

## KARACİĞER VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDA SERUM C VİTAMİNİ, $\beta$ -KAROTEN VE RETİNOL DÜZEYLERİ

Serum vitamin C,  $\beta$ -carotene and retinol levels in liver and gastrointestinal systems diseases

Tahir KAHRAMAN<sup>1\*</sup>, Mehmet BERKÖZ<sup>2</sup>, Ramazan ÜSTÜN<sup>3</sup>, M. Kürşat TÜRKDOĞAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD Karabük, Türkiye.

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD Van, Türkiye

<sup>3</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Van, Türkiye

<sup>4</sup>Sabahattin Zaim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü İstanbul, Türkiye.

### ÖZET

Gastrointestinal sistem hastalıkları dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Antioksidan özelliğe sahip vitamin C,  $\beta$ -karoten ve retinol, gastrointestinal sistem hastalıkları ve kanserlerde lipid peroksidasyonu ve serbest radikal gelişiminin önlenmesinde önemli role sahiptir. Bu çalışmanın amacı, antioksidan özelliğe sahip vitamin C,  $\beta$ -karoten ve retinolün serum düzeyleriyle ülser, siroz, özefagus ve mide kanser hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Çalışmada 35 ülserli, 40 özefagus kanserli, 30 mide kanserli, 25 karaciğer sirozlu hasta ile 50 sağlıklı birey serumlarında, C vitamini,  $\beta$ -karoten ve retinol düzeyleri değerlendirildi. Vitaminler spektrofotometrik olarak analiz edildi. Hasta gruplarının serum C vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, ülserli hastalarda azalma ve özofagus kanserli hastalarda artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Mide kanseri ve sirozlu hasta vitamin C düzeylerinde istatistik olarak bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).  $\beta$ -karoten ve retinol düzeyleri, ülserli hastalarda yüksek, özefagus ve sirozlu hastalarda düşük olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Mide kanserli hastalarda serum  $\beta$ -karoten ve retinol düzeylerinde istatistik anlam yoktu ( $p > 0.05$ ). Özefagus-mide kanserlerinde ve karaciğer sirozunda  $\beta$ -karoten ve retinol önemli oranda azaldı, C vitamini ise yükseldi. Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen verilerin antioksidan ajanların diyetle yer almasının bu hastalıkların önlenmesi ve ilerlemesinin durdurulmasında koruyucu rol üstlenebileceğine dair açıdan yararlı bilgiler sunacağı kanaatine varıldı.

#### Anahtar Kelimeler:

$\beta$ -karoten, Gastrointestinal kanser, Siroz, Retinol, Ülser, Vitamin C

### ABSTRACT

Gastrointestinal system diseases are important causes of morbidity and mortality worldwide. Vitamin C,  $\beta$ -carotene and retinol, which have antioxidant properties, play an important role in the prevention of lipid peroxidation and free radical development in diseases of the gastrointestinal tract and cancers. The aim of this study was to evaluate the relationship between serum levels of vitamin C,  $\beta$ -carotene and retinol with ulcers, cirrhosis, esophagus and stomach cancer diseases. In this study, vitamin C,  $\beta$ -carotene and retinol levels were evaluated in the serum of 35 ulcers, 40 esophageal cancer, 30 gastric cancer, 25 liver cirrhosis patients and 50 healthy individuals. Vitamins were analyzed spectrophotometrically. Comparison of serum vitamin C levels of the patient groups with the control group, shows a statistically significant decrease in ulcerative patients and increase in esophageal cancer patients ( $p < 0.05$ ). No statistically significant difference was found in vitamin C levels in patients with gastric cancer and cirrhosis ( $p > 0.05$ ).  $\beta$ -carotene and retinol levels were high in patients with ulcers, lower in patients with esophagus and cirrhosis ( $p < 0.05$ ). Serum  $\beta$ -carotene and retinol levels were not statistically significant in patients with gastric cancer ( $p > 0.05$ ).  $\beta$ -carotene and retinol decreased significantly in the esophagus-stomach cancers and liver cirrhosis whereas an increase in vitamin C was observed. We believe that our research will provide useful information for incorporating antioxidant agents into the diet. For this purpose, diets rich in antioxidant vitamins can play a protective role in the prevention and progression of these diseases.

