

ÖZOFAGUSUN MALİGN TÜMÖRLERİNDE PLAZMA ASKORBİK ASİT DÜZEYLERİ

Dr. Ahmet YILDIZ (x)
Dr. Alaattin YILDIZ (xx)
Dr. Arif YILMAZ (xxx)

ÖZET :

Fakültemiz hastanesine müracaat ederek yapılan endoskopik ve histopatolojik incelemeler sonucu kendilerinde özofagus malign lezyonu saptanan 15 hasta çalışmamız kapsamına alındı. Bunların 7'si kadın, 8'i erkek olup, kadın-erkek yaş ortalamaları 58 idi. Her vak'anın plazma askorbik asit düzeyi uygun yöntem'e belirlenerek sonuçlar, normal grupta belirlenenlerle karşılaştırılarak değerlendirildi. Hasta olguların plazma askorbik asit düzeylerinde anlamlı ölçüde düşüşlerin olduğu gözlemlendi.

GENEL BİLGİ

Bilindiği gibi günümüzde bir çok ülkede malign tümörler ölüme en çok neden olan hastalık grubunu oluşturmaktadır. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletlerinde mide kanser oluşum insidansında önemli düşüşler olmasına rağmen bu ülkede bir yıllık süre içinde olan ölümlerin yaklaşık % 17 sini yine de bu hastalık grubu oluşturmaktadır(1).

Konu ile ilgili çalışmalarda, gastrointestinal malign tümörlerin, tüm organ tümörlerinin % 20 sini, kanser nedeni ile olan ölümlerin de yaklaşık % 30'unu oluşturduğu belirtilmiştir. Aynı konuda Amerika Birleşik Devletlerinde 1976' larda yapılan bir çalışmada ise, kansere bağlı 370.000 ölüm vakasının yaklaşık 1/3 ünü gastrointestinal kanserlerin oluşturduğu bildirilmiştir(2,3).

x : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr.

xx : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma görevlisi

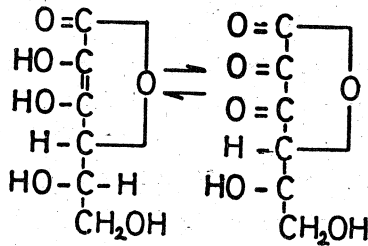
xxx : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yard. Doç. Dr.

Ülkemizde malign tümörlerin oluşum insidansı konusunda halen güvenilir bir çalışma olmamakla birlikte mevcut ölüm istatistiklerine bakıldığında, bir yıllık bir süre içinde yaklaşık 20.000 kişinin bu hastalıktan öldüğü, oluşan tüm ölümlerin de yaklaşık % 7'sine bu hastalığın neden olduğu anlaşılmaktadır(4).

Ülkemizin Doğu Anadolu yöresinde 1977-1982 yılları arasında Fakültemiz Araştırma Hastanesine müracaat eden ve kendilerinde malign lezyon olduğu belirlenen, 676 (% 68.5) i erkek, 311 (% 31.5)'i kadın toplam 987 vaka saptandı. Çeşitli yöntemlerle saptanan bu malign lezyonların 215'inin özofagusta (% 22.5), 407'sinin ise midede (% 42.7) olduğu belirlenmiştir(5).

Çalışmamızda malign özofagus tümörlü hastaların kanında belirlemeye çalıştığımız askorbik asit, toplum tarafından yakinen bilinen C vitamindir. Suda ve alkolde eriyebilen fakat eter ve yağda erimeyen ve erime noktası yaklaşık 190°C olan bir vitamindir. Askorbik asidin esas ana kaynağı meyve ve yeşil sebzelerdir. Bünyelerinde L-Gulonolakton oksidaz enzimi bulunduran bitkilerle karaciğerlerinde aynı enzim bulunan canlılar, bu vitamini sentez edebilmektedir. Sözü edilen enzim insan karaciğerinde bulunmadığından, vücutta askorbik asit sentezi yapılamamaktadır(6).

Askorbik asit, güçlü redüktör özelliğe sahip ve de kimyaca en değişken olan bir vitamindir. Kolaylıkla oksitlenerek ve 2 hidrojen atomu kaybederek biyolojik aktif şekli olan dehidro-L askorbik aside dönüşür. Maddenin bu iki formu birbirine kolaylıkla dönüşerek vücut sıvılarında belirli bir düzeyde denge halinde bulunurlar(7).



