, 5-fluorourasil, bleomisin ve sisplatinin sitotoksisitesini güçlü bir şekilde artırmaktadır. Ancak en güçlü etkisinin bleomisinde görüldüğü bildirilmektedir (17). Yapılan bir çalışmada, P-388 fare tümör modelinde skualenin 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil) metil]-1-(2-kloroetil)-1-nitrozüre (ACNU) ile birlikte uygulandığında ACNU'nun anti-tümör aktivitesini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (39). Miyelosupresyon, pek çok kanser kemoterapi rejimi ile ilişkili başlıca toksisitedir. Bu açıdan skualenin antikanser ilaçların faaliyetleri üzerine gösterdiği modülatör etkisinin altta yatan mekanizmalarından biri miyelosupresyonu önlemesinin olabileceği düşünülmektedir (40).

Skualen emülsiyonları aynı zamanda çeşitli antikanser maddeleri için etkili bir taşıma aracı olarak kullanılmaktadır. Cansız mikrobakteriyal aşılar olan Bacillus Calmette-Guarin hücre duvarları veya 6-6'-dimikolat-a-D-trehalozun, skualenle emülsifiye olduğunda farelerdeki fibrosarkomları etkin bir şekilde gerilettiği bildirilmektedir. Benzer şekilde skualen veya skualen içeren formülasyonların (skualen, A ve E vitamini, mineral yağ ve aloe vera içeren Roidex), 7,12- dimetilbenz [a] antrasen enjekte edilmiş farelerde tümör oluşumunu engellediği belirtilmektedir. Tümör insidansı %5 skualen ile tedavi edilen farelerde %27, Roidex formülasyonu ile tedavi edilenlerde %20, mineral yağı ile tedavi edilenlerde ise %33 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar skualenin formülasyondaki diğer bileşenlerden bağımsız olarak tümör gelişimini inhibe etmede önemli katkılarının olduğunu göstermektedir (41,42).

Sonuç olarak, skualenin kanserojeneze karşı koruyucu etkisi genel olarak bazı mekanizmalar ile açıklanmaktadır (27).

1- Skualenin tümör inhibe edici rolünün HMG-KoA redüktaz inhibisyonundan ileri geldiği bildirilmiştir. HMG-KoA redüktaz aktivitesinin diyet skualeni tarafından azalmasının endojen kolesterol sentezindeki negatif geri besleme yoluyla olabileceği bildirilmektedir. Ratlarda meme kanserojenizi inhibisyonunda diyet kolesterolünün, HMG-KoA redüktazın negatif geri besleme inhibitörü olarak görev yaptığı düşünülmektedir (27,43). Kolesterol biyosentezi yolunda hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktaz, HMG-KoA'yı mevalonata indirgemektedir. Bu yolak DNA sentezi ve hücre proliferasyonu açısından oldukça önemlidir. HMG-KoA redüktaz inhibisyonun mevalonat sentezini azaltması, farnesil pirofosfat sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Farnesil pirofosfat sentezindeki azalma ise, pek çok onkogen proteinin farnelizasyonu için gerekli olan farnesillerin sağlanmasını azaltmaktadır (18). Yapılan bir çalışmada, beş gün boyunca %1'i skualen içeren diyetle beslenen ratlarda hepatik HMG-KoA redüktaz aktivitesinin %80 azaldığı gözlenmiştir (44).

İnsan tümörlerinin yaklaşık %30 kadarında ras genlerinin mutant olmasının rolleri bulunmaktadır.

Bu nedenle mutant ras onkogenlerinin manipülasyonu, ras ile güçlü ilişkili olan pankreas, kolon ve meme gibi kanserlerin önlenmesinde yararlı olabileceği bildirilmektedir (17). Newmark (22), %1 skualen içeren diyetin adenomatus poliposis koli geni mutasyonu olan farelerde bağırsak tümörü gelişimi üzerine etkisinin olmadığını gözlemlemiştir. Bu bağırsak tümörünün ras mutasyonuna sahip olmadığı, skualenin sadece ras mutasyonlu tümörlere karşı etkili olduğu ileri sürülmektedir (22).