#### Key words:

$\beta$ -carotene, Cirrhosis, Gastrointestinal cancer, Retinol, Ulcer, Vitamin C

## GİRİŞ

Antioksidan vitaminlerin uzun zamandır birçok bölgedeki kanser riskini azaltmada rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle, vitaminlerin antioksidan aktivitesinin gastrointestinal kanser için koruyucu olabileceği varsayılmıştır. Antioksidanlar, hücrede DNA sentezini inhibe eder, hücre çoğalmasını azaltıp, gen ekspresyonunu değiştirerek, hücre dönüşümünü inhibe eder ve oksidatif strese karşı korur (Akkuş 1995; Halliwell 1997).

Antioksidan vitaminler organizmanın oksidan antioksidan dengesinin korunmasında rol oynayan mekanizmalar üzerine etkilidirler. Bu etkileri, serbest radikallerin etki alanlarından toplanması, temizlenmesi, radikal üreten kimyasal reaksiyonların durdurulması, ya da reaksiyon hızının baskılanması, lipid, protein ve DNA moleküllerinde oluşan hasarın onarılması şeklinde özetlenebilir.  $\beta$ -karoten antioksidan aktivitesini, oksidasyon ara ürünlerinden singlet oksijen üretiminin engellenmesi üzerinden serbest radikallerin oluşumunu önleyerek ve herhangi bir ayırım yapmaksızın ortamdaki radikalleri toplayarak gösterir. Vitamin C ise, hidroksil radikal giderici etki gösterir (Halliwell, 1997; Dündar ve Aslan, 2000;).

Diyet ve gastrointestinal kanserler arasındaki ilişkide en değişmez bulgu sebze ve meyvelerin koruyucu etkisidir. Potansiyel olarak çok sayıda A vitamini, C vitamini, E vitamini ve karotenoidler gibi gıda kaynaklarında antikarsinogenik ajanlar bulundurmasıdır (Stahelin ve ark. 1991; Qiu ve ark. 2005; Fu ve ark. 2014).

Bu çalışmada yüksek oranda görülen gastrointestinal hastalıklarda (ülser, özefagus kanseri, mide kanseri, karaciğer sirozu) antioksidan özellikle C vitamini,  $\beta$ -karoten ve retinol düzeylerini araştırmak hedeflenmiştir.

## MATERYAL ve METOT

Gastrointestinal endoskopisi yapılan, mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeleri sonucu teşhisleri kesinleşen 35 ülserli, 40 özefagus kanserli (CA), 30 mide kanserli (CA), 25 karaciğer sirozlu hastaların serumları, vitamin C,  $\beta$ -karoten ve retinol tayinleri için değerlendirildi. Kontrol grubunu GİS endoskopi yapılan ve histopatolojik incelemeleri yapılan sağlıklı 50 denek oluşturdu. Serum C vitamini analizi Omaye ve ark.(1979)'nın metoduna göre,  $\beta$ -karoten ve retinol analizleri Suzuki ve Katoh (1990)'un metoduna göre spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi.

Çalışmada elde edilen değerler, grupların ortalaması  $\pm$  standart hata şeklinde sunuldu. Farklı grupları belirlemede Tukey çoklu

karşılaştırma testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı (13.0) kullanıldı.

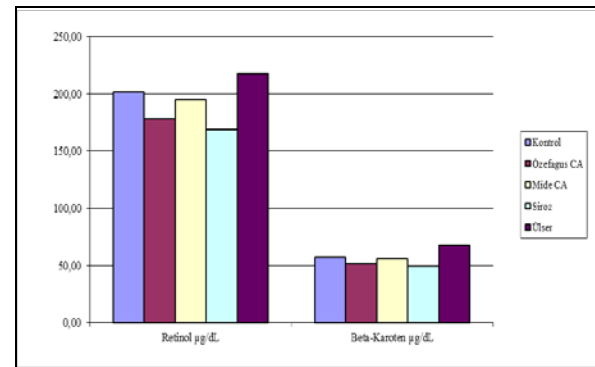
## BULGULAR

Gastrointestinal hastalıklarda (ülser, özefagus kanseri, mide kanseri ve siroz) hasta serumlarındaki vitamin C,  $\beta$ -karoten ve retinol düzeyleri Tablo 1'de özetlendi. Ülserli hasta serumlarında kontrol grubuna göre  $\beta$ -karoten ve retinol düzeylerinde önemli artış, vitamin C düzeyinde ise azalma görüldü ( $p < 0.05$ ). Özefagus ve sirozlu hasta serumlarında  $\beta$ -karoten ve retinol düzeylerinde azalma vitamin C düzeylerinde ise önemli bir artış saptandı ( $p < 0.05$ ). Mide kanserli hasta serumlarında kontrollere göre  $\beta$ -karoten ve retinol düzeylerinde aritmetik azalma, vitamin C düzeylerinde artış gözlemlendi ama bu istatistik olarak önemli bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıklarında retinol ve  $\beta$ -karoten düzeyleri Şekil 1'de, Vitamin C düzeyleri Şekil 2'de gösterildi.