L-askorbik asit Dehidro-L-askorbik asit

Yapılan çalışmalarda, normal beslenen sağlıklı bir kişide plazma askorbik asit düzeyinin % 0.4 mg. ile % 1.5 mg. arasında olduğu belirlenmiştir(8). Erişkin bir insanda günlük askorbik asit gereksinimi 40-50 mg. kadardır. Ağır enfeksiyon hastalıklarında, hipertiroidizmde, gebelik süresince ve laktasyon dönemi gibi hal-lerde günlük gereksinim artmaktadır(9).

Esas olarak ince barsaklardan emilen askorbik asit, organların metabolik aktivitesiyle orantılı olarak organ ve dokulara dağılır. Vücudun en çok askorbik asit içeren organları, hipofiz adrenal korteks ve luteumdur. Esas depo organı ise, karaciğerdir(10).

Askorbik asidin vücutta çok yönlü ve etkin fizyolojik fonksiyonları vardır. Oksidoredüksiyon niteliği ile mikrosomal fraksiyonlarda elektron transportunda, kısa ve uzun süreli alımında kan kolesterolünün mobilizasyon ve metabolizmasında, vasküler cidar yapımında, endirekt yollarla eritropoez üzerinde, demir elementinin emilim, depolanma ve trasportunda; organizmanın retikülo endotelial sistemini uyararak mikroorganizmalara karşı organizmanın direncini artırmada askorbik asidin önemli işlevlerinin olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (11-17).

GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinin İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na, Gastrointestinal sistem rahatsızlıkları ile başvuran, yapılan fizik muayene ve radyolojik tetkikler sonucu endoskopik uygulama endikasyonu konan kadın-erkek seçilmiş toplam 1600 vak'a ya üst panendoskopik inceleme yapıldı. Endoskopik uygulamaya başlamadan önce her vak'aya gerekli premedikasyon ve topikal anestezi yapıldı. Çalışmamızda Olympus marka GIF-D2 ve GIF-D3 tipi fiteroptik parendoskoplar kullanıldı.

Endoskopik gözlem esnasında vakalarda saptanan her organik lezyondan transendoskopik en az 3 kapsül biyopsisi alınarak, sitopatolojik tetkik için esasa uygun bir şekilde Fakültemizin Patoloji Anabilim Dalına gönderildi. Çalışmamızda kontrol grup olarak, Anabilim Dalımızda başka bir çalışma nedeniyle kullanılan ve yaş ortalamaları 42 olan 20 kişilik sağlıklı bir grup kullanıldı. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruptaki vakaların plazma askorbik asit düzeylerini belirlemek için sabah saat 08-09 arası her vak'anın brakiyal veninden 0.2 ml. heparinli plastik tüplere 6 ml. kan alınarak hastanemizin araştırma laboratuvarına götürüldü. Modifiye Denison ve Bower yöntemi ile her vak'anın plazma askorbik asit konsantrasyonu % mg. olarak belirlendi(18). Elde edilen bulgular, varyans analiz t dağılışına dayanan grup karşılaştırılması ve eşleme metodu kullanılarak değerlendirildi(19).

BULGULAR

Endoskopik inceleneye alınan toplam 1600 hasta vakanın 644'ünde (% 40,3), belirtilen yöntemlerde değişik lokalizasyon gösteren üst gastrointestinal sistem malign lezyon olduğu saptandı. Saptanan bu malign lezyonların da 189'unun (% 29.3) özofagusta olduğu belirlendi. Bu vak'aların 15'i bu çalışmamız kapsamına alındı. Çalışma kapsamına alınan vakaların 7 (% 46.7) si kadın, 8 (% 53.3) 'i erkekti. Kadın-erkek yaş ortalamaları 58 idi. Tablo-1:

Tablo-1: Hasta ve kontrol gruptaki vak'aların cinsler arası dağılımı ve yaş ortalamaları.

Gruplar	Kadın		Erkek		Yaş Ortalamaları
	Sayı	%	Sayı	%	
Hasta grup	7	46 7	8	53 3	58
Kontrol grup	8	40 0	12	60 0	42

Çalışma kapsamına alınan vak'aların endoskopik ve histopatolojik tanıları ile plazma askorbik asit düzeyleri tablo-II de gözlenmektedir.