2- Skualenin ksenebiyotik metabolize edici enzimlerin işlev ve biyosentezlerinin modülasyonunu sağlayarak tümör oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Ksenebiyotik metabolize edici enzimler kanserojenlerin metabolik aktivitelerini değiştirmektedir (27). Bu görüş, diyet skualeninin fare karaciğer mikrozomlarında NHK'nın metabolik aktivasyonunu anlamlı derecede artırdığının saptanmasıyla kanıtlanmıştır (30). Yapılan çalışmalarda, sitokrom P450 enzimlerinin insan ve hayvan dokularından hazırlanan mikrozomlardaki NHK aktivasyonuna katıldıkları gösterilmektedir (45,46). Farelerde P450 enzimlerinden CYP1A2, CYP2A ve CYP2B, NHK aktivasyonunu katalize etmektedir. Skualenin NHK aktivasyonundaki rolünü anlamak için yapılan bir çalışmada, skualenle tedavi edilen farelerin CYP1A2, CYP2A ve CYP2B enzimlerinin aktivitelerini karaciğer mikrozomlarında temsil eden metoksiresorufin O-dealkilaz, kumarin hidroksilaz ve pentoksiresorufin-O-dealkilaz enzimlerinin aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda metoksiresorufin O-dealkilaz (1.7 kat) ve kumarin hidroksilaz (2.4 kat) aktivitelerinde artış gözlenmiştir. Bu sonuçların skualenin karaciğerde NHK aktivasyonunun artırmasına yol açan CYP1A2 ve CYP2A enzimlerini uyardığını gösterdiği ifade edilmiştir. Skualenle beslenen fare karaciğerlerinde NHK metabolizmasında artış görülmesinin akciğere ulaşan NHK miktarında azalmaya neden olduğu bildirilmiş, bu nedenle skualenin NHK kaynaklı akciğer tümör gelişimini azaltmaya yardımcı olduğu görüşüne varılmıştır (46).

3- Diğer bir mekanizma ise skualenin serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri için süpürücü olarak görev yaptığı yönündedir. Oksidatif stres, kanser ve aterosklerozis gibi birçok hastalığa neden olan başlıca etmenlerden biri olarak görülmektedir. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) fazla üretimiyle ya da endojen antioksidan sistemin bozulmasıyla oluşmakta ve oksidatif hasarda artışa yol açabilmektedir. Serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri tarafından DNA, lipid ve proteinler gibi hücresel moleküllerde oluşan hasar karsinogeneze yol açan promutajenik lezyonlara neden olabilmektedir (27). Reaktif oksijen türleri, nükleer transkripsiyonel faktör kappa B (NFκB)'yi aktive etmekte, c-fos, c-myc ve c-jun gibi protoonkogen proteinlerin ekspresyonuna neden olmakta ve tümör invizyon ve metastazını kolaylaştırmaktadır (17).

Bütün kanserlerin patofizyolojisinde oksidatif stresin yer aldığı göz önünde bulundurulduğunda, insan hücrelerinde oksidatif stresin önlenmesi kanser gelişimini engellemek için uygun bir yol olabilmektedir. Antioksidan besin ögeleri serbest radikallere karşı vücut savunmasında önemli rol oynamakta ve dejeneratif hastalıkların başlamasını önlemektedir. Özellikle hücresel membranlarda bulunan antioksidanlar oksidatif hasarın neden olduğu hastalıkların önlenmesinde yararlı olabilmektedir (19).

Skualenin antioksidan özelliği sayesinde doku oksidan düzeylerini azaltarak DNA hasarı riskini azalttığı ve karsinogenez inhibisyonunda önemli rol oynadığı bildirilmektedir (27). Biyomembranları oksidatif strese karşı korumaktadır. Biyomembranlar özellikle çift lipid tabakasındaki hidrofobik bölgede serbest oksijen radikallerinin neden olduğu zarara karşı oldukça dayanıksızdır. Skualen genellikle bu hücresel bölgeye yerleşerek ve biyomembran boyunca serbestçe hareket ederek serbest radikalleri yakalamakta ve antioksidan görevini yerine getirmektedir (17,47).

Yapılan bir çalışmada, skualenin insan meme epitel hücrelerinde ROS düzeylerini azalttığı ve oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu olduğu, ancak bu durumun meme tümör hücrelerinde görülmediği bildirilmektedir (48). Skualenin bu seçici etkisi diğer hücre tiplerinde de tanımlanmıştır. Das ve arkadaşları (49) skualenin kemik iliği hücrelerindeki ROS düzeylerini azalttığını ancak

nöroblastoma hücrelerindeki ROS düzeylerini etkilemediğini saptamışlardır. Skualenin seçici etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bununla ilgili bazı olasılıklar öne sürülmüştür (19):

a) Skualenin etkisi seçici olarak kanser hücrelerinde etkili olmayan ancak, normal hücrelerdeki glutatyon düzeylerini artırmasından olabilmektedir. Bu durum ‘‘Glutatyon (GSH) Paradoksu’’ olarak tanımlanmaktadır.

b) Bu seçici duyarlılık, skualenin hücresel alım ve birikimindeki farklılıklardan veya mevalonat yolağının durumundan kaynaklanabilmektedir.

c) Normal hücrelerdeki antioksidan sistem regülasyonlarının tümör hücrelerinde farklı olmasından meydana gelebilmektedir.