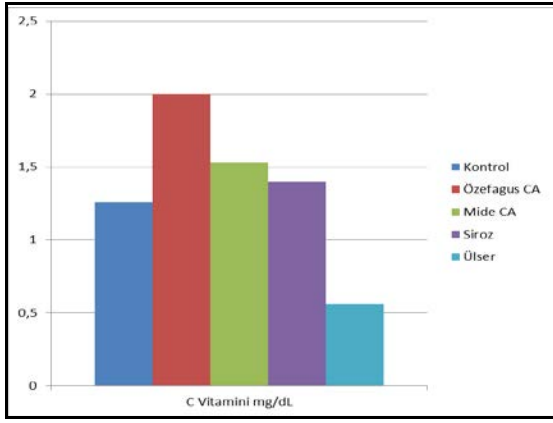
**Tablo 1.** Karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıklarında serum vitamin C,  $\beta$ -karoten ve retinol düzeyleri

Gruplar	n	C Vitamini (mg/dL)	$\beta$ -Karoten ( $\mu$ g/dL)	Retinol ( $\mu$ g/dL)
Kontrol	50	1.26 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	57.43 $\pm$ 1.65 <sup>a</sup>	201.19 $\pm$ 2.93 <sup>a</sup>
Ülser	35	0.56 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>	67.51 $\pm$ 2.12 <sup>b</sup>	217.57 $\pm$ 4.37 <sup>b</sup>
Özefagus CA	40	2.00 $\pm$ 0.13 <sup>c</sup>	51.34 $\pm$ 1.56 <sup>c</sup>	178.15 $\pm$ 2.02 <sup>c</sup>
Mide CA	30	1.53 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	56.20 $\pm$ 2.09 <sup>a</sup>	194.75 $\pm$ 4.34 <sup>a</sup>
Karaciğer Si	25	1.40 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	49.65 $\pm$ 1.82 <sup>c</sup>	168.82 $\pm$ 4.03 <sup>c</sup>

Sütunlar incelendiğinde farklı harf taşıyanlar istatistik olarak önemlidir ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 1.** Karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıklarında serum retinol ( $\mu$ g/dl) ve  $\beta$ -karoten ( $\mu$ g/dL) düzeyleri



**Şekil 2.** Karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıklarında serum vitamin C (mg/dL) düzeyleri

## TARTIŞMA

Oksidatif stres altında, kanser aktivasyonu ve anjiyogenez dahil, tümör büyümesi ve ilerlemesinde düzenleyici bir rol oynayabileceği bir dizi olası mekanizma ile tanımlanmıştır. Oksidatif streste, serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi veya antioksidanlarda sistemlerde yetersizlik oluşabilir. Oksidatif stresin kanser gelişiminde önemli bir rolü yayınlanan birçok çalışmada gösterilmiştir. Tümörlerle ilişkili oksidatif stresin artan oksidan üretiminden mi yoksa antioksidan sistemlerin başarısızlığından mı kaynaklandığı açıkça bilinmemektedir (Akkuş 1995; Halliwell 1997).

Vitaminlerin tümör oluşumu ve büyümesi üzerinde değişken etkileri vardır. Bazı vitamin eksiklikleri tümör gelişimini artırırken diğer eksiklikler de onu baskı altına almaktadır. Vitamin aşırılıkları, her iki yönde de tümör gelişimini etkileyebilir (Alcantarave Speckmann1976). Vitaminlerin antioksidan özelliklerinin *in vitro* olarak belirlenmesi, tedavide yararlı olacağına bilinmesi kötü huylu hastalıkların klinik araştırmalarında kullanılmasına yol açmıştır (Bollag ve Holdener 1992; Muto ve ark. 1996; Terry ve ark. 2000).

Antioksidan vitaminler (vitamin E, vitamin C ve  $\beta$ -karoten), insanlarda oksidatif hasarı sınırlandırıp ve bazı kronik hastalıkların riskini düşürücü rol oynarlar. Epidemiyolojik çalışmalarda, kalp-damar hastalığı, L-askorbik asit, tokoferol ve  $\beta$ -karotenin düşük plazma konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Villacorta, 2007).

