

Beta-karotenin fizyolojisi ve kanser ile arasındaki ilişki

Dr. A.Ziya KARAKILÇIK*

Dr.Mehmet AYBAK**

Yüksek düzeyde β -karoten tüketimi ile kanser insidansı arasında önemli negatif bir ilişkinin belirlenmiş olması, β -karoten ile ilgili araştırmaların artmasına neden olmuştur. Son yıllarda yapılan farklı çalışmalar β -karotenin özellikle akciğer ve mide kanserine karşı koruyucu etkisi olduğunu ve immün cevabı artırdığını göstermiştir. β -karoten doğal antioksidanlardan biridir ve bu aktivitesi sayesinde, serbest radikalleri tutan bir ajan olarak hareket eder, hücre ve değişik dokulardaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önler. Oksidasyonu önlemek için yapısındaki hidrojen iyonunu oksidasyon sürecinin başlangıcında serbest radikallere verir ve böylece β -karoten tek oksijenli serbest radikalleri inaktive eder. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(2):221-225,1995]

Anahtar Kelimeler : β -karoten, metabolizma, kanser

Physiology of beta-carotene and its relation with cancer

Because of inverse relationship between high consumption of β -carotene and incidence of certain cancers, the investigation of β -carotene has increased. In recent years, the different studies indicate that β -carotene protects against lung and stomach cancers, and enhances the immun defenses. β -carotene is one of natural antioxidants. Thanks to this activities of β -carotene, It behaves as an agent by trapping-free-radicals and prevents oxidation of unsaturated lipids in cell membrane and various tissues. To prevent the oxidation, hydrogen ion of β -carotene is transferred to the free radicals in the beginning of oxidation process. Thus, β -carotene deactivates the radicals of singlet oxygen. [Journal of Turgut Özal Medical Center 2(2):221-225,1995]

Key Words : β -carotene, metabolism, cancer.

Karotenoidler tabiatta hemen her yerde, güneş ışığı alabilen bütün organizmalarda özellikle sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunur. Günümüzde 573 karotenoid tipi saptanmış ve bunların yaklaşık 40 kadınının A vitaminine metabolize edildiği bildirilmiştir^{1,2}. Son yıllarda karoten düzeyi yüksek diyetlerin alınması ile kanser insidansı arasında önemli ters bir ilişki belirlenmesi karotenler özellikle önemli bir karotenoid ve provitamin A olan β -karoten ile kanser arasındaki ilişkilerle ilgili çalışmaların artmasına neden olmuştur³⁻⁸.

β -karotenin Linoleik asidin oksidasyonunu önlediği bildirilmesine rağmen, ancak son yıllarda antioksidan aktivitesi açıklanabilmiştir⁹⁻¹¹. β -karoten anılan aktivitesi ile hücre zarları ve dokulardaki doymamış lipidlerin oksidasyonuna neden olan serbest radikalleri tutucu (trapping-radical) bir ajan olarak fonksiyon görür, böylece organizmadaki

doymamış lipidleri oksidan maddelerin zararlı etkisinden korur⁹⁻¹².

Bu derlememizin amacı, β -karotenin fizyolojik fonksiyonları, metabolizması ve kanser ile arasında belirlenebilen ilişkileri araştırmacıların dikkatine sunmak ve bildirilen konularla ilgili olarak yapılabilecek araştırmalara belirli bir zemin hazırlayabilmektir.

Biyolojik Önemi

Yeterli düzeyde β -karoten ve diğer karotenoidleri alan bireyler arasında kanser insidansının düşük olduğu ve β -karotenin kanser başlangıcına karşı koruyucu bir etkisi bulunduğu bildirilmiştir¹³.

Yüzyılımızın ilk yarısında (1932) β -karotenin bir prooksidan mı yoksa antioksidan mı olduğu yönünde tartışmalar olmuş¹³, günümüzde önemli doğal bir

* : Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı - Şanlıurfa

** : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı - Diyarbakır

Karakılçık ve ark.

