

## LENFOMALI HASTALARDA PLAZMA ASKORBİK ASİT DÜZEYLERİ

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (x)

Dr. Özden VURAL (xx)

Dr. Lütfi GÖKMEN (xxx)

Dr. Metin ÖZTÜRK (xxx)

### ÖZET

*Kliniğimizde yatırılarak histopatolojik olarak lenfoma tanısı koyulmuş 25 hastanın kemoterapi öncesi ve sonrası plazma askorbik asit düzeyleri tayin edildi. Ayrıca 20 sağlıklı kişi kontrol vakası olarak alındı, bunların da plazma askorbik asit düzeyleri tayin edildi. Daha sonra hastalara askorbik asit verilerek bir hafta sonra yeniden plazma askorbik asit konsantrasyonları tayin edildi. Hasta ve kontrol yakalarının bulguları tartışıldı.*

*Lenfomali vakaların plazma askorbik asit düzeylerinin kontrol grubu plazma askorbik asit düzeylerine göre daha düşük olduğu, lenfomali hastalara 15 günlük kemoterapiyi takiben, 7 gün süreyle, günde 4 gram askorbik asit verilmesiyle plazma askorbik asit düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği saptandı.*

### GİRİŞ

Gelişmiş memleketlerde ölüm nedenlerinden ikinci sırayı alan, malign hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturan lenfomalarda, aneminin sıklıkla görüldüğü bilinmekte, bu durum lenfomali vakaların % 50'sini kapsadığı çeşitli yayınlarda bildirilmektedir (1,2).

Bu hastalarda sıklıkla görülen anemi nedenlerini açıklamak için çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Kemik iliği infiltrasyonu, otoimmün tipte hemolitik anemi, folik asit, B12 vitamini ve aminoasit eksikliği sonucu eritropoezin yavaşlaması, kemoterapi veya radyoterapi neticesi oluşan ilik hipoplazisi lenfomali hastaların anemisine neden veya yardımcı olarak kabul edilmektedir (3,4).

(x) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanı

(xx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Öğ. Üy. (Doç. Dr.)

(xxx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Araştırma Görevlileri

Bu hastalarda hipoferremini sıklıkla bulunan bir bulgu olup, bu bulgu depo demirinin normalden fazla olması ve demir tedavisine cevap vermemesi ile karakterizedir. Bu durum kronik infeksiyonlarda sıklıkla görülen enfeksiyon anemisi ile büyük bir benzerlik göstermektedir (2,5).

Kronik enfeksiyonlularda askorbik asit düzeylerinin düşük olarak saptanması, askorbik asidin depo demiri olan ferritinden demirin kana verilmesinde etkin olduğunun anlaşılması, askorbik asit eksikliklerinde karaciğer ve dalakta hemosiderin konsantrasyonunun arttığıının çeşitli araştırmalarla saptanması, enfeksiyon anemilerinin bu hastalarda görülen askorbik asit düzeyiyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Lenfomalı hastalarda oluşan kronik enfeksiyonlulardakine benzer özellikte anemi, daha önce neoplazmalı hastalarda plazma askorbik asit düzeylerinin düşük olarak bulunması, karıştırılabildiğimiz literatürlerde lenfomalılarda askorbik asit düzeylerine ait bir çalışmaya rastlayamamış olmamız, sıklıkla gözlenen hipoferremini nedeniyle bu hastalardaki depo demirin artması ile karakterize, antianemik ilaçlara refrakter aneminin patogenezini araştırma amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

#### MATERYAL VE METOD :

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatırılan ve histopatolojik olarak lenfoma tanısı koyulan 16'sı erkek, 9'u kadın 25 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişide yapıldı.

Çalışma materyalimizi teşkil eden 25 hasta ve 20 sağlıklı kişinin plazma askorbik asit konsantrasyonları tesbit edildi. Hastalarımıza kombine kemoterapi uygulandıktan sonra askorbik asit seviyeleri tekrarlandı. Bundan sonra hastalara 7 gün süreyle, günde 4 gram askorbik asit oral olarak verildi. Sürenin bitiminde bu vakalardan tekrar plazma askorbik asit tayini yapıldı.

Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı kişiler hemen hemen aynı şekilde beslenen hasta refakatçilerinden ve hastane personelinde seçildi. Hastalarımızın 16'sı erkek (% 64), 9'u kadın (% 36) olup; erkeklerin yaş ortalaması 44 (15-75 yaş arası), kadınların yaş ortalaması 45 (13-63 yaş arası) olarak bulunmuştur.