Mide kanseri oluşmasında; fazla kırmızı et ve mamüllerinin tüketilmesi, düşük miktarda meyve ve sebze tüketilmesi, sigara içilmesi, yüksek oranda karbonhidrat (ekmek, mısır gevrekleri, pirinç, makarna) tüketimi, çok az miktarda likopen alınması (Ito ve ark., 2005) vitamin-C eksikliği (Oliveria ve ark., 2003), retinol,  $\beta$ -karoten eksikliği (Abnet ve ark., 2003), Vitamin-E

eksikliği (Sun ve ark., 2005), *H. pylori* varlığı (Oliveria ve ark., 2003; Sun ve ark., 2005) sorumlu tutulmaktadır.

Qui ve ark. (2005), yüksek oranda protein, doymamış yağ, kolesterol alınmasının erkeklerde mide kanserine yakalanma riskine pozitif etki yaptığını belirtmiş, bayanlarda yüksek karbonhidratın alınmasının risk olduğunu ifade etmişlerdir. A ve C vitaminin mide kanseri riskini azalttığını ve koruyucu etkilere sahip olduğunu saptamışlardır.

Antioksidan vitaminlerin farklı kanser türlerindeki önemleri bazı araştırmacılar tarafından yoğun olarak çalışılmış popüler konulardandır. Almushat ve ark. (2005), prostat kanserinde düşük serum  $\beta$ -karoten düzeyinin hastalığın ilerlemesine neden olduğunu, Sing ve ark. (2005), serumdaki yüksek C vitamini düzeyinin meme kanseri riskini % 84-87 oranlarında düşürdüğünü, Chamras ve ark. (2005), kadınlarda E vitamini takviyesinin, meme kanserinin oluşma ve gelişme riskini azalttığını, östrojen reseptörünü pozitif hücre büyümesini inhibe ederek östrojene karşı hücrel cevabı değiştirdiğini bildirmişlerdir. Wu ve ark. (2002), all-trans retinoik asidin, mide kanseri oluşumunu geriletmediğini ve karaciğer metastazını engellediğini göstermiştir.

Peptik ülser hastaları arasında yüksek oranda askorbik asit eksikliğinin görülme sıklığının artması, C vitamininin patogenezdaki rolü ve peptik ülser hastalığının seyri üzerine araştırmalara neden olmuştur (Aditi ve ark. 2012). Mide sıvısındaki askorbat konsantrasyonu plazmaya göre 3-10 kat daha yüksektir (Waring ve Schorah,1998). Mide suyunda bulunan ortalama toplam Vitamin C seviyesinin plazmadakinden daha yüksek düzeyde oluşu mideye aktif mekanizmayla Vitamin C sekresyonu olduğunu göstermektedir. Gastroduodenal hastalık varlığında Vitamin C'nin mide sıvısında konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan daha düşük olmaktadır. Bu da mide sıvısına sekresyon yeteneğinde bir kayıp olduğunu düşündürmektedir (Schorah ve ark. 1991).

Mide sıvısında vitamin C konsantrasyonundaki azalmanın gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile ilişkisi vardır. Güçlü bir antioksidan olan askorbik asit, mide kanserinin önlenmesi için potansiyel olarak önemlidir. Bu mide kanserine karşı koruyan özellik, mide suyundaki nitritleri atma ve kanserojen N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu engelleyerek olmaktadır (Yıldırım ve ark. 2014). Retinol olarak da bilinen A vitamini, kanserojen, glikoprotein sentezi, epitel hücre bütünlüğü, immün hücre bakımı ve insan büyüme hormonu üretimi gibi özellikle embriyolojik gelişim boyunca hücre farklılaşmasında ve gece

görüşünde önemli rolleri vardır (Marceau ve ark, 2007; Sommer, 2008; Jenabve ark. 2009).

Türkdoğan ve ark. (1996), mide ve özefagus kanserli hasta serumlarında retinol asetat düzeylerini, mide kanserli hasta serumlarında sağlıklı bireylere göre istatistik olarak önemli düzeyde yüksek bulmalarına rağmen özefagus CA ile sağlıklı birey arasında retinol asetat düzeylerinde istatistik farklılık bulamamışlardır. Retinolün antioksidan özelliğinden dolayı hastalıkların koruyucu rolünde güçlü bir etkisi bulunmaktadır (Dündar ve Aslan. 2000; Goodman ve ark. 2008). A vitamini aynı zamanda iyi bilinen bir antioksidan olmasına rağmen mide kanserine karşı koruyucu etkisi nadiren görülür (Azevedo ve ark.1999).

