

# TÜTÜN ÜRÜNLERİNDE KANSEROJENLER VE KANSER GELİŞİM SÜREÇLERİ

# 43.

## BÖLÜM

İlhan YILDIRIM<sup>1</sup>  
Didar ŞENOCAK<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Günümüzde tütün ürünleri oldukça farklı şekillerde de karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada yaygın şekilde kullanılan yanıcı ve dumanlı ürünler; sigara, puro, pipo, kretek(karanfil sigarası) gibi sıralanırken yanmaz/dumansız ürünler arasında ise çiğneme tütünü, gutka, koklama tütünü gibi örneklerde vardır. Coğrafi bölgelere göre kullanımı değişmekle birlikte tüm dünyada en sık kullanılan tütün ürünlerinden biri sigaradır (1).

Son yarım asırda tütün kullanımının sağlığa olan zararları daha net anlaşılabilmiştir. Ancak her ne kadar zararlı etkileri bilinse de tütün kullanımını yaygın olarak devam ettirmektedir.

Tütün 1500'lü yıllarda şifalı bir bitki olarak tanınıyordu. Diyare kesici, narkotik, ağrı kesici özelliklerinden faydalanılıyordu. Ancak tütün kullanımının yaygınlaşması ile beraber diğer etkileri de ortaya çıkmaya başladı. İlk olarak 1791'de bir İngiliz doktor sigaranın burun kanserine yol açtığına dair vakalar derlemeye başladı. Ancak tam kapsamlı çalışma 1964 yılında yapılan bir derlemede tütünün akciğer kanserine neden olduğu ifade edilmiştir(2). Bundan sonraki yıllarda yapılan çalışmalar için bu rapor temel teşkil etmiştir.

Tütün dumanında 5300 civarı farklı madde olduğu bulunmuş ve bunlarda en az 70 tanesinin bilinen kanserojenlerden olduğu tespit edilmiştir(3). Bu kanserojen etkisini de farklı mekanizmalar ile gerçeğe getirmektedir.

Tütün kullanımını birçok kansere neden olduğu bilinmektedir. Bu konuda **Uluslararası Kan-**

**ser Araştırmaları Kurumu'nun (IARC) 2009'da yaptığı bir çalışmada neden sonuç ilişkisi olan kanserler:**

- Ağız boşluğu
- Orofarenks
- Nazofarenks ve hipofarenks
- Özefagus (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom)
- Mide
- Kolorektum
- Karaciğer
- Pankreas
- Burun boşluğu ve paranasal sinüsler
- Larenks
- Akciğer
- Uterus
- Serviks
- Over(müsinöz)
- Mesane
- Böbrek
- Üreter
- Kemik iliği (miyeloid lösemi) şeklinde sıralanmıştır (4).

## 1. TÜTÜN ÜRÜNLERİNDE BULUNAN KANSEROJENLER

2004 yılında IARC tarafından yapılan bir analizde tütün içerisinde kanserojen etkisi olduğu bilinen maddeler başlıca

- Polisiklik aromatik hidrokarbonlar(PAH)
- Heterosiklik bileşikler
- N-nitrosaminler

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Görele Op. Dr. Ergun Özdemir Devlet Hastanesi, driyldrm@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-1930-6651

<sup>2</sup> Uzm. Dr., İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,didarsfl@hotmail.com ORCID iD: 0000-0001-9840-9004

DNA parçacıklarının daha yüksek oranda bulunduğu gösterildi. Bu DNA parçacıklarının eliminasyonu; DNA tamirine, kimyasal instabiliteye ve hücre bölünmesi ile ilişkili işlemlere bağlıdır (21).

Oluşan bu DNA parçacıklarını ortadan kaldıran birçok onarım mekanizması vardır. Bu onarım mekanizmaları; alkiltransferazlarla doğrudan DNA baz onarımı, baz veya nükleotid ekzasyonu ile onarım, çift sarmal kırılma onarımını içerir. Tüm bu onarım mekanizmaları DNA hasarından etkilenirse veya başka nedenlerle bu sistem düzenli çalışmaz ise bu DNA parçacıkları kalıcı olur ve somatik mutasyonlara sebep olur. Aynı zamanda bu DNA onarım enzimlerindeki kalıtsal polimorfik farklılıklar azalmış DNA onarım aktivitesine sebep olup kanser gelişme olasılığını artırabilir. Bununla birlikte apoptoziste DNA hasarı olan hücreleri ortadan kaldırıp normal hücre büyümesine ve replikasyonuna olanak sağlayabilir. Apoptozise yol açan ve bu mekanizmayı baskılayan sistemdeki dengesizlik tümör büyümesinde de büyük bir etkiye sahiptir (22). Ayrıca kokarsinojenler ve tümör promotörleride kanser gelişiminde önemli role sahiptir. Tümör promotörleri proteinkinaz-C ile etkileşerek DNA transkripsiyonunu başlatırlar ve kontrolsüz hücre proliferasyonu başlar. Bunun dışında tütün ürünlerinin detoksifikasyonunda glutasyon ve glukuronid konjugasyonunun da önemli bir rolü vardır. Bu enzim sistemlerindeki anormallik de kanser oluşum sürecinde pay sahibidir (23).