Beta-karotenin fizyolojisi ve kanser ile arasındaki ilişki

antioksidan olduğu kesin olarak belirlenmiş^{2,9-14} ve alyuvar membran fragilitesi ile aralarında anlamlı ters bir ilişki bulunmuştur¹⁵. Ayrıca doymamış lipitlerin peroksidasyonunu azaltan antioksidan aktivite mekanizması aydınlatılmıştır^{9-11,13}.

β -karoten bu fonksiyonu sayesinde kanser oluşumu ve atherosklerozun indükleyicisi olan serbest radikalleri inaktive edebilmekte hücreleri ve dokuları anılan zararlı radikallerin yıkıcı etkisinden korumaktadır^{9,11,13,16}. Yine antioksidan aktivitesi ile bitkisel hücre zarlarını da koruyabilmektedir. Ayrıca diğer karotenoidler ile birlikte hücre diferensiyasyonu ve organogeneziste temel bir rol oynadığı gözlenmiştir¹⁶.

Diyetleri ile ya çok az yada hiç karotenoid almayan çocuklarda kseroftalmi, keratomalasi ve körlük hatta çoğu vakalarda ölüm olduğu kaydedilmiş¹, ayrıca yeterli β -karotenin immum cevabı artırdığı ileri sürülmüştür^{1,13,17}.

β -karoten ile reproduksiyon arasındaki ilişkiler araştırılarak hayvanlarda β -karoten yetersizliğinin östrusta, gebe kalma ve gebelik oranında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir¹⁸. İnsanlarda ise normal gebelerin plazma β -karoten değerlerinin, abruptiel plasentalı gebelere göre daha fazla miktarda olduğu belirlenmiş ve abruptiel plasentanın muhtemel nedenleri arasında multivitamin yetersizliği gösterilmiştir¹⁹.

Serbest radikallerin oluşumu

Doğal olarak moleküllerin çoğu çift elektronlu, ancak çok az bir kısmı da tek elektronlu yani eksik elektronludur. Tek elektronlu olan bu moleküller bulabildikleri herhangi bir molekül ile kolayca etkileşime girerek o molekülden ya bir elektron alır veya ona bir elektron verir. Bu tek elektronlu moleküllere serbest radikaller denir. Doğal oksijen molekülünün herhangi bir molekülden bir elektron almış hali süperoksit (O_2^-) molekülü bir radikaldir. Doğal oksijenin iki elektron almış haline ise peroksit (ROO) molekülü denir. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşecek olursa hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülü oluşur. Atom halinde tek elektronlu bir oksijen partikülü bir hidrojen ile birleşecek olursa reaktivitesi çok güçlü olan hidroksil radikali (OH^{\cdot}) denen bir molekül şekillenir.

İşte anılan serbest radikaller organizmada tüm anabolik ve katabolik olaylar sırasında oluşabilir. Oluşan bu radikaller de sürekli olarak endojen antioksidanlar ile etkisizleştirilmeye çalışılır. Bu süreç ile sağlıklı bir organizmada daima bir denge

(homeostasis) oluşur^{9,11,20}. Gerçekte bu serbest radikaller zigot döneminden itibaren natal ve postnatal dönemlerde organizmanın canlılığı devam ettiği sürece doğal, normal biyolojik olaylar sırasında sürekli olarak oluşmaktadır²⁰.

Fizyolojik fonksiyonları

β -karotenin tüm fonksiyonları bilinmemekle birlikte yetersizliği sonucu şekillenen semptomlar insanlarda özellikle çocuklarda göz, immum sistem ve tüm dokularda hücresel düzeyde yoğunlaşmakta, ayrıca eritrositlerin hemolizinin arttığı kaydedilmektedir¹.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla^{9,11,13,20} β -karotenin en önemli fizyolojik fonksiyonlarından birinin antioksidan aktivite göstermesi olduğu bildirilmiş ve bu aktivitesi sayesinde endojen olarak ya da başka nedenlerle (radyoaktivite, hemoraji, ilaçlar vb.) oluşan oksidanların (serbest radikal) yıkımında önemli bir rol aldığı bildirilmiştir. Böylece, hücre membranları ve dokuların yıkımında başlatıcı bir görev alan bu zararlı radikalleri inaktive edebilmektedir.