Kontrol grubu olarak seçilen vakaların 11'i erkek (% 55), 9'u kadın (% 45) olup, kadınların yaş ortalaması 42.7, erkeklerin yaş ortalaması 41.9 idi.

Hastalarımızın anamnezi geniş olarak alındı. Son günlerde C vitamini alıp almadıkları soruldu. Fizik muayene yapıldı ve bu esnada vakalarda askorbik asit eksikliğine işaret edecek bulgular olup olmadığına bakıldı.

Çalışmaya alınan tüm olguların kan hamogloblin değerleri klasik yöntemle, lökosit sayımları vizüel yöntemle, trombosit sayımları faz kontrast metodu ile,

periferik kan yayma preparatlarının boyanması wright boyası ile, eritrosit sedimantasyon hızı Westergren metodu ile yapılmış olup, preparatlar tarafımızdan değerlendirilmiştir.

Çalışmalarımızda hasta ve kontrol grubundan sabah saat 8<sup>30</sup>-9<sup>00</sup> arasında, 0.2 cc heparin konmuş plastik tüplere önkol veninden 6 cc kan alındı. Numuneler hemen laboratuvara götürülerek oda sıcaklığında yarım saat bekletildi. Modifiye Denson ve Booser metodu ile plazma askorbik asit konsantrasyonu ölçüldü. Plazma askorbik asit miktarı % mg olarak belirlendi.

## BULGULAR :

Çalışma kapsamına alınan vakaların histopatolojik inceleme sonucunda 10'u (% 40) Hodgkin lenfoma, 15'i (% 60) ise non-Hodgkin lenfoma idi. Hastaların 1971 yılında toplanan Ann Arbor konferansında kabul edilen kriterlere göre evrelendirilmesinde 5 hasta (% 20) 11. evrede, 6 hasta (% 24) 111. evrede, 14 hasta (% 56) ise IV. evrede idi.

Hastalarımızın ve kontrol grubundaki bireylerin hemoglobin (Hb), Hematokrit (Htc), retikülosit ve askorbik asit analizleri yapıldı. Ayrıca hastalardan tedavi sonrası ve askorbik asit tedavisi sonrası aynı incelemeler tekrarlandı. Kontrol grubunda ortalama Hb % 14.58 gr; ortalama Htc % 43.40; retikülosit % 10.10; plazma askorbik asit düzeyleri en düşük % 0.432 mg, en yüksek % 0.770 mg olup ortalama % 0.625 mg idi. İncelenen hasta vakaların ise Hb ortalaması % 11.54 gr, Htc ortalaması % 34.72, retikülosit ortalaması % 9.32, plazma askorbik asit konsantrasyonu en düşük düzey % 0.166 mg, en yüksek düzey % 0.500 mg olup ortalama % 0.334 mg idi.

Normal vakaların kadın ve erkek gruplarının Hb, Htc, retikülosit, plazma askorbik asit düzeyleri karşılaştırıldığında her üç analiz için de anlamlı bir fark yoktu. Erkeklerde Hb, Htc, retikülosit değerleri daha yüksek, kadınlarda ise plazma askorbik asit düzeyleri daha yüksek olarak bulundu.

İncelenen vakaların cinse göre Hb, Htc, retikülosit ve plazma askorbik asit düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Fakat değerler erkeklerde biraz daha yüksek idi. Normal ve hasta vakaların kan bulguları tablo 1 de görülmektedir.

Tablo 1: Kontrol vakalar ile tedavi öncesinde hasta vakaların kan bulguları.

Kan Bulguları	Kontrol vakalar		Hasta Vakalar	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Hemoglobin (% gr)	14.29	14.81	11.42	11.61
Hematokrit (%)	42.44	44.18	34.00	35.13
Retikülosit (%7)	9.22	10.82	9.11	9.44
Askorbik asit (% mg)	0.627	0.621	0.313	0.377

Normal ve lenfomalı vakaların tedavi öncesi Hb, Htc, retikülosit ve plazma askorbik asit düzeyleri karşılaştırıldığında lenfomalı grupta anlamlı derecede (retikülosit hariç) önemli farklar bulunmuştur. Lenfomalı vakalarda retikülosit değerleri anlamlı değilse de normal vakalardan düşüktü. Hasta vakaların kemoterapi öncesi ve sonrasında kan bulguları tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Hasta vakaların kemoterapi öncesi ve sonrası kan bulguları.