TabloII- Çalışma kapsamına alınan vakalarda saptanan endoskopik ve histopatolojik tanılarla plazma askorbik asit düzeyleri.

Vaka	Yaşı	Cinsi	Endoskopik tetkik no.	Endoskopik tanı	Histopato. tanı	Plazma ask. asit düzeyi % mg.
1	53	E	1431	Öz.Ca	İndiferansiye karsinom.	0.330
2	66	K	1436	"	İnd. Spinosell. sakarsinom.	0.570
3	51	E	1437	"	İnd. spinosell. karsinom.	0.610
4	25	K	1453	"	Adenokarsinom	0.370
5	65	K	1468	"	İnd. Epidermoid karsinom.	0.540
6	60	K	1477	"	Yassı hücreli karsinom.	0.380
7	55	K	1486	"	Yassı hücreli karsinom.	0.430
8	71	E	1491	"	Yassı hücreli karsinom	0.390
9	62	K	1502	"	As diferansiye yassı hücreli karsinom.	0.483
10	52	E	1505	"	Adeno karsinom	0.390
11	50	K	1508	"	Yassı hücreli karsinom	0.490
12	75	E	1532	"	İndiferansiye spinosellüler karsinom	0.425
13	65	E	1576	"	Adeno karsinom	0.136
14	58	E	1586	"	İnd. Spinosellüler kars.	0.763
15	70	E	1590	"	Spinosellüler karsinom.	0.250

Çalışmamızda cinsler arası belirlenen ortalama plazma askorbik asit düzeyleri, kadın olgularda % 46b mg, erkek olgularda % 0.412 mg. olduğu gözlemlendi. Kadın-erkek tüm hasta olgularda saptanan ortalama plazma askorbik asit konsantrasyonu ise % 0.437 mg. olduğu saptandı. Tablo-III.

Tablo-III: Hasta ve kontrol grupta saptanan ortalama plazma askorbik asit düzeyleri ve anlamlılık derecesi.

Gruplar	Plazma askorbikasit düzeyleri % m.3.
Hasta	0.437
Kontrol	0.625
Anlamlılık derecesi	$P < 0.05$

sağlıklı kontrol grupta kadın-erkek ortalama plazma askorbik asit düzeyi ise % 0.625 mg . olarak beirlendi..

TARTIŞMA

Çalışmamız kapsamındaki özofagus kanserli hastaların 7'si kadın (% 46.7), 8'i erkek (% 53.3) idi. Mide ve özofagus kanserlerinin oluşum insidansında ülkeler, cinsler ve ırklar arası farklılıkların olduğu bilinmektedir. Bizim bu çalışmamızda cinsler arası anlamlı bir farklılığın oluşmadığı gözlenmektedir. Bu nitelik yöremizde daha önce aynı konuda yapılan çalışmalarda belirlenen sonuçlarla paralellik göstermektedir. (5,20).

Çalışmamız kapsamına alınan bizim olguların endoskopik ve sitopatolojik tanıları ile plazma askorbikasit düzeyleri tablo-II'de gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde, en yüksek plazma askorbik asit düzeyinin % 0.768 mg. la 1586 endoskop nolu 58 yaşındaki erkek hastada olduğu, en düşük askorbik asit düzeyinin de, % 0,136 mg. la 1576 endoskop nolu 65 yaşındaki yine erkek bir hastamızda olduğu gözlenmektedir.

Yapılan değerlendirmede, cinsler arası ortalama plazma askorbik asit düzeyinin kadın-hasta grupta % 0.466 mg., erkek hasta grupta % 0.412 mg. olduğu, cinsler arasında plazma askorbik asit konsantrasyonu yönünden anlamlı bir farkın olmadığı anlaşılmıştır. $p > 0.05$.

Hasta ve kontrol grupta saptanan ortalama plazma askorbik asit düzeyleri tablo-III'de özetlenmiştir. Tabloda da gözlemlendiği gibi, çok belirgin olmamakla birlikte, hasta grupta belirlenen ortalama plazma askorbik asit düzeyi normal gruptaki belirlenen ortalama değerden anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur $p < 0.005$.