Nikotin ve tütüne özgü nitrozaminler akciğer kanseri gelişiminde oldukça sık karşımıza çıkan nedenlerdendir. Nikotin; nikotinik asetilkolin reseptörlerine ve diğer hücre reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma daha sonra proteinkinaz -B'nin, proteinkinaz -A'nın ve sitogenetik değişiklikler için diğer önemli yolların aktivasyonuna yol açar. Yeterli dozda nikotin doza bağımlı ve selektif olarak nöroendokrin hücreler üzerinde proliferatif süreci başlatır. Anti-tümör yanıtı baskılar. Tütün ürünlerinin dumanı; hücre çoğalmasında ve dönüşümünde önemli olduğu bilinen EGFR VE COX-2'yi aktive eder. Kontrolsüz hücre çoğalmasına sebep olur. Önemli başka bir yolak ise genlerin promotör bölgelerinin enzimatik hipermetilasyonudur. Hipermetilasyon ile bazı genlerde ve enzimlerde aktivasyon durdurulur. Bu olay tümör

süpresör genlerde meydana gelirse düzensiz hücresel proliferasyon oluşur ve kanser süreci başlar (24).

## SONUÇ

Tütün ürünleri çeşitli kanserojen maddeler içermesine rağmen PAH, N-nitrosaminler, aromatik aminler, 1,3-bütadien, benzen, aldehitler ve etilen oksit en önemli kanserojen maddeler arasındadır. Bunlar ve benzeri moleküller hem direkt hem de dolaylı yoldan DNA yapısında değişiklik yaparak kanser sürecini başlatır. Bu süreçte ailevi yatkınlık ve genetik polimorfizmler tütünle ilişkili neoplazilerde önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalarda en sık kullanılan tütün ürünlerinden biri olan sigara ile akciğer kanseri arasında ilişki ortaya konulmuştur fakat bununla birlikte sigara içenlerin tümünde akciğer kanseri gelişmez ve tam tersi hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri ortaya çıkabilir. İşte bu döngüde devreye gen yapısındaki polimorfizm, tütün ürünlerindeki kanserojen maddelere duyarlılık ve bu maddeleri metabolize eden enzimlerdeki varyasyonlar devreye girer.

## KAYNAKÇA

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.2004;83:1-1438.
2. Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service: Washington, DC; 1964.
3. Khariwala SS, Hatsukami D, Hecht SS. Tobacco carcinogen metabolites and DNA adducts as biomarkers in head and neck cancer: potential screening tools and prognostic indicators. Head Neck 2012;34:441-447.
4. The Lancet Oncology, **Volume 10, Issue 11**, Pages 1033 - 1034, November 2009.
5. Adapted from Hoffmann et al. 2001 and International Agency for Research on Cancer 2004 with permission from American Chemical Society, © 2001 and International Agency for Research on Cancer, © 2004.
6. Phillips DH. Fifty years of benzo[a]pyrene. Nature. 1983;303(5917):468-72.
7. Dipple A, Moschel RC, Bigger CAH. Polynuclear aromatic hydrocarbons. Chemical Carcinogens. ACS Monograph 182. 2nd ed. Searle CE, editor. Vol. 1. Washington: American Chemical Society; 1984. pp. 41-163.
8. Preussmann R, Stewart BW. N-Nitroso carcinogens. Chemical Carcinogens, Second Edition. ACS Monograph

182. Searle CE, editor. Vol. 2. Washington: American Chemical Society; 1984. pp. 643–828.
9. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific *N*-nitrosamines. *Chemical Research in Toxicology*. 1998;11(6):559–603.
  10. Luch A. Nature and nurture – lessons from chemical carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(2):113–25.
  11. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Wood Dust and Formaldehyde. Vol. 62. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1995c. pp. 217–362.
  12. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Vol. 71. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1999.
  13. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. Vol. 56. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1993.
  14. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Industrial Chemicals and Dyestuffs. Vol. 29. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1982. pp. 93–148.
  15. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control*. 2003;12(4):424–30
  16. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:733–744.
  17. Abdel-Rahman SZ, Ammenheuser MM, Omiecinski CJ, Wickliffe JK, Rosenblatt JI, Ward JB Jr. Variability in human sensitivity to 1,3-butadiene: influence of polymorphisms in the 5'-flanking region of the microsomal epoxide hydrolase gene (EPHX1). *Toxicological Sciences*. 2005;85(1):624–31.
  18. Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA. The 399Gln polymorphism in the DNA repair gene *XRCC1* modulates the genotoxic response induced in human lymphocytes by the tobacco-specific nitrosamine NNK. *Cancer Letters*. 2000;159(1):63–71.
  19. Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Ammenheuser MM, Yang Z, Stock TH, Morandi M, Ward JB Jr. Variability in human sensitivity to 1,3-butadiene: influence of the allelic variants of the microsomal epoxide hydrolase gene. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2003;41(2):140–6.
  20. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2010.
  21. Davidson BJ, Hsu TC, Schantz SP. The genetics of tobacco-induced malignancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:1198-1205.
  22. Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurudome Y, Hirano T, Yamaguchi R, Itoh H, Kasai H. Cigarette smoking induces an increase in oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis*. 1997;18(9):1763–6. [PubMed]
  23. Jeffery PK. Cigarette smoke induced damage of airway mucosa. In: Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds. Environmental impact on the airways from injury to repair. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc 1996;(93,13):299- 353.
  24. Sanner T and Grimsrud TK. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review. *Frontiers in Oncology* 2015;5:1-10.