Kan Bulguları	Kemoterapi Öncesi	Kemoterapi Sonrası
Hemoglobin (% gr)	11.54	11.91
Hematokrit (%)	36.72	36.38
Retikülosit (%)	9.32	11.20
Pl. Askorbik Asit (% mg)	0.330	0.410

Hasta vakaların kemoterapiden ve askorbik asit tedavisinden sonra hb, htc, retikülosit ve plazma askorbik asit düzeyleri karşılaştırıldığında C vitamini tedavisinden önce başka bir deyişle kemoterapiden sonra retikülosit arasında önemli bir fark yoktu. C vitamini tedavisinden sonra, önemli bir fark meydana gelmiştir. Bu durum tablo III'de gösterilmiştir.

Hastalara kemoterapi uygulandıktan sonra bir hafta günde 4 gram oral C vitamini verildi. Vakalarımızın hiç tedavi olmadan alınan plazma askorbik asit, Hb, Htc, retikülosit değerleri ile, C vitamini tedavisi sonucu alınan plazma askorbik asit, Hb, Htc, retikülosit değerleri karşılaştırıldığında, bu değerlerin C vitamini tedavisi sonunda anlamlı olarak artış gösterdiği görülmüştür. Bu durum tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Hasta gruptaki olgular askorbik asit uygulandıktan sonraki ve önceki kan bulguları.

Kan Bulguları	C Vitamini Tedavisi Öncesi	C vit. Tedavisi Sonrası
Hemoglobin (% gr)	11.54	12.29
Hematokrit (%)	34.72	37.40
Retikülosit (%)	9.32	13.52
Askorbik Asit (% mg)	0.330	1.630

Tablo III'de görüldüğü gibi bir haftalık askorbik asit tedavisi vakaların Hb, Htc, Retikülosit ve plazma askorbik asit seviyelerini önemli derecede artırmıştır.

Vakalarımızın hepsinde Lacet testi negatifti. yaptığımız direkt ve indirekt Coombs testi de bütün olgularda negatif bulundu. Vakalarımızdan üçünün retikülosit sayısında tedavi sonucunda azalma gözlemlendi.

## T A R T İ Ş M A :

Değişik tür kanserlerde hastaların lökosit ve kanser dokularındaki askorbik asit düzeyleri tayin edilmiş, kanserli hastalara C vitamini vermekle bunların kansere karşı dirençlerinin arttığı ve yaşam sürelerinin askorbik asit verilmişlere göre ortalama 2-3 kat uzadığı bildirilmiştir (6,7,8,9).

Kanserli hastalarda plazma askorbik asit düzeylerinin normallere göre düşük bulunması ve ayrıca askorbik asidin hematopoezde etkin rol oynadığının anlaşılmasından hareketle, lenfomalı hastalara plazma askorbik asit düzeylerini ve retikülosit değerlerini saptadık.

Plazma askorbik asit ölçümü modifiye Denson-Bower metoduna göre 25 lenfomalı vakada ve 20 kontrol vakasında yapıldı. Bu metoda göre askorbik asidin normal değerleri % 0.400-1.500 mg'dır.

Gürel ve arkadaşları 56 normal vakada yaptıkları çalışmada, plazma askorbik asit düzeylerini % 0.600 mg olarak bulunmuşlardır(10). Çekirdek 50 normal vakada yaptığı çalışmada ortalama plazma askorbik asit düzeyini % 0.406 mg, Arat ise 20 normal vakada yaptığı çalışmada ortalama plazma askorbik asit düzeyini % 0.673 mg olarak buldular(11,12).

Kontrol grubunda bulduğumuz % 0.625 mg'lık plazma askorbik asit düzeyi Gürel ve arkadaşlarının bulduğu düzeyler ile Arat'ın bulduğu düzeylere uygunluk göstermesine karşın, Çekirdek'in bulduğu değerlerden biraz yüksekti. Bunu Çekirdek'ten farklı olarak yöremizde sebze ve meyvanın en çok yendiği yaz ve sonbahar mevsimlerinde çalışmamızı yapmamıza bağladık.