Bu olayın mekanizması şöyledir:

β -karoten serbest radikallerle etkileşime girip, bir hidrojenini etkileşime girdiği radikale aktarır. Hidrojen aktarılan radikalin reaktivitesini söndürür ve oksidantı inaktif hale getirir (Quencher etki). Böylece hücresel zararın oksidatif etkiden korunmasını sağlayarak hücre ve dokuların bütünlüğünün sağlanması ve sürdürülmesinde etkin bir fizyolojik fonksiyon üstlenir. Ayrıca kanser artırıcı faktörler arasında yer alan serbest radikalleri inaktive etmekle antikanserijen bir etki de gösterir^{3-6,11,13}.

Ancak β -karotenin gerçek bir antioksidan aktivite gösterebilmesi için 150 torr'dan daha düşük bir parsiyel oksijen basıncına gerek olduğu ve fizyolojik koşullarda dokuların çoğunda bu düzeyde basınç değerleri saptandığı kaydedilmiştir^{9-11,13}.

Emilimi, taşınımı ve depolanımı

Oral olarak tek doz verilen β -karotenin plazma düzeylerinin 3-6 saat sonra yükselmeye başladığı 36-40 saatlerde en yüksek düzeye ulaştığı ancak 40. saatten sonra yavaş yavaş azalma eğilimine girdiği gözlenmiştir¹⁶. Ayrıca diyetle yağ ilavesinin β -karoten emilimini artırdığı, diyetle yağ bulunmamasının ise emilimi önemli derecede aksattığı ancak bunun

Karakılıçık ve ark.

Beta-karotenin fizyolojisi ve kanser ile arasındaki ilişki

mekanizmasının açıklanamadığı, diğer taraftan dokularda β -karoten depolanımı ile ilgili sürecinde net bir biçimde belirlenemediği ileri sürülmüştür. 100 mg/gün β -karoteni eşit olarak belirli bölümler halinde vermek tek bir dozda vermeye göre absorpsiyonu önemli ölçüde artırmakta ve plazma düzeyini yükseltmektedir¹⁶.

Diyetle alınan β -karoten ince barsak mukoza hücreleri içerisine kısa sürede taşınmakta, ancak plazmaya geçişi uzun bir sürede gerçekleşmektedir. Barsak mukoza hücreleri tarafından alınan β -karoten, bu hücrelerde önce lipitler içerisine paketlenmekte, daha sonra da şilomikronlar içerisine girerek lenf dolaşımı yoluyla genel dolaşıma girmektedirler^{16,17}. Mukoza hücrelerine alınan β -karotenin bir kısmı iki enzim sistemi ile A vitaminine dönüşür. Önce, " β -karoten 15, 15 dioxigenaz" enzimi ile β -karotenin merkezi çift bağı kırılarak iki molekül retinal oluşur. Daha sonra da "retinil aldehit redüktaz" enzimi retinal'i retinol'e dönüştürür¹⁷. Böylece diyetle alınan β -karotenin, bir bölümü A vitaminine dönüşmekte ve türlere göre değişmek üzere hemen tamamına yakın bir kısmı barsak duvarı boyunca emilerek kan dolaşımına girmektedir. β -karotenin diğer kısmı da karaciğerde A vitaminine dönüştürülmektedir^{16,17}. Kan dolaşımına giren β -karotenin % 75'i düşük dansiteli lipoproteinlere (LDL), % 25'i ise yüksek dansiteli lipoproteinlere (HDL) bağlanarak¹⁴, karaciğer, yağ, deri ve diğer dokulara taşınır¹⁴.

