

Likopen ve kanser

Lycopene and cancer

Derya HOPANCI BIÇAKLI, Rüçhan USLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, İzmir

Kanser dünya genelinde ikinci ölüm sebebidir. Beslenmenin kanserden korunmada önemli rol oynadığı bilinmektedir. Diyet modifikasyonu tüm kanserlerin neredeyse 1/3'ünün önlenebileceği tahmin edilmektedir. Çeşitli tip diyetsel antioksidanların kansere karşı korunmada oksidatif stresi azaltarak etkili olabileceği konusunda ümit verici bulgular vardır. Karotenoidler içinde kanser riskini azaltma konusunda en çok araştırma yapılan likopendir. Bu derlemede likopen ve kanser ilişkisi ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Kanser; likopen.

Cancer is the second leading cause of death worldwide. Nutritional factors have been suggested to play an important role in the prevention of cancers. It has been estimated that nearly one-third of all cancer deaths could be prevented with dietary modification. Several types of dietary antioxidants have shown considerable promise as effective agents for cancer prevention by reducing oxidative stress, which has been implicated in the development of cancer. Of all carotenoids, the effect of lycopene on the reduction of cancer risk has been studied the most. The lycopene and cancer relationship is reviewed in this paper.

Key words: Cancer; lycopene.

Likopen sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan karoten ailesine ait bir pigmenttir. İnsan vücudu likopen üretmez. Likopen karpuz, kayısı ve kırmızı greyfurtta bulunur, ancak likopenin %85'i domates ve domates ürünlerinde bulunmaktadır.^[1] Domates suyu, çorbası, salçası, ketçap ve sos gibi işlenmiş domates ürünleri iyi birer likopen kaynağıdır. İşlenmiş domates ürünlerindeki likopenin, çiğ domatese göre biyo-yararlanımının daha yüksek olduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.^[2] Bunun domatesteki likopen formunun pişirme veya benzeri işlemler sırasında değişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, beta karoten ve yağlarla birlikte tüketilmesi durumunda daha yüksek biyo-yararlanıma sahip olduğu gösterilmiştir.^[2-3]

Likopen kimyasal olarak 11 konjuge ve 2 kon-

juge olmayan olmak üzere toplam 13 çift bağ içeren, siklik olmayan ve beta iyonon halkası içermediği için A vitamini aktivitesinden yoksun bir karotenoiddir. Lineer hidrokarbon yapısı sayesinde yağlı bölgelerde bulunma şansı da artar. Bundan dolayı likopen, insan vücudunda en çok serumun düşük yoğunluklu (LDL) ve çok düşük yoğunluklu (VLDL) lipoprotein fraksiyonlarında ve böbrek üstü bezleri, testisler, karaciğer ve prostat bezinde bulunur.^[4]

Domates, domates ürünleri ve likopen tüketiminin çeşitli kanser türlerine karşı koruyucu etkilerine yönelik çok sayıda epidemiyolojik, in vivo ve klinik çalışmalar bulunmaktadır. Likopenin rolüyle ilgili ileri sürülen 2 hipotez vardır. Bunlar oksidatif ve oksidatif olmayan mekanizmalardır. Oksidatif olmayan mekanizmalar arasında; hücreler arası ge-