Değişik araştırmacılar malign hastalıklarda yaptıkları çalışmalarda ortalama plazma askorbik asit konsantrasyonunu normalden düşük olarak bulmuşlardır. Örneğin Kakar ve arkadaşları 1974 yılında lösemili çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada plazma askorbik asit düzeyini önemli ölçüde düşük olarak buldular (13). Değişik tür kanserlerde plazma askorbik asit konsantrasyonları Bodansky ve arkadaşları tarafından çalışılmış ve % 0.480 mg olarak bulunmuştur. Woldo ve Zıpt ise bu değeri % 0.100 mg olarak bulunmuşlardır. Cameron 24 değişik kanser vakasında yaptığı çalışmada plazma askorbik asit düzeylerini % 0.260 mg, Lloyd ve arkadaşları lösemili hastalarda % 0.300 mg, Berkhaen ve Howard ise % 0.210 mg olarak bulmuşlardır (14). Çekirdek 50 mide kanserli hastada plazma askorbik asit konsantrasyonunu % 0.276 mg olarak bulmuştur. (11) Wilson ve arkadaşları değişik malign hastalıklarda yaptıkları çalışmalarda plazma askorbik asit düzeylerini, deri kanserinde ve akciğer kanserlerinde % 0.2±0.1 mg, yanak kanserinde % 0.1±0.01 mg, rektum kanserlerinde ise % 0.4 mg olarak bulmuşlardır (15).

Lenfomalı hastalarda bulduğumuz %0.334 mg'lık plazma askorbik asit düzeyi Lloyd ve arkadaşlarının bulduğu değerle, Çekirdek'in bulduğu değerlere

uygunluk gösteriyordu. Bodansky ve arkadaşlarının bulduğu değerden biraz aşağı, diğer araştırmacıların bulduğu düzeyden ise biraz daha yüksek idi. Bunu çalışılan malign hastalık tipinin farklı olmasına, çalışmaların yapıldığı mevsimlerin farklı olmasına, grupların sosyoekonomik farklılıklarına bağladık.

Neoplazmalı hastalarda kanser dokusunda normal dokuya nazaran birkaç misli fazla askorbik asit saptanmıştır. 1977 yılında Araz ve arkadaşları insan mide, barsak ve meme kansinomlarında ve bu kansinomların kaynaklandığı normal dokularda askorbik asit düzeylerini tayin ettiler. Çalışma kapsamına aldıkları vakaların hemen hepsinde tümör dokularındaki askorbik asit düzeylerinin normal dokulardaki askorbik asit düzeyine nazaran en az 2 kat fazla olduğunu saptadılar(6). Kakar ve arkadaşları deri kanseri ve serviks kanseri olan hastalarda yaptıkları araştırmalarda kanser dokusunun normal dokudan 2-3 kat daha fazla askorbik asit içerdiğini bildirdiler(15). Kanser dokusundaki askorbik asit düzeylerinin yüksek olması, kanser dokusunun askorbik asiti çok kullandığı, bunun sonucunda da yiyeceklerle alınan askorbik asidin hastalardaki plazma askorbik asit seviyesini normal düzeyde tutamayacağı, bu nedenle plazma askorbik asit seviyesinin azalacağı düşüncesini doğrulamaktadır. (13,15).

Kaplan, üzerinde çalıştığı 102 Hodgkin vakasının % 41'inde hemoglobini %13 gr'ın altında bulmuştur (2). Bloomfield ve arkadaşları 104 non-Hodgkin lenfomalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yaklaşık % 40 oranında anemi saptadılar(16):

İncelediğimiz 25 lenfomalı vakanın 16'sında (% 64) hemoglobin değerlerini % 12 gr'ın altında bulduk. Bu bakımdan bulgularımız literatüre uyumluluk göstermektedir. Daha önce kliniğimizde yapılan ve 1977 kanser kongresinde tebliğ edilen bir çalışmada da, neoplazmlı 36 vakanın 24'ünde (% 66) hemoglobin % 12 gr'ın altında bulunmuştur(17).

Direkt ve indirekt Coombs testlerinin lenfomalı hastalarda seyrek olarak pozitif olabileceği bildirilmiştir (2,18).

Biz hastalarımızın hiç birisinde Coombs testlerini pozitif olarak saptayamadık. Bu nedenle hastalarımızdaki aneminin nedenlerinden biri olarak Coombs pozitif otoimmün tipte hemolitik anemiyi düşünmedik.

