

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA SERUM ASKORBİK
ASİT DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

(SERUM ASCORBIC ACID LEVELS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER)

Ayşenur ATAY*, Gülhan BARSAL*, Semra KILIÇ**, Füsun ERCİYAS*,
Gürkan ERTUĞRUL**, Hüseyin HALİLÇOLAR**

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kliniği

**İzmir Göğüs Hastalıkları ve Araştırma Hastanesi

XVI. Ulusal Biyokimya kongresi ve II. Uluslar arası Biyobilim Günleri'nde sunulmuştur.

(23-27 Ekim 2000, İzmir)

Presented at the XVI th National Congress of Chemistry and II nd Bioscience Days (23-27
October 2000, İzmir)

Yazışma adresi: Dr. Ayşenur ATAY

Şef Yardımcısı

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II.Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kliniği

Yeşilyurt - İZMİR

e- mail: K_ayhaniz@yahoo.com

ÖZET

Akciğer kanserleri dünyada en sık görülen kanser türüdür. Kanser konusunda antioksidan aktivite gösteren vitaminler dikkat çekicidir. Bazı prospektif epidemiyolojik çalışmalar, diyetle bulunan C vitamini ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada serum askorbik asit düzeyleri ve çeşitli kanser tipleri arasındaki olası ilişki araştırıldı. Serum askorbik asit düzeyleri akciğer kanserli hastalarda (n= 53) ve sigara içmeyen sağlıklı kontrollerde (n= 25) ölçüldü. Histopatolojik tiplerine göre olguların dağılımı şöyleydi: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (n=6), küçük hücreli akciğer kanseri (n=11), adenokarsinom (n=14), skuamöz hücreli karsinom (n=15) ve diğerleri (n=7). 45-60 yaş grubundaki hastalar Grup I (n=16), ve 60-80 yaş grubundaki hastalar Grup II (n=37) olarak ayrıldı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 57.7 ± 7 idi. Vitamin desteği alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Serum askorbik asit düzeyleri dinitrofenilhidrazin yöntemi ile ölçüldü. Serum askorbik asit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Yine askorbik asit düzeyleri Grup I'de, Grup II'ye göre numerik olarak düşük, fakat istatistik olarak anlamlı değildi. Sonuç olarak:

- 1) Serum askorbik asit düzeyleri akciğer kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- 2) Serum askorbik asit düzeyleri hastanın yaşına ve akciğer kanserinin patolojisine bağımlı değildir.
- 3) Akciğer kanserli olgularda serum askorbik asit düzeyini yükseltecek vitamin C destekleri antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirerek tedaviye katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Askorbik asit, Akciğer kanseri

SUMMARY

Lung cancer is the most common cancer in the world. Vitamins with antioxidant activity have received much attention in the subject of lung cancer. Some prospective epidemiological studies suggest an inverse relationship between dietary vitamin C and the risk of lung cancer. In this study, the possible relationship between serum ascorbic acid levels and various types of lung cancer were investigated. Serum ascorbic acid levels were measured in lung cancer patients (n=53) and non-smoker healthy controls (n=25). The patients according to their pathologies are as follow: Non-small cell carcinoma (n=6), small-cell carcinoma (n=11), adenocarcinoma (n=14), skuamöz-cell carcinoma (n=15) and others (n=7). The patients whose ages 45-60 years old are named as Group I (n=16), and 60-80 years old as Group II (n=37). The mean age of control group was 57.7 ± 7 . The patients who have taken the any kind of vitamin supplements are excluded from the study. Serum ascorbic acid levels are detected with the dinitrophenil-hydrazine method. The levels of serum ascorbic acid was significantly lower in patients with lung cancer compare to the control group ($p<0.05$). The ascorbic acid levels were also lower in Group I patients compare to Group II, but this was not statistically significant. As results:

- 1) Serum ascorbic acid levels are found very low in patients with lung cancer compare to healthy controls.
- 2) The decrease in the serum ascorbic acid levels is not depended to the patient age or the pathology of the lung cancer.
- 3) Increasing the serum ascorbic acid levels with using vitamin supplements may help the antioxidant defense mechanism of the patients with lung cancer.