Dursun ve ark. (2006), özofagus ve mide kanserli hastalarda antioksidan enzim SOD aktivitesi ve MDA düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek, GPx ve CAT aktivitelerini düşük düzeyde bulmuşlardır.

Yılmaz ve ark. (2010), Doğu Anadolu Bölgesinde gastrointestinal kanserli hastalarda plazma vitamin A ve E düzeylerini kontrol gruplarına göre önemli düzeyde düşük bulmuşlardır.

Newsome ve ark. (2000) karaciğer sirozlu hastalarda serum retinol düzeylerini kontrol grubunda çok daha düşük değerler de tespit etmişlerdir. Düşük serum retinol düzeylerinin hepato selüler karsinom ile ilişkili olduğunu yaptıkları çalışmada rapor etmişlerdir.

Mide sıvısında vitamin C konsantrasyonundaki azalmanın gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile ilişkisi vardır. Güçlü bir antioksidan olan askorbik asit, mide kanserinin önlenmesi için potansiyel olarak önemlidir. Bu mide kanserine karşı koruyan özellik, mide suyundaki nitritleri atma ve kanserojen N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu engelleyerek olmaktadır (Yıldırım ve ark. 2014). Mide sıvısında Vitamin C konsantrasyonundaki azalmanın gastrik mukozadaki enflamasyonun şiddeti, mide sıvısı pH'sı ve bireyin CagA antikoru durumu ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir (Zhang ve ark. 1994).

Stahelin ve ark. (1991), 2974 bireyde antioksidan vitamin değerlerini incelemiş, 12 yıllık takip hastalarından 204'ü kanserden ölmüştür. Özellikle mide kanserinden ölenlerin, plazma karoten düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Palli ve ark. (2000), İtalya'da, mide kanserli 382 hastayı içeren bir çalışmada, yüksek dozda tokoferol alımının yaşam süresini uzattığını bildirirken diğer antioksidanların etkinliğini tam olarak belirleyememişlerdir.

Bu çalışmada özefagus kanserli ve sirozlu hastalarda,  $\beta$ -karoten ve retinol seviyeleri kontrol gruplarına göre önemli oranda düşük düzeyde tespit edildi. Ülserli hasta serumlarında,  $\beta$ -karoten ve retinol düzeyleri kontrol grubuna anlamlı derecede göre yüksek bulundu. C vitamini özefagus kanserli hastalarda, kontrol grubuna göre istatistik anlamda yüksek, ülserli hastalarda ise düşük olarak saptandı. Mide kanserli ve sirozlu hasta serum vitamin C düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen, bu durum istatistik olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı belirlendi. Çalışmada elde edilen veriler daha önce yapılan benzer çalışmalarla uyum içindedir (Dursun ve ark. 2006; Yılmaz ve ark. 2010). Antioksidan vitaminler bu hastalıkların önemli bir etiyolojik faktörü olarak görülmektedir. Kanser hastalarının zayıf beslenme durumu bilinen bir gerçektir. Hastalık ilerledikçe, antioksidan vitaminlerdeki herhangi bir eksikliğin artacağı tahmin edilebilir.

Yılmaz ve ark. (2010), kanser gelişiminde A ve E vitamini düzeylerinin eksikliğinin bir neden olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir. Türkdoğan ve ark. (1996), eksiklik bulgularının tümoral bir oluşum sonucu meydana geldiğini rapor etmektedirler. Beslenme faktörlerinin, N-nitrozo ve kanserojenler gibi hareket eden diğer diyet bileşikleri ile birlikte olağanüstü olduğu düşünülürken, antioksidanlar ve diğer koruyucu maddelerin, kanserojen sürecini önlediğine dair bir çalışma mevcuttur (Qiu ve ark. (2005).

Sonuç olarak bu çalışmada, gastrointestinal (ülser, özofageal ve gastrik kanser) hastalıklar ile karaciğer sirozlu hastaların olası oksidatif strese maruz kaldığını ortaya konulmuştur. Bu oksidatif hasarda, özefagus ve mide kanserleri ile karaciğer sirozunda  $\beta$ -karoten ve retinolün önemli oranda azaldığı, C vitamininin ise yükseldiği tespit edilmiştir. Antioksidanların kanser, karaciğer ve koroner kalp hastalıkları gibi hastalıkların önlenmesindeki etkinlikleri, günümüzde pek çok araştırmannın konusudur. Bu çalışmanın sonuçlarının, antioksidan vitaminler yönünden zengin diyetlerin, bu hastalıkların önlenmesi ve ilerlemesinin durdurulmasında koruyucu rol üstlenebileceğine dair verileri desteklemesi bakımından, önemli olabileceği kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Abnet CC, Qiao YL, Davsey SM, Buckman DW, Yang CS, Blot WJ, et al. Prospective study of serum retinol, beta-carotene, betacryptoxanthin, and lutein/zeaxanthin and esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control* 2003;14(7):645-55.
- Aditi A, and Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: A historical review and update. *Dig Dis Sci* 2012;57(10):2504-15.
- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, Mimoza Yayınları,1995.