Deri yüzeyindeki lipidlerin önemli bir fotoprotektif bileşeni olan skualen, kanserojenik singlet oksijen türlerini yok ederek derinin hücresel bileşenlerinde UV kaynaklı lipid peroksidasyonunu engellemektedir (50). Deneysel çalışmalar, skualenin kemirgenlerde kimyasal kaynaklı deri tümör oluşumunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini göstermektedir. Zeytinyağının oral olarak tüketiminin yanı sıra harici kullanımı da deriye foto-koruma sağladığı ifade edilmektedir (20).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çeşitli kanser türleri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar, Akdeniz bölgesinde yaşayan toplumlarda özellikle zeytinyağı tüketiminin fazla olmasının kanser riskinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Zeytinyağının kansere karşı koruyucu etkisinin içerisinde bulunan yüksek miktarda skualenden kaynaklandığı ile ilgili literatür mevcuttur. Skualenin anti-kanser özellikleri konusundaki epidemiyolojik, deneysel ve klinik kanıtlar umut vericidir.

Skualen terpenoid ailesine bağlı, yapısal olarak beta-karotene benzeyen doğal bir antioksidandır. Kolesterol sentezinde bir ara metabolittir. Serum kolesterol düzeylerini düşürmesinin yanında, toksik maddeleri temizleme, fotoprotektif, tümör protektif ve kardiyoprotektif özelliklere sahiptir. Deneysel çalışmalar skualenin kemirgenlerde kolon, akciğer ve deri tümör oluşumlarını inhibe ettiğini, bu nedenle çeşitli kanserlerin tedavileri sürecinde destekleyici olarak kullanılabileceğini bildirmektedir. Tümör hücreleri proliferasyonunda zayıf bir inhibitör olmasına rağmen, koruyucu etkisinden dolayı kanser tedavisine doğrudan veya dolaylı olarak katkıda bulunmaktadır. Skualenin koruyucu etkisi kanser tedavisi öncesi ve/veya sırasında verildiğinde gözlenmektedir. Ayrıca oral yoldan alındığında emilimleri iyi olduğu için teröpatik moleküllerin oral alımlarını iyileştirmek için de kullanılmaktadır. Ras farnelizasyonu inhibisyonu, kanserojen aktivasyonu modülasyonu, anti-oksidatif aktiviteler skualenin kemopreventif aktivitesindeki mekanizmalardır. Skualenin kemopreventif ajanlarla kombinasyonu bu ajanların sitotoksik etkilerini artırmakta ve kanserojeneze karşı daha fazla koruma sağlamaktadır. Ancak doğru doz ve uygun ajanların bulunması tedavi açısından oldukça önemlidir.

Hayvan çalışmaları azalan karsinogenezde skualenin etkisini gösterse de, bu bulgular insanlar üzerinde yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Mevcut kanıtlar ışığında kanser hastalarındaki kullanım aralığı 2-6 g/gün olarak bildirilmektedir. Akdeniz beslenme modelinin temel bileşenlerinden olan zeytin ve özellikle sızma zeytinyağının yeterli miktarlarda tüketimi devamlı bir skualen kaynağı olarak görülmektedir. Zeytinyağının skualen içeriği 0.8-13 g/kg arasında değişmektedir. Diyet yağı kaynağı olarak tek başına zeytinyağı kullanımında günde en az 200 mg skualen alımı sağlanabilmektedir. Bu doğal bileşenin insanlarda kanser önleyici özelliklerini tam olarak değerlendirebilmek için daha fazla ve ileri düzeyde çalışmaya gereksinme duyulmaktadır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: *Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

KAYNAKLAR

1. Yokuş B, Çakır DÜ. Kanser biyokimyası. Dicle Üniv Vet Fak Derg 2012;1(2):7-18.
2. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M,Vollset M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385(9963):117-171.