Günümüzde biyolojik fonksiyonu önemli ölçüde anlaşılan β -karotenin tüm memeli dokularındaki ortalama değerleri ve değişim sınırları tam olarak belirlenememiştir. Özellikle insanlarda ancak plazma/serum^{17,8,16,21,23-26}, yağ dokusu² ve deride²² β -karoten değerleri belirlenmiş (Tablo II), karaciğerin kartenoidler için önemli bir depo organı olabileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte deri ve yağ dokularında β -karoten değerlerinin de yüksek olduğu dolayısıyla depo organlar olabileceği savunulmuştur².

Ancak insanların değişik dokularındaki β -karoten düzeylerinin fizyolojik sınırlarını belirleyebilmek için farklı amaçlara yönelik birçok çalışma yapılmaktadır^{2,7,8,16,21-28}.

Diğer taraftan oral olarak günde 3 doz halinde 34 mg β -karoten verdikten sonra plazmada 10. günde deride ise iki haftada β -karotenin kararlı yüksek bir düzeye ulaştığı bundan sonra doz verilse bile plazmadaki değerlerin önemli olarak değişmediği, β -karoten verilmesi durdurulduktan sonra ise 10 günde bu kararlı düzeyin yarısına düştüğü belirtilmiştir¹⁶.

Bazı dokulardaki β -karoten değerleri

Kan plazması düzeylerinin son haftalar ya da ayda diyetle alınan β -karoten durumunu yansıttığı, oysa karaciğer ve yağ doku β -karoten düzeylerinin karotence zengin gıdaların aylar önce alınması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür¹⁴. Öte yandan, plazma β -karoten düzeyleri bakımından bireyler arasında önemli farklılıklar olduğu, ayrıca değerlerin yaş ve cinsiyete göre de değiştiği, kadınların erkeklere göre daha fazla plazma β -karoten düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir^{14,21}.

Sonuçlar arasındaki farklılıklar, çalışma gruplarının farklı beslenme durumları, değişik mevsimde çalışılması, farklı analiz yöntemleri ve cihazları kullanılması gibi değişik nedenlere bağlanabilir. Nitekim, sağlıklı insanlarda değişik araştırmacılar tarafından farklı sonuçlar belirlenmiştir (Tablo II).

Kanser ile arasındaki ilişki

Kanser ile β -karoten arasındaki ilişki ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada¹³, diyetle düşük düzeyde β -karoten alan kişilerin, yeterli miktarda alanlara göre % 30-220 arasında değişen oranlarda akciğer kanserine yakalanma riski taşıdıkları bildirilmiş, A vitamini ile akciğer kanseri arasında anlamlı bir

Tablo 1. Bazı önemli antioksidanlar ve özellikleri²⁰.

Antioksidan	Özelliği	Yeri	Etkisi
β -karoten	A vitamini metaboliti	Membranlarda	Tek elektronlu oksijeni inaktive
E vitamini	Yağda eriyen vit.	Membran ve lipitler	Lipit peroksidleri inaktive
"	"	Ekstrasellüler sıvı	Lipid peroksidasyon zincirini kırar
C vitamini	Suda eriyen vit.	Hücre içi ve dışı sıvı	Tek elektronlu O ₂ 'i inaktive hidroksil skavengeri
GSH-redüktaz	Dimerik protein	Sitozol-Mitokondri	GSSG'yi GSH'ye dönüştürür
GSH-peroksidaz	Selenoprotein	Sitozol-Mitokondri	H ₂ O ₂ ve lipid peroksidlerin redüksiyonunun katalize eder.
Katalaz	Tetramerik	Peroksizomlar	H ₂ O ₂ 'nin dismutasyonunu katalize eder.
Superoksit-dismutaz	CuZn-SOD	Sitozol-Nukleus	Tek elektronlu O ₂ 'i katalize eder.
	Mn-SOD	Mitokondri	Tek elektronlu O ₂ 'i katalize eder.
	Cu-SOD	Plazma	Tek elektronlu O ₂ 'i katalize eder.

Karakılıçık ve ark.