Key Words: Ascorbic acid, lung cancer

GİRİŞ

Akciğer kanseri, bugün için tüm dünyada kötü prognoz göstermesi ve yüksek insidansı nedeniyle en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. En önemli etyolojik neden (%90) sigara kullanımı olmasının bilinmesine karşın kullanıcıların bu alışkanlıklarından vazgeçmeleri zor olmaktadır. Bu nedenle bu hastalığın diğer risk faktörlerini belirlenmesinde yarar vardır. Bu faktörlerden biri diyetdir. Diyetin önemli bir rolü olduğu birçok araştırmacı tarafından ifade edilmektedir. Özellikle vitaminler antioksidan aktiviteleri nedeniyle akciğer kanseri gelişiminde önemlidirler. Yapılan prospektif ve epidemiyolojik araştırmalarda diyetteki C vitamini ve akciğer kanseri gelişiminde ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (1,2).

Sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha düşük askorbik asit düzeylerine rastlanmıştır. Sigara akciğer kanserlerinde önde gelen risk faktörlerinden biridir. Serum düzeylerinin aksine alveollerin yakınındaki ekstrasellüler sıvıda ise askorbik asit düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir(1).

Toksik olmayan doğal diyetin insanları kanserden koruduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Askorbik asit farelerde akciğer kanseri insidansını azaltmaktadır (2). Bazı çalışmalar ise vitamin C'nin akciğer kanseri gelişiminde sadece ek bir koruma sağlayabileceğini bildirmektedirler. Bu nedenle çalışmalar arasında çelişkiler görülmektedir (3). Bu çalışmada farklı akciğer kanseri tipleri ile serum askorbik asit düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmada akciğer kanserli olgular (n =53, erkek 47, kadın 6) ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol gurubunda (n=25, erkek 20, kadın 5) serum askorbik asit düzeyleri ölçüldü.

Hastalar akciğer kanseri tiplerine göre:

Küçük hücreli (n=6), küçük hücreli olmayan (n=11), adenokarsinom (n=14), skuamoz hücreli karsinom (n=15), radyolojik ve klinik olarak akciğer tümörü (n=7) tanıları almışlardı. Tüm hastalar sigara kullanıyordu. Vitamin kullanan olgular hasta ve kontrol grubuna alınmadılar.

Hastalar yaşlarına göre 2 gruba ayrıldı:

Grup 1: (n=16) 45-60 yaş arası olgular (ortalama yaş 52±5)

Grup 2: (n=37) 60-80 yaş arası olgular (ortalama yaş 52±5)

Kontrol grubunun yaş ortalaması 57.7±7 (50-82) olarak bulundu.

Uygulanan yöntem

Kan örnekleri hastalar ve kontrol grubundan 10 saatlik açlığı takiben heparinli 10 cc'lik enjektör üzerine alındı. Kanlar 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazmaların hemolizsiz olmasına önem verildi.

C vitamini ölçümünde **dinitrofenil hidrazin** yöntemi kullanıldı (7). Yöntemde askorbik asit bakır iyonlarının varlığında dehidroaskorbik asit ve diketoglonik aside yükseltgenir. Oluşan dehidroaskorbik asit sülfirik asit ortamında, 2,4 dinitrofenil hidrazin ile reaksiyona girer ve portakal kırmızısı renkli bir kompleks oluşur. Oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 520 nm dalga boyunda, kör reaktifine karşı ölçüldü. 1 mg/dl lik standart ile kalibrasyon yapıldı. C vitamini konsantrasyonu (mg/dl) :

Örnek absorbansı / Standartın absorbansı x 1 formülü ile hesaplandı.

İstatistik

Microsoft Excel programında, hasta ve kontrol gruplarının askorbik asit düzeylerinin ortalamaları ve +/-2 Standart sapmaları hesaplandı. İstatistik çalışmalarında gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için "Student' t testi", korelasyonların saptanması için "Pearson product moment " kullanıldı. P< 0.05 anlamlı fark olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tüm hasta gurubunun C vitamini düzeyleri (0.422 ± 0.02 mg/dl) sağlıklı kontrol gurubuna göre (0.93 ± 0.06 mg/dl) anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). (Tablo1).