İncelediğimiz hastaların kemoterapi öncesi alınan hemoglobin, Htc, retikülosit değerlerinden, hemoglobin ve hematokrit değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olarak bulduk. Retikülosit değerleri ise anlamlı olmakla birlikte kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Bir hastamızda kemoterapiden önce % 1.2 olan retikülosit, üç hafta sonra % 0.1'e kadar düştü. Hastanın aynı anda ateşi de yükseldi. Lökosit sayısı ise 500/mm<sup>3</sup>'e kadar düştü, Hastamızdaki retikülosit sayısının düşüşünü kemoterapi sonucu gelişen kemik iliği depresyonu nedeniyle oluşabileceğini düşündük.

Prasad, hem anemili hem de normal şahıslara 8 gün süreyle günde 500 mg olmak üzere, 8 vakaya oral, 4 vakaya intravenöz askorbik asit verdi. Bu vakalarda total plazma demirinin arttığını, plazma demir turnoveri normal sınırdan düşük şahısların plazma demir turnoverlerinin normal sınıra yükseldiğini, plazma demir turnoverinin artmasıyla eritropoezin artabileceğini, bu artışı da askorbik asidin yaptığı ileri sürdü(19).

İncelediğimiz 25 vakanın kemoterapiden önce % 64'ünde hemoglobin % 12 gr in altında iken, kemoterapiden sonra % 56'sında, C vitamini tedavisinden sonra ise % 48'inde % 12 gr'in altında bulunmuştur.

Çekirdek, mide kanserli hastalara 10 gün süreyle günde 1 gram askorbik asit vererek yaptığı incelemede, askorbik asit vermeden önceki plazma askorbik asit düzeyi ile askorbik asit verdikten sonraki plazma askorbik asit düzeyi arasında fark bulmuştur. (11) Moriarti ve arkadaşları cilt kanseri olan hastalara bir hafta süreyle günde 6 gram askorbik asit vermişler ve hastaların plazma askorbik asit düzeylerinin 10 cm<sup>3</sup> de yaklaşık olarak 1 mg arttığını bulmuşlardır (20). Biz askorbik asit tedavisinden sonra yakalarımızda yaklaşık 100 cm<sup>3</sup> de 0.948 mg artış saptadık ki bu değer; Moriarti ve arkadaşlarının bulduğu artışa uyum göstermektedir. Bulduğumuz neticelerin Çekirdek'in bulunduğu artışa uyum göstermemesini hastalarımıza askorbik asit miktarını yüksek dozda (4 gr/gün) yermemize bağladık. Literatürlerde lenfomalı hastalarda plazma askorbik asit düzeyleri ile ilgili yeterli bilgi elde edemediğimizden bu konuyu tartışma olanağı bulamadık.

## SONUÇ :

Çalışma kapsamına alınan 25 lenfoma vakasında kemoterapiden önce, sonra ve askorbik asit tedavisinden sonra hemoglobin, hematokrit, retikülosit ve plazma askorbik asit düzeyleri belirlenerek kontrol grubu ile tartışıldı.

1- Hastalarımızda bulunan ortalama Hb ve Htc değerlerinin kontrol gruba göre önemli ölçüde düşük bulunması, 25 hastadan 16'sında (% 64) aneminin görülmesi, lenfoma vakalarında da anemi eğiliminin sık olduğu kanısını doğrulamaktadır.

2- Hastalarımızda bulunan Hb değerleriyle, hastalık evresi arasında ilişki bulunamadı.

3- 25 hastanın 15'inde (% 60) plazma askorbik asit düzeyleri normalden düşük olarak saptandı.

4- Hastalarımızda saptanan plazma askorbik asit düzeyleri ile, hastalık evresi arasında ilişki bulunamadı.

5- 15 gün kemoterapi uygulanan lenfomalı hastaların kemoterapi sonu Hb, Htc, retikülosit değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında Hb değerinin

de önemli ölçüde düşüklük bulunmuş olup, retikülosit değerlerinde ise önemli bir fark bulunamamıştır.

15 gün kemoterapi uygulanan lenfomalı hastaların kemoterapi sonrası plazma askorbik asit düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında önemli ölçüde düşük bulunmuştur.