Neoplazmlı hastalar üzerinde yapılan yurt içi ve yurt dışı doku çalışmalarında, kanser dokusunun normal dokuya oranla iki-üç kat daha fazla konsantrasyonda askorbik asit içerdiği belirlenmiştir. (21,22). Askorbik asidin, genel bilgiler bölü-

münde belirtilen bazı biyolojik ve farmakolojik etkileri dışında, kanserli dokularda normalden daha yüksek konsantrasyonda bulunması ve de kanserli hastaların kan plazmalarında anlamlı ölçüde azalma göstermesi, kanserle askorbik asit arasında önemli bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir.

Günümüze dek konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, askorbik asidin fizyolojik şartlarda mide ve barsaklarda nitritlerle reaksiyona girerek nitrik konsantrasyonunu azalttığı, böylece kişiyi nitrozamik karsinogene karşı koruduğu belirtilmektedir (23,24).

Aynı konuda, hayvanlar üzerinde eksperimental olarak yapılan çalışmalarda, tümör dokusunun gelişiminde askorbik asidin yaklaşık % 50 oranında inhibisyon oluşturduğu gözlenmiştir. Oksidasyon ürünlerinin invivo olarak antitümöröral etkiye sahip olduğu, hücrel ve hücrel immunitiyi artırarak kanser dokusunun oluşum, gelişim ve yayılımını önlediği belirtilmiştir (23,25,26).

Askorbik asidin sıklık 3-5 adenozin monofosfat sentezini arttırdığı, artan bu maddenin ise invitro olarak hücre çoğalmasını azalttığı, invivo olarak da tümör büyümesini engellediği araştırmalarla belirlenmiştir (27,28,29.) Askorbik asitin bu özellikleri nedeni ile kanserden korunma ve kanser tedavisinde önemli rolünün olabileceği düşünülmüştür.

SONUÇ

Plazma askorbik asit düzeyi düşük olan kanserli hastalarda belli bir süre oral yolla askorbik asit verildiğinde, bu hastaların plazma askorbik asit düzeylerinde anlamlı ölçüde yükselmelerin olması, bu tür hastalardaki plazma askorbik-asit düşüklüğünün bir emilim yetersizliği sonucu oluşmadığını kanıtlamaktadır(30).

Kanser dousundaki askorbik asit düzeyinin yüksek bulunması kanser dokusunun askorbik asidi, normal dokudan daha çok kullandığını bu nedenle de malign hastalık döneminde diyetle bu gereksinim yeterince karşılanamıyarak, bu hastaların plazma askorbik asit düzeylerinde anlamlı bir ölçüde azalmanın oluştuğu düşünülmektedir(21,31).

SUMMARY

ASCORBICACID LEVELS IN ESOPHAGUS CARCINOMA

The study was made on 15 patients (8 males) and on 20 apparently healthy subjects as control group. The average age of patiensts was 58 years. Plasma ascorbic acid levels in both groups were determined. It was found that plasma ascorbic acid levels were lower in the patients than control ($p < 0.005$).