Beta-karotenin fizyolojisi ve kanser ile arasındaki ilişki

ilişki belirlenemediği ifade edilmiştir. Ayrıca, fazla miktarda taze yeşil sebze tüketen kişilerde mide kanserinden ölüm oranının azaldığı kaydedilmiştir.

Tablo II. Bazı dokularda β -karoten değerleri

Gruplar	Plazma $\mu\text{g/dl}$	Deri $\mu\text{g/g}$	Yağ doku	Kaynaklar
KE	—	—	0.62	Parker ²
KE	147	—	—	Güneral ⁷
KE	192	—	—	Sunguroğlu ⁸
KE	33-68	—	—	Prince ¹⁶
—	199	—	—	Stryker ²¹
KE	2.4*	18.7 ⁺	—	Vahlquist ²²
KE	149.24	—	—	Karakılıçık ²³
K	120-131	—	—	Ostrea ²⁴
K	36.5	—	—	Comstock ²⁵
E	29.5	—	—	Comstock ²⁵
KE	172	—	—	Korkmaz ²⁶
YD	14-18	—	—	Ostrea ²⁴

E: erkek, K: kadın, KE: kadın-erkek, YD: yenidoğan değerleri

* $\mu\text{mol/L}$, ⁺ nmol/g protein.

Ancak kolo-rektal kanser üzerinde β -karotenin benzer bir etkisinin olmadığı, aralarında bir ilişki belirlenemediği ileri sürülmüştür. Ovaryum kanseri belirlenen bayanların düşük düzeyde β -karoten aldıkları tespit edilmiş, kadınlarda özellikle meme olmak üzere serviks ve ovaryum kanserlerine karşı β -karotenin koruyucu etkisinin olduğu, ancak prostat, dil, larenks, özefagus ve mesane kanserleri ile β -karoten arasındaki ilişkiler üzerinde bir fikir birliği oluşmadığı, bunlarla ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği kaydedilmiştir¹³.

Sonuç olarak β -karotenin özellikle mide ve akciğer kanseri üzerinde koruyucu ve tedavi edici özellikte olduğu kesin olarak saptanmış, ovaryum serviks ve meme kanserleri üzerinde de olumlu etkisi belirlenmiş, ancak kolon ve rektum kanserleri üzerinde benzer bir etkisi gözlenememiştir. Bildirilen etkisi nedeniyle tedavi amacı ile geliştirilecek strateji belirlenirken oral yoldan alınan β -karotenin bağırsaklardan emiliminin uzun bir zaman periyodunda gerçekleştiği dikkate alınmalı, dolayısıyla intravenöz uygulamaların kısa sürede daha etkili olabileceği düşünülmelidir. Buna karşılık koruyucu amaçla karoten eklenmiş diyetlerin uzun süre günde bir değil belirli aralıklarla bir kaç kez alınmasının emilimi önemli derecede arttırdığı göz önünde bulundurulmalı, β -karotene zengin taze yeşil sebzeler yeterli miktarda tüketilmelidir.