6- Kemoterapi sonunda 1 hafta süreyle oral yoldan 4 gr askorbik asit verilen lenfomalı hastaların Hb, Htc, retikülosit ve plazma askorbik asit düzeyleri, askorbik asit tedavisinden önceki değerlerden belirgin olarak yüksek bulundu. Bu yükseliş plazma askorbik asit seviyesinde daha da belirgindir.

### S U M M A R Y

(Plasma Ascorbic Acid Levels In The Patients With Lenfoma)

Ascorbic acid level of hystopathologically confirmed 25 lymphoma cases have determined before and after chemotherapy. We used 25 control cases and their plasma ascorbic acid to the diseased group and their ascorbic acid levels have determined one week later then we discussed the result of the diseased and control groups. It has been shown that ascorbic acid levels of diseased group is lower than control group and after chemotherapy administred a dose of 4 gr/day ascorbic acid for one week, the plasma levels of ascorbic acid in the diseased group is considerely elevated.

### K A Y N A K L A R :

- 1- Küçüksu, M. N. Ruacan, Ş.A. : Klinik Onkoloji, Türk kanser savaş kurumu yayınları Ankara, 1978, 29, 52, 561.
- 2- Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology, 7th Ed. Lea Febiger, Ph. 1974, 671-1535
- 3- Bahçe, M.E.: Metastazlı G.I. kanserli vakalarda eritrosit ozmotik frajilite testi ile Hb, Htc, Ret, K.K. değerlerinin ilişkileri, Uzmanlık tezi. Erzurum 1977.
- 4- Beeson P.B., Mc Dermott, W., Wyngaarder, J.B.: Cecil Textbook of Medicine. 15 th, Ed. W.B. Saunders Co. London, 1979, 1829-1848.
- 5- Jaffe, N., Paed, D., Bishop, Y.M.: The serum iron level, hematocrit, sedimentation rate, and leukocyte alkalen phosphatase level in pediatric patients with Hodgkin disease. Cancer, 26, 332, 1970.
- 6- Araz, A., Orbay, B., Zöngür, A.Y., Bodur, H.: İnsan mide, barsak ve meme kansinomlarında ve bu kansinomların kökenini aldığı normal dokularda askorbik asit düzeyleri. Cerrahpaşa Tıp. Der. 8: 109, 1977.



- 7- Pauling, L.: Diet, nutrition and cancer. Am. J. Clin. Nutr. 30: 661, 1977.
- 8- Cameron, E., Pauling, L.: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. 73: 3685, 1976.
- 9- Cameron, E. Pauling, L.: Reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 4538, 1978.
- 10- Gürel, G., Özkutlu, S., Çil, Y., Kürkçüoğlu, M.: 3,7 yaşlarındaki sıhhatli çocuklarda serum C vitamini miktarları. Ata. Üni. Tıp Bül. 8: 55, 1975.
- 11- Çekirdek, S.: Plazma ve lökosit askorbik asit konsantrasyonlarının tayini ile mide kanserlerinde askorbik asit metabolizması. Doçentlik tezi, Erzurum, 1978.
- 12- Arat, N.: Psöriasisli hastalarda serum askorbik asit seviyesi. Uzmanlık tezi, Erzurum, 1978, bs. 26-27.
- 13- Kakar, S., Wilson, C.W.M.: Ascorbic acid values in malignant disease. Proc. Nutr. Soc. 35: 9-10, 1976.
- 14- Cameron, E., Pauling, L., Leibovitz, B.: Ascorbic acid and cancer. Cancer Res, 39: 663-681, 1979.
- 15- Kakar, C.S., Wilson, C.W.M.: Ascorbic acid values in malignant disease. Proc. Nutr. Soc. 33: 110, 1974.
- 16- Cook, J.D., Mosen, E.R.: Vitamin C, the common cold, and iron absorption. Am. J. Clin. 30: 235, 1977.
- 17- Albayrak, A.: Neoplastik hastalıklarda anemi sorunu. 11. Ulusal Kanser Kongresi, İstanbul, 1977.
- 18- Karaca, M.: Malign Lenfomalar. Ege Üni. Yay. 1979, 1-139.
- 19- Prasad, S.J.: Effect of ascorbic acid on plasma iron turnover. Clin. Chim. Acta. 59: 101, 1975.
- 20- Moriarty, M., Mulgrew, S. Mothersill, C.: Some effect of administration of large doses of vitamin C in patients with skin carcinoma. Exc. Med. Cancer, 40: 216, 1979