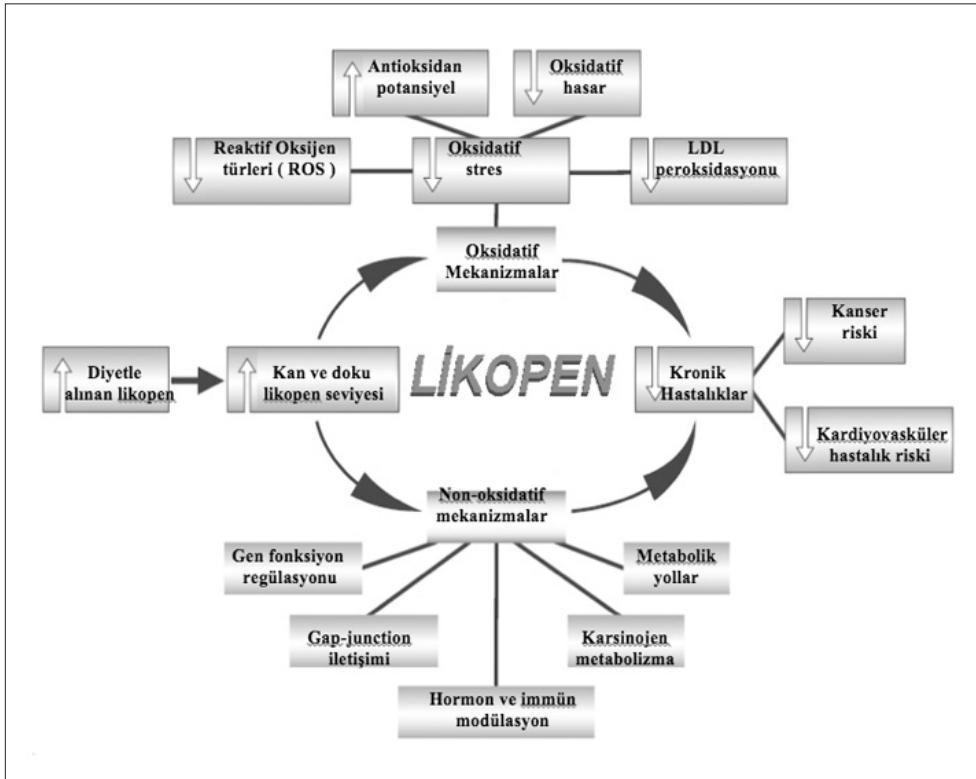
çiş bağlantısı mekanizmalarını düzenleyici özelliği sonucu antikarsinojenik etkileri olduğu, p53 ve Rb antionkogenleri gibi düzenleyici proteinlerin kar-sinojenlerce indüklenen fosforilasyonlarını baskı-ladığı, hücre bölünmesinin ilk basamağını durdur-duğu ve çeşitli kanser hücre kültürlerinde insülin benzeri büyüme faktörü tarafından indüklenen hücre çoğalmasını azalttığı sayılmıştır.^[5] Oksidatif mekanizmalara dayanan görüşe göre ise, en güçlü antioksidanlardan olan likopenin, hücrenin kritik öneme sahip biyomolekülleri olan lipitler, lipop-roteinler ve DNA'yı oksidasyona karşı koruyarak kanser ve ateroskleroza önleyici etkisinin olduğu-na inanılmaktadır^[6] (Tablo 1).

Colditz ve ark.^[7] yaptıkları prospektif kohort çalışmada 1271 yaşlı kişi arasında kansere bağı-lı ölümlerle sonuçlanan 42 olgunun değişik sebze çeşitlerinin tüketimlerini karşılaştırmalı olarak araştırmış ve tüm bölgelerde domates tüketimiy-

le kansere bağlı mortalitede %50 azalmayı ilişkili bulmuşlardır.

Meme kanseri insidansı yüksek olan fare türle-rinde yapılan bir çalışmada, diyetle düzenli liko-pen alımının meme kanseri başlangıcını geciktir-diği ve gelişimini de yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu etki meme bezindeki enzim aktivitesindeki azalma ve düşmüş serum yağ asidi ve prolaktin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.^[8] Diğer taraftan Sesso ve ark. yaptıkları prospektif kohort çalışmada 39876 sağlıklı kadını 9.9 yıl takip etmişler ve sonrasında meme kanseri olan 508 hasta ile yaş, sigara, takip süresi gibi parametreleri uyan 508 kişiden oluşan kontrol grubu belirlemişlerdir. Plazma likopen ve diğer karotenoid seviyelerini ölçmüşlerdir. Çalış-manın sonucunda diyetle likopen ve diğer karo-tenoidlerin alımı ve bunların serum düzeylerinin meme kanseri ile ilişkisi bulunamamıştır. Dolayı-sıyla diyetle alınan likopenin veya plazma likopen

Tablo 1

Likopenin etki mekanizmaları^[1]

seviyelerinin azalmış meme kanseri riskiyle bir ilişkisi yoktur sonucuna varılmıştır.^[9]