3. Albert DS, Colvin OM, Conney AH, Ernster VL, Garber JE, Greenwald P, et al. Prevention of cancer in the next millennium. Cancer Research 1999;59(19):4743-4758.
4. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981;66(6):1191-308.
5. Kellof GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA, Boone CW, Malone W, et al. Progress in cancer chemoprevention. Ann N Y Acad Sci 1999;889(1):1-13.
6. Smith TJ, Yang CS. Effects of food phytochemicals on xenobiotic metabolism and tumorigenesis. In: Huang MT, Osawa T, Ho CT, Rosen R, editors. Food Phytochemicals for cancer prevention 1. ACS Symposium Series Chapter 2. Fruits and vegetables,.2 nd ed, Washington DC, 1994;17-48.
7. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Cancer 2014;135(8):1884–1897.
8. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? Curr Nutr Rep 2016;5(1):9–17.
9. Taioli E, Nicolosi A, Wynder EL. Possible role of diet as a host factor in the etiology of tobacco-induced lung cancer: an ecological study in southern and northern Italy. Int J Epidemiol 1991;20(3):611–614.
10. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalder B, et al. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. Lancet Oncol 2000;1(2):107–112.
11. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimon L, Covas MI, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report. Jaén and Córdoba (Spain) 2008. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20(4):284-294.
12. Arenzana NG, Munoz ME, Lope V, Moreo P, Vidal C, Laso-Pablos S, et al. Calorie intake, olive oil consumption and mammographic density among Spanish women. Int J Cancer 2013;134(8):1916-1925.
13. Toledo E, Salvadó JS, Donat-Varga C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015;175(11):1752-1760.
14. Armutcu F, Namuslu M, Yüksel R, Kaya M. Zeytinyağı ve sağlık: Biyoaktif bileşenleri, antioksidan özellikleri ve klinik etkileri. Konuralp Tıp Dergisi 2013;5(1):60-68.
15. Rao VC, Newmark HL, Reddy BS. Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. Carcinogenesis 1998;19(2):287-290.
16. Psaltopoulou T, Kosti RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13.800 patients and 23.340 controls in 19 observational studies. Lipids Health Dis 2011;10(1):127–133.
17. Ronco AL, De Stéfani E. Squalene: a multi-task link in the crossroads of cancer and aging. Functional Foods in Health and Disease 2013;3(12):462-476.
18. Reddy LH, Couvreur P. Squalene: A natural triterpene for use in disease management and therapy. Adv Drug Deliv Rev 2009;61(15):1412–1426.
19. Gaforio JJ, Sa´nchez-Quesada C, Lopez-Biedma A, Ramı´rez-Tortose, Warleta F. Molecular aspects of squalene and implications for olive oil and the mediterranean diet. Preedy V and Watson RR, editors. In book: The Mediterranean Diet, pp.281-290, Elsevier Inc. 2015.
20. Kelly GS. Squalene and its potential clinical uses. Altern Med Rev 1999;4(1):29–36.
21. Güneş FE. Medical use of squalene as a natural antioxidant. MÜSBED 2013;3(4):220-228.
22. Newmark HL. Squalene, olive oil and cancer risk. Ann NY Acad Sci 1999;889:193-203.
23. Psomiadou E, Tsimidou M. Stability of virigin olive oil. 2. Photo-oxidation studies. J Agric Food Chem 2002;50:722–727.
24. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelholder B, Bartsch H. Phenolic compounds and skualen in olive oils: the concentration and antioxidnt potential of total phenols, simple phenols secoiridoids, lignans and skualen. Food Chem Toxicol 2000;38:647-659.
25. Amarowicz R. Squalene: A natural antioxidant? Eur J Lipid Sci Technol 2009;111:411–412.
26. Newmark HL. Squalene, olive oil, and cancer risk: a review and hypothesis. Cancer Epidemiol Blornarkers Prev 1997;6(12):1101-1103.
27. Smith TJ. Squalene: potential chemopreventive agent. Exp Opin Invest Drugs 2000;9(8):1841-1848.
28. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, Ochoa-Herrera J, Pérez-López P, Pulido-Moran M, et al. Squalene ameliorates atherosclerotic lesions through the reduction of CD36 scavenger receptor expression in macrophages. Mol Nutr Food Res 2012;56(5):733-740.
29. Sanchez-Fidalgo S, Rosillo MA, Soto MA, Villages I. Dietary squalene supplementation improves DSS-induced acute colitis by downregulating p38 MAPK and NFkB signaling pathways. Mol Nutr Food Res 2015;59(2):284-292.
30. Smith TJ, Yang GY, Seril DN, Liao J, Kim S .[Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene].Carcinogenesis 1998;19(4):703-706.
31. Ohkuma T, Otagiri K, Tanaka S, Ikekawa T. Intensification of host's immunity by squalene in sarcoma 180 bearing ICR mice. J Pharmacobiodyn 1983;6(2):148-151.
32. Murakoshi M, Nishino H, Tokuda H, Iwashima A, Okuzumi J, Kitano H, et al. Inhibition by squalene of the tumor-promoting activity of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mouse-skin carcinogenesis. Int J Cancer 1992;52(6):950-952.
33. Katdare M, Sinhal H, Newmark H, Osborne MP, Telang NT. Prevention of mammary preneoplastic transformation by naturally-occuring tumor inhibitors. Cancer Lett 1997;111(1):141-147.
34. Fan SR, Ho IC, Yeoh FL, Lin CJ, Lee TC. Squalene inhibits sodium arsenite-induced sister chromatid exchanges and micronuclei in Chinese hamster ovary-K1 cells. Mutat Res 1996;368(3):165-169.
35. Storm HM, Oh SY, Kimler BF, Norton S. Radioprotection of mice by dietary squalen. Lipids 1993;28(6):555-559.
36. Tatewaki N, Eitsuka T, Nishida H. Squalene inhibits inflammation in tumor transplanted mice through the suppression of PGE2 production. Free Radical Biology and Medicine 2014;76(1):133.
37. Tatewaki N, Konishi T, Nakajima Y, Nishida H, Saito M, Eitsuka T, et al. Squalene inhibits ATM-dependent signaling in γIR-induced DNA damage response through ınduction of Wip1 Phosphatase]. PloS one 2016 January 29 [E-pub ahead of print],doi 10.1371 PloS one.2016.47570.
38. Thuy NTT, He P, Takeuchi H. Comparative effect of dietary olive, safflower, and linseed oils on spontaneous liver tumorigenesis in C3H/He mice. J Nutr Sci Vitaminol 2001;47(5):363–366.
39. Yamaguchi T, Nakagawa M, Hidaka K, Yoshida T, Akiyama S, Kuwano M. Potentiation by squalene of antitumor effect of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl]-1-(2-chloroethyl)-nitrosourea in a murine tumor system. Jpn J Cancer Res 1985;76(10):1021-1026.
40. Bhilwade HN, Naoto T, Nishida H, Konishi T. Squalene as novel food factor. Curr Pharm Biotechnol 2010;11(8):875-880.
41. Yarkoni E, Herbert JR. Tumor regression after intralesional injection of mycobacterial components emulsified in 2, 6, 10, 15, 19, 23-hexamethyl-2, 6, 10, 14, 18, 22-tetracosahexaene (squ-