Bu derlememizin β -karotenin fizyolojik fonksiyonları, metabolizması ve kanser ile arasındaki ilişkilerle ilgili yapılabilecek çalışmalara araştırmacıların dikkatini çekebileceğini umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Olson JA. Biological actions of carotenoids. J Nutr 1989;119:94-5.
2. Parker RS. Carotenoid and tocopherol composition of human adipose tissue. Am J Clin Nutr 1989;47:33-6.
3. Willet WC, Polk BF, Underwood BA, et al. Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. N Engl J Med 1984;310:430-4.
4. Basu TK, Hill GB, Abdi E, Temple N. Serum vitamins A and E, β -carotene, and selenium in patients with breast cancer. J Am Coll Nutr 1989;8(6):524-8.
5. Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K. Serum retinol, beta-carotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer of specific sites. Am J Epidemiol 1992;135(2):115-21.
6. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. N Engl J Med 1986;315:1250-4.
7. Güneral F, Sunguroğlu K, Yaşar MH, Turgay M, İçli F, Gökhan H. Çeşitli malign hastalıklarda serum retinol ve β -karoten seviyelerinin tayini ve değerlendirilmesi. Optimal Tıp Dergisi 1989;2(1):15-8.
8. Sunguroğlu K, Keleşoğlu A, Kılınç C, Demirci D, Gönüllü U. Yassı hücreli akciğer kanserli hastalarda serum retinol ve β -karoten düzeyleri. Optimal Tıp Dergisi 1991;4(3):153-6.
9. Burton GW, Ingold KU. β -carotene: An unusual type of lipid antioxidant. Science 1984; 224(4649):569-73.
10. Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. J Nutr 1989;119:109-11.
11. Duthie GG, Wahle KW, James WPT. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. Nutr Res Rev 1989;2:51-62.
12. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Fernandez-Calle P, et al. Serum levels of β -carotene and other carotenoids in Parkinson's disease. Neurosci Lett 1993;57(1):103-6.
13. Temple NJ, Basu TK. Does beta-carotene prevent cancer? A critical appraisal. Nutr Res 1988; 685-701.
14. Parker RS. Carotenoids in human blood and tissues. J Nutr 1989;119:101-4.
15. Karakılıçık AZ, Aksakal M, Baydaş G, ve ark. Montafon ineklerin kan plazması β -karoten ve vitamin E değerleri ile eritrosit osmatik frajilitesi

Karakılçık ve ark.

Beta-karotenin fizyolojisi ve kanser ile arasındaki ilişki

- arasındaki ilişkiler. F.Ü. Sağlık Bil Enst Dergisi 1991;5(2):73-83.
16. Prince MR, Frisaci JK. Beta-carotene accumulation in serum and skin. Am J Clin Nutr 1993;57:175-81.
 17. Chew BP. Vitamin A and β -carotene on host defense. J Dairy Sci 1987;70:2732-43.
 18. Hurley W, Doane RM. Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. J Dairy Sci 1987;72:784-804.
 19. Sharma SC, Bonnar J, Dostalova L. Comparison of blood levels of vitamin A, β -carotene and vitamin E in abruptio placentae with normal pregnancy. Int J Nutr Res 1986;56:3-9.
 20. Özdemir G. Reaktif oksijen partikülleri (ROP). Roche Bilimsel Eserler Serisi. 1993;6-8.
 21. Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, et al. The relation of diet, agarette smoking and alcohol consumption to plasma β -carotene and α -tocopherol levels. Am J Epidemiol 1988;127(2):283-96.
 22. Vahlquist A, Berne B, Berne C. Skin content and plasma transport of vitamin A and β -carotene in chronic renal failure. Eur J Clin Invers 1982;12:63-67.
 23. Karakılçık AZ, Aksakal M, Müngen B, Akyol A, Bulut S. Plasma concentrations of β -carotene in ischemic cerebrovascular disease. Tr J Med Sci'de 94228 no ile baskıda.
 24. Ostrea EMJr, James E, Balun BS, et al. Influence of breast-feeding on the restroration of the low serum concantration of vitamin E end β -carotene in the newborn infant. Am J Obstet Gynecol 1986;154:1014-7.
 25. Comstock GW, Menkes MS, Susan E, et al. Serum levles of retinol beta-carotene, and alpha-tocopheral in older adults. Am J Epidemiol 1988;127(4):114-23.
 26. Korkmaz M, Sunguroğlu K, Güneral F, et al. Serum retinol and β -carotene in patients with differentiated thyroid cancer. Doğa Tr J Med Sci 1992;16:731-34.
 27. Russel-Briefel R, Bates MW, Kuller LH. The relationships of plasma carotenoids to health and biochemical factors in middle-aged men. Am J Epidemiol 1985;122(5):741-49.
 28. Rautalahti M, Albanes D, Haukka J, Roas E, et al. Seasonal variation of serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol. Am J Clin Nutr 1993;57:551-6.

Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.Ziya KARAKILÇIK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ABD
63100 ŞANLIURFA
Tlf : 0-414-3125373
Fax : 0-414-3128143