Harvard Üniversitesinden bir grup araştırmacı tarafından yürütülen bir çalışmada karotenlerle prostat kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiş ve sadece likopenin bu kanser riskine karşı koruyucu özelliği açıkça belirlenmiştir. Günlük beslenme örüntüsünde yüksek miktarda (6.5 mg/gün veya daha fazla) likopen alan erkeklerde, daha az likopen alanlara göre prostat kanseri riskinin %21 azaldığı gösterilmiştir. Bu araştırma prostat kanserinden korunmak için likopenin önemli bir madde olduğunu belirtmektedir. Bu çalışma aynı zamanda haftada 10 veya daha fazla domates veya domates türevli gıda alan kişilerde, haftada ortalama 1.5 kez alanlara oranla prostat kanseri riskinin %35 azaldığını rapor etmiştir.^[10] Diğer bir vaka kontrollü çalışmada ise likopen ile prostat kanseri arasında ilişki bulunamamıştır. Fakat bu çalışmada sadece domates tüketimi araştırılmış, domates ürünleri tüketimi incelenmemiştir.^[11]

Likopenin prostat sağlığı üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlk aklı gelen likopen ile insülin benzeri büyüme faktörü arasındaki ilişkidir. Yüksek düzeydeki insülin büyüme faktörü prostat kanseri riskini artırmaktadır. Böylece likopen tüketiminin artması insülin büyüme faktörü düzeyini azaltacaktır. Diğer mekanizma ise hem tümör gelişiminin durmasını hem de normal hücrelerin farklılaşmasının artmasını içeren aktivitesidir. Likopen ve diğer karotenoidler, sağlıklı prostat hücreleri arasındaki iletişimi arttırmak yoluyla tümör büyümesini durdururlar. Bir diğer ve en çok onaylanan teori ise likopenin antioksidan etkisidir. Likopen DNA hasarı ve kanserin sebebi olduğu teorize edilmiş serbest oksijen radikalleri için çöpçü gibi çalışır. Likopen prostat hücrelerinde yüksek miktarda bulunur.^[12]

Giovannucci'nin likopen ile ilgili yapılmış 72 araştırmayı incelediği meta-analizinde, çalışmaların 57'sinde domates tüketimi veya kandaki likopen seviyesi ile düşük kanser riski arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu 57 çalışmanın 35'inin ciddi istatistiksel önemi olduğu belirlenmiştir. Likopenin bu çalışmalarla ilgili olarak belirlenen koruyucu etkisi prostat, akciğer ve mide kanserleri

için en kuvvetli düzeyde bulunmuştur. Pankreas, kolon, rektum, yemek borusu, ağız boşluğu, meme ve rahim kanserleriyle ilgili koruyucu etkisi de bulunmuştur.^[13]

Fitokimyasalların kanser üzerine etkileri ve sebze ve meyve tüketimiyle pankreas kanseri arasındaki ilişkiye ışık tutmak amacıyla yapılan ve 2004 yılında yayımlanan bir çalışmada 462 pankreas kanseri vakası ile 4721 kişiden oluşan kontrol grubunun likopen alımları belirlenmiştir. Bu araştırmanın sonucunda likopen alımı dozu ile pankreas kanseri riski arasında anlamlı negatif ilişki ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, diyet ile karotenoid alımının pankreas kanseri riskinin değerlendirmesindeki rolünü ortaya koyan ilk çalışmadır.^[14]

Serbest radikal avcısı likopen; özellikle sigara, kirli hava ve ozon gazlarına bağlı yoğun serbest radikal saldırılarından akciğer dokusunu koruyucu etkiye sahiptir. Giovannucci yaptığı meta-analizde domates ve likopen tüketimi ile akciğer kanseri arasında ilişki olduğunu ortaya koyan 14 çalışma incelemiştir. Bunlardan 10'u hem istatistikî açıdan önemli, hem de anlamlı bir ters ilişkiyi ortaya koymaktadırlar.^[13]

Sindirim sistemi kanseri görülme oranı yüksek olan Japonya'da yapılan bir ekolojik çalışmada çeşitli bölgelerde yaşayan popülasyon gruplarında çeşitli besinlerin plazma seviyeleri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda plazma likopen düzeyi yüksek olan kişilerden oluşan bölgelerde mide kanseri oranı daha düşük, likopen seviyesi düşük olan bölgelerde bu oranın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer sebze meyvelerle kıyaslandığında domates ile mide kanserleri arasındaki ters ilişkinin en tutarlı ve en güçlü ters ilişki olduğu belirlenmiştir.^[15] Ultraviyole ışınları, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Serbest radikaller ise ciltte güneş yanıkları, cilt yaşlanması, cilt kanserlerine yol açabilir. Domates kökenli gıdalar ultraviyole ışınların sebep olduğu güneş yanıklarına karşı büyük koruma sağlar.