alene), 2, 6, 10, 15, 19, 23-hexamethyltetracosane (squalane), peanut oil, or mineral oil. Cancer Res 1979;39(5):1518-1520.
42. Desai KN, Wei H, Lamartiniere CA. The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound, Roidex, on tumor promotion and regression. Cancer Lett 1996;101(1):93-96.
43. El-Sohemya A, Bruce WR, Archer MC. Inhibition of rat mammary tumorigenesis by dietary cholesterol. Carcinogenesis 1996;17(1):159-162.
44. Strandberg TE, Tilvis RS, Miettinen TA. Variations of hepatic cholesterol precursors during altered flows of endogenous and exogenous squalene in the rat. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism 1989;1001(2):150-156.
45. Smith TJ, Guo Z, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Yang CS. Metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in human lung and liver microsomes and cytochrome P-450 expressed in hepatoma cells. Cancer Res 1992;52(7):1757-1763.
46. Smith TJ, Guo Z, Hong JY, Ning SM, Thomas PE, Yang CS. Kinetics and enzym involvement in the metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NHK) in microsomes of rat lung and nasal mucosa. Carcinogenesis 1992;13(8):1409-1414.
47. Das B: The science behind Squalene (The Human Antioxidant). Toronto Medical Pub ICBR Publishers, Toronto, 2000, p187.
48. Warleta F, Campos M, Allouche Y, Sa´nchez-Quesada C, Ruiz-Mora J, Beltra´n G, et al. Squalene protects against oxidative DNA damage in MCF10A human mammary epithelial cells but not in MCF7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells. Food Chem Toxicol 2010;48(4):1092–1100.
49. Das B, Antoon R, Tsuchida R, Lotfi S, Morozova O, Farhat W, et al. Squalene selectively protects mouse bone marrow progenitors against cisplatin and carboplatin-induced cytotoxicity in vivo without protecting tumor growth. Neoplasia 2008;10(10):1105-1119.
50. Kabuto H, Yamanushi TT, Janjua N, Takayama F, Mankura M. Effects of squalene/squalane on dopamine levels, antioxidant enzyme activity, and fatty acid composition in the striatum of Parkinson's disease mouse model. J Oleo Sci 2013;62(1):21–28.