Hastaların akciğer kanseri tiplerine göre askorbik asit düzeyleri:

Küçük hücreli: 0.398 ± 0.03 mg/dl

Küçük hücreli olmayan: 0.421 ± 0.21 mg/dl

Adenokarsinom: 0.399 ± 0.03 mg/dl

Skvamöz hücreli karsinom: 0.421 ± 0.04 mg/dl

Radyolojik ve klinik olarak akciğer tümörü: 0.411 ± 0.09 mg/dl

Akciğer kanseri patolojilerine göre yapılan bu gruplar arasında askorbik asit düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$). Hastaların yaşlarına göre askorbik asit düzeyleri incelendiğinde grup 1'de daha düşük düzeyler gözlemlendi (Tablo 2). **Grup1:** Askorbik asit düzeyi: 0.389 ± 0.2 mg/dl **Grup 2:** Askorbik asit düzeyi: 0.469 ± 0.01 mg/dl. Fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 1- Grupların Askorbik Asit Düzeyleri

	Ortalama (mg/ dl)	Standart sapma (+/- 2 SD)	P
Hasta grubu n= 53	0.422	0.02	< 0.05
Kontrol grubu n = 25	0.93	0.06	

Tablo 2- Akciğer Kanserli Hastaların Yaşlarına Göre Askorbik Asit Düzeyleri

	Ortalama (mg/ dl)	Standart sapma (+/- 2SD)	P
Grup 1 (45-60 yaş) n= 16	0.389	0.2	> 0.05
Grup 2 (60-80 yaş) n = 37	0.469	0.01	

TARTIŞMA

Çalışmamızda akciğer kanserlerinde serum C vitamini düzeyi sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Akciğer kanserli olgularda serum C vitamini seviyesindeki düşme kanserin türü ve hastanın yaşından bağımsızdır. Epidemiyolojik çalışmalarda diyetdeki C vitamini ile akciğer kanser riski arasında ters bir ilişki gösterilmiştir(3). Çalışmamızda serum askorbik asit düzeyi, akciğer kanserli **Grup1** hastalarda 0.389±/ 0.2 mg/dl, **Grup 2** hastalarda 0.469±/ 0.01 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 0.93 ± 0.06 mg/dl bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bozkır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akciğer kanserli hastalarda serum askorbik asit düzeyi 0.112 ±/ 0.02 mg /dl, kontrol grubunda ise 0.394 ±/ 0.029 bulunmuştur (p<0.05) (4). Greco ve arkadaşları akciğer ve mesane kanserli hastalarda askorbik asit tedavisi öncesi ve sonrası (5 g/gün) serum düzeylerini ölçmüşler, hastalarda subklinik C hipovitaminozu saptamışlardır. Bunu özellikle genç hastalarda görmüşlerdir (5).

Çalışmamızda yeni tanı konmuş akciğer kanseri olgularında serum askorbik asit düzeyleri çalışılmış olup, bir başka çalışmada askorbik asidin akciğer kanserlerinde kemoterapötik ajanlara karşı kazanılmış direnci değiştirebildiği bildirilmiştir (6).

Le Gardeur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı konmuş akciğer kanserli 59 olguda ve hospitalize kontrol grubunda vitamin E, C, A, total kolesterol ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri ölçülmüş, vitamin E, karotenoid ve total kolesterol düzeylerinde azalma görülmüştür (7).

Sigara içimi, serum askorbik asit düzeyini düşüren bir faktördür. Çalışmamızda akciğer kanserli olguların tümü sigara içicisi iken, sağlıklı kontrol grubu sigara içmeyen olguları kapsıyordu. Sigaranın askorbik asit düzeyine etkisini göstermek için, sigara içen ve içmeyen akciğer kanserli olgularda serum askorbik asit düzeyinin araştırması gereklidir. Farchi ve arkadaşlarının çalışmasında sigara içilen çevrede yaşayan 1249 kadında beta karoten ve askorbik asit düzeyleri düşük bulunduğundan bu bulguların akciğer kanserinin biyolojik mekanizmalarını açıklamada yararı olacağı bildirilmiştir (8). Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda Apex heterozigot mutant hücrelerin oksidatif stres artışına anormal sensitif olduğu ve serumdaki oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği ve antioksidan verilmesi ile bu düzeylerin normale indiği görülmüştür(9). Akciğer kanserlerinin en önemli etyolojilerinden biri olan sigaranın DNA hasarına yol açacak serbest radikal konsantrasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Schneider ve arkadaşları sigara içenlerin lenfositlerindeki mikronukleus sayısı üzerine C vitamininin koruyucu etkisini ve plazmadaki askorbatın serbest radikal oluşumu üzerine etkisini araştırmışlardır. C vitamini suplemantasyonundan sonra artmış plazma askorbat düzeyi, serbest radikal oluşumunu ve kan lenfositlerindeki mikronukleus sayısını azaltmıştır (10).