Diyetle alınan likopeni kesin olarak belirlemek pek çok nedenden dolayı güçtür. Bu nedenle de kanserle ilişkisini ortaya koyan epidemiyolojik çalışmaların duyarlılığı azalmaktadır. Göz önünde

Tablo 2Farklı veritabanlarına göre domates ve ürünlerinin likopen içerikleri (mg/100 gr) ^[16]

Ürün	USDA	Rao ve ark.	Khachik	O'Neill	Porrini-Riso
Çiğ domates	3.0	–	9.3	2.7	3.3-5.5
Pişmiş domates	29.3	36.5	55.4	–	46.5
Domates sos	15.3	13.1	18.0	13.7	19.7
Domates püre	16.7	19.6	16.7	14.6	27.5
Ketçap	17.0	12.4	17.2	9.9	

tutulması gereken bir diğer husus da belli gıdaların farklı tarımsal yöntemler, üretim teknolojileri veya yerel pişirme yöntemlerine bağlı olarak farklı likopen içeriğine sahip olmalarıdır. Bu nedenle farklı gıda veri tabanlarında çiğ domates, domates sosu, salçası gibi ürünlerin likopen içerikleri birbirinden farklı verilmektedir (Tablo 2). Ayrıca serum likopen düzeyini, diyetle likopen alımı dışında, cinsiyet, sigara içme durumu, alkol tüketimi, plazma kolesterol düzeyi, Beden Kitle İndeksi (BKİ), soy veya etnik köken, mevsimsel durum gibi pek çok farklı durum belirlemektedir.^[16]

Tüm kanserler için mümkün olmasa da, epidemiyolojik veriler domates ve domates ürünlerini fazla tüketenlerde, birçok tür kanser riskinin azaldığını göstermektedir. Akciğer, mide, prostat, bezi kanserleri için kanıt daha güçlüdür ve serviks, meme, oral kavite, pankreas, kolorektal ve özefagus kanserleri için de anlamlıdır. Kanıtların büyük bölümü diğer sebze ve meyvelerin ilave ya da tamamlayıcı yararlarına sahip olduğunu da gösterir. Çeşitli yöntemlerle yapılmış çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler kanser riskini düşürmek için sebze ve meyve tüketimini artırıcı mevcut diyet önerilerini daha da fazla desteklemektedir.^[13]

Likopenin farmakokinetik özellikleri tam olarak anlaşılmadan kanseri önlemek amacıyla farmakolojik dozlarının kullanılmasını tavsiye etmek için henüz yeterli veri yoktur. Likopenin saflaştırılmış formlarının spesifik yararı hakkında daha kesin veriler elde edilinceye kadar domates ve domates bazlı ürünleri de içeren, çeşitli sebze ve meyvelerle zengin bir diyetin insan sağlığına faydaları vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Adv Food Nutr Res* 2006;51:99-164.
2. Rao AV. Processed tomato products as a source of dietary lycopene: bioavailability and antioxidant properties. *Can J Diet Pract Res* 2004;65(4):161-5.
3. Gärtner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997;66(1):116-22.
4. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000;163(6):739-44.
5. Heber D, Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):920-3.
6. Rao AV, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000;19(5):563-9.
7. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner BM, et al. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1985;41(1):32-6.
8. Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S, Yamamoto K. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumour development in SHN virgin mice. *Anticancer Res* 1995;15(4):1173-8.
9. Sesso HD, Buring JE, Zhang SM, Norkus EP, Gaziano JM. Dietary and plasma lycopene and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1074-81.
10. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23):1767-76.
11. Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR. Vegetable and fruit consumption in relation to prostate cancer risk in Hawaii: a reevaluation of the effect of dietary beta-carotene. *Am J Epidemiol* 1991;133(3):215-9.
12. Everson KM, McQueen CE. Lycopene for prevention

- and treatment of prostate cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(15):1562-6.
13. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):317-31.
 14. Nkondjock A, Ghadirian P, Johnson KC, Krewski D; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk. *J Nutr* 2005;135(3):592-7.
 15. Tsugane S, Tsuda M, Gey F, Watanabe S. Cross-sectional study with multiple measurements of biological markers for assessing stomach cancer risks at the population level. *Environ Health Perspect* 1992;98:207-10.
 16. Porrini M, Riso P. What are typical lycopene intakes? *J Nutr* 2005;135(8):2042S-5S.