KAYNAKLAR

- 1- Freni SC., LWS Freni-Tutulaers Cancer incidence in the Netherlands Antilles. Cancer 48: 2535-41, 1981.
- 2- Thind IS., Cames, R., Najem R., Ouartzella B. et al.: Cancer incidence and mortality in Newyork N.1, 1970-1974, Cancer 47: 1047-53-1981.
- 3- Brandborg LL.: Neoplastic disease of the alimentary tract. Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company. Philadelphia London-Toronto pp: 1595-1610. , 1979.
- 4- Toksöz M.: Türkiye'de ölüm istatistikleri ve sorunları. Ege Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi, C: 18, S: 4 s: 853-58, 1979.
- 5- Yıldız. A., Terzioğlu. Y., Yıldız. A.: Doğu Anadolu yöresinde Gastrointestinal sisteme ait malignite oluşum insidansı. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi: C: 3, s: 2., 117-22, 1985.
- 6- Lohmana W., et al.: Structure of ascorbic acid its biological function I. ESR determination of the ascorbyl radical in biological samples and in model systems. Biophys Struct Mec. 10(4) , 197-204, 1984.
- 7- Harper, H.A.: Review of physiological Chemistry 15 th. Ed. Large Medical Publications. California. P.100. 514, 1975.
- 8- Vanderjagat DJ. et al.: Ascorbic acid intake and plasma levels in healthy elderly people. Am. J. Clin. Nutr. 46, 2, 290-4-1987.
- 9- Garry P.J. et al.: Ascorbic acid intakes and plasma levels in healthy elderly. Ann. NY. Acad Sci. 498, 90-9 1987.
- 10- Peterson CA, et al.: Vitamin C levels in human tears. Arch ophthalmol 105, 3, 376-7, 1987
- 11- Sandstrom B. et al.: Effect of ascorbic acid on the absorption of zinc and Calcium in man. int. J. Vitam. Nutr. Res. 57, 1, 87-90, 1987.
- 12- Jaques PF. et al: Ascorbic acid, HDL, and total plasma cholesterol in the elderly. J. Am. Coll. Nutr. 6.2, 169-74, 1987.
- 13- Gerster, H.: Human vitamin C requirements. Z. Ernährungswiss. 26,2 25-37, 1987.
- 14- Raghoobar, MB. et al.: Characteristics of the transport of ascorbic acid in leucocytes. Life Sci. 2, 40 (5): 499, 510-1987.
- 15- Hallberg EL, et al.: Is there a physiological role of vitamin C, In iron absorption? Ann. N.Y. Acad. Sci. L, 324-32, 1987.

- 16- Moser, U.: Uptake of ascorbic acid by leukocytes Ann. N.Y. Acad. Sci. 498: 200-15, 1987.
- 17- Richardson J.: Vitamin C and Immunosuppression, Med. Hypotheses 21, 4: 383-5, 1986.
- 18- Denson, KW. and Bawers EF. The determination of ascorbic acid in white blood cells. Clin. Sci. 21: 157-62, 1961.
- 19- Ural, K.: İstatistik yöntemleri ve uygulamaları İ.Ü. İktisat Fak. Yayın S: 230-31, 1979.
- 20- Yıldız, A., Memik, F., Yalvaç, M.: Panendoskopik uygulama ile 270 olguda saptanan üst gastrointestinal neoplazmaların lokalizasyonu ve cinsler arası dağılımı, Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi. C: 10, S: 1-2, 1974.
- 21- Kakar, CS, Wilson, CWM.: Ascorbic acid values'in malignant diseases. Proc Nutr. Soc. 35: 9 A-10 A, 1976.
- 22- Araz, A. Orbay, B, Zöngür, AY. Bodur, H.: İnsan mide-barsak ve meme kansinomalarında ve bu kansinomaların kökenini aldığı normal dokularda As-korbik asit (Vit. C) düzeyleri. Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi 8: 109, 1977.
- 23- Cameron, E. Pauling L, Leuling, L. Leibovitz, B.: Ascorbic acid and cancer A review Cancer Research, 39: 663-81, 1979.
- 24- Kyrtopoulos, SA: Ascorbic acid and the formation N-nitrose compounds: Possible role of ascorbic acid in cancer prevention, Am. J. Clin. Nutr. 45 (5): 1344-50, 1987.
- 25- Migliozi, J.A.: Effect of ascorbic acid on tumor growth. Brith. J. Cancer, 35: 448, 1977.
- 26- Glatthuar, BE, et al. : The role of ascorbic acid in carcinogenesis . Adv. Exp. Med. Biol. 206: 357-77, 1986.
- 27- Stæhelin HB, et al.: Plasma vitamin C and cancer death: The prospective Basel study. Ann. N.Y. Acad. Sci. 498, 124-31, 1987.
- 28- Michael JT.: Inhibition of cyclic adenosine 3-5 monophosphate phosphodiesterase from walker carcinoma by ascorbic and dehydro ascorbic acids. Biochem. Biophys. Res. Commun: 62: 877, 1975.
- 29- Romney, SL, et al.: Plasma reduced and total ascorbic acid in human uterine cervix dysplasias and cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci. 498, 132-43, 1987.
- 30- Lohmenn W.: Ascorbic acid and cancer Ann. N.Y. Acad. Sci. 498, 402-17, 1987.
- 31- Colacchio, TA, et al.: Chemoprevention of colorectal neoplasms; Ascorbic acid and beta- Carotene, Arch. Surg. 121 (12): 1421-4, 1986.