Prediagnostik askorbik asit plazma konsantrasyonları tabiidir ki, tek başına akciğer karsinogenezinde yer almamaktadır. Ancak çalışmamızda da saptadığımız gibi serum askorbik asit düşüklüğü akciğer kanseri için predispozan faktörlerden biridir. Antioksidan vitaminlerin suplemantasyonu akciğer kanserini önleyecektir denilemez. Sigara içmemek en önemli korunma yöntemidir. Ancak meyve sebze alımının artırılması içeriklerindeki antioksidanlar nedeniyle ek koruma sağlayacaktır. Hastalara yapılacak C vitamini desteği ile akciğer kanserli olguların antioksidan savunma sistemleri güçlendirilebilir gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Piyathilake CJ, Bell WC, Johanning GL. The accumulation of ascorbic acid by skuamöz cell carcinomas of the lung and larynx is associated with global methylation of DNA. *Cancer* 2000 Jul 1; 89 (1):171-6
2. Yun TK. Update from Asia. Asian studies on cancer chemoprevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 157-92
3. Virtamo J. Vitamins and lung cancer. *Proc Nutr Soc* 1999 May; 58 (2): 329-33
4. Bozkır A, Şimşek B, Gungör A. Ascorbic acid and uric acid levels in lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther* 1999 Feb ; 24 (1): 43-7
5. Greco AM, Gentile M, Di Filippo O, Coppola A. Study of blood vitamin C in lung and bladder cancer patients before and after treatment with ascorbic acid. A preliminary report. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982;4(1-2):155-62
6. Chiang CD, Song EJ, Yang VC. Ascorbic acid increases drug accumulation and reverses vincristine resistance of human non-small-cell lung-cancer cells. *Biochem J* 1994 Aug 1; 301 (Pt 3):759-64
7. Le Gardeur BY, Lopez A, Johnson WD. A case-control study of serum vitamins A, E, and C in lung cancer patients. *Nutr Cancer* 1990; 14 (2): 133-40
8. Farchi S, Forastiere F, Pistelli R, Baldacci S, Simoni M, Perucci CA, Viegi G; Exposure to environmental tobacco smoke is associated with lower plasma beta-carotene levels among nonsmoking women married to a smoker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 Aug; 10 (8): 907-9
9. Meira LB, Devaraj S, Kisby GE, Burns DK, Daniel RL, Hammer RE, Grundy S. Heterozygosity for the mouse Apex gene results in phenotypes associated with oxidative stress. *Cancer Res* 2001 Jul 15; 61 (14):5552-7
10. Schneider M, Diemer K, Engelhart K, Zankl H, Trommer WE, Biesalski HK. Protective effects of vitamins C and E on the number of micronuclei in lymphocytes in smokers and

their role in ascorbate free radical formation in plasma . Free Radic Res 2001 Mar , 34 (3) :
209-19

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi

İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi Yayın Kuruluna,

‘Akciğer Kanserli Hastalarda Serum Askorbik Asit Düzeyinin Araştırılması’ adlı yazının derginizde yayınlanması için gereğini görüşlerinize arz ederim. Yazı bundan önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve yayınlanması için girişimde bulunulmamıştır.

Saygılarımla,

Dr. Ayşenur ATAY

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II.Biyokimya ve Klinik Biyokimya Şef Yard.

Yazarların imzaları:

Uzm.Dr.Ayşenur ATAY -----

Vet.Dr. Gülhan BARSAL -----

Uzm Dr.Semra KILIÇ -----

Uzm Ecz.Füsun ERCİYAS -----

Uzm Dr Gürkan ERTUĞRUL -----

Uzm Dr Hüseyin HALİLÇOLAR -----