- Alcantara EN, Speckmann EW. Diet, nutrition, and cancer. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1035-47.
- Almushatat AS, Tavlar D, McArdle PA, Williamson C, Sattar N, O'reilly DS, et al. Vitamin antioxidant, lipid peroxidation and the systemic inflammatory response in patients with prostate cancer. *Int J Cancer* 2005;118(4):1051-3.
- Azevedo LF, Salgueiro LF, Claro R, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Diet and gastric cancer in Portugal-a multivariate model. *Eur J Cancer Prev* 1999;8(1):41-8.
- Bollag W, Holdener EE. Retinoids in cancer prevention and therapy. *Ann Oncol*. 1992;3(7):513-26.
- Chamras H, Barsky SH, Ardashian A, Navasartian D, Heber D, Glaspy JA. Novel interactions of vitamin-E and estrogen in breast cancer. *Nutr Cancer* 2005;52(1), 43-8.
- Dündar Y, Aslan R. Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar, Afyon. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, 2000.
- Dursun H, Bilici M, Uyanık A, Okcu N, Akyüz M. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in erythrocytes of patients with oesophageal and gastric cancer. *J Inter Med Res* 2006;34:193-9.
- Fu Y, Yang G, Zhu F, Peng C, Li W, Li H, et al. Antioxidants decrease the apoptotic effect of 5-Fu in colon cancer by regulating Src-dependent caspase-7 phosphorylation. *Cell Death Dis*. 2014;5(1):983.
- Goodman GE, Alberts DS, Meyskens FL. Retinol, vitamins, and cancer prevention: 25 years of learning and relearning. *J Clin Oncol* 2008;26:5495-6.
- Halliwell B. Antioxidants and human disease: A general introduction. *Nutr Rev* 1997;55:44-52.
- Ito Y, Kurata M, Hioki R, Suzuki K, Ochiai J, Aoki K. Cancer mortality and serum levels of carotenoids, retinol, and tokopherol: A population-based follow-up study of inhabitants of a rural area of Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6(1):10-5.
- Jenab M, Salvini S, Gils CHV, Brustad M, Shakya-Shrestha S, Buijsse B, et al. Dietary intakes of retinol,  $\beta$ -carotene, vitamin D and vitamin E in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:150-78.
- Marceau G, Gallot D, Lemery D, Sapin V. Metabolism of retinol during mammalian placental and embryonic development. *Vitam Horm*. 2007;75:97-115.
- Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1996;334(24):1561-7.
- Newsome PN, Beldon I, Moussa Y, Delahooke TE, Pouloupoulos G, Hayes PC, et al. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1295-301.
- Oliveira CP, Kassab P, Lopasso FP, Souza HP, Janiszewski M, Laurindo FR, et al. Protective effect of ascorbic acid in experimental gastric cancer: Reduction of oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2003;9(3):446-8.
- Omaye ST, Turnbull JD, and Saulderlich HE. Ascorbic acid analysis. II. Determination after derivation with 2,4-dinitrophenylhydrazine, In: Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids. *Meth Enzimol* 1979;62:7-8.
- Palli D, Russo A, Saieva C, Salvini S, Amorosi A, Decarli A. Dietary and familial determinants of 10-year survival among patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2000;89(6): 1205-13.
- Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM. Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China. *World J Gastroenterol* 2005;11(28): 4311-6.
- Schorah CJ, Sobala GM, Sanderson M, Collis N, Primrose JN. Gastric juice ascorbic acid: Effects of disease and implications for gastric carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1):287-93.
- Singh P, Kapil U, Shukla NK, Deo S, Dwivedi SN. Association between breast cancer and vitamin C, vitamin E and selenium levels: results of a case-control study in India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6(2):177-80.
- Sommer A. Vitamin A deficiency and clinical disease: An historical overview. *J Nutr* 2008; 138:1835-9.
- Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M and Ludin E.  $\beta$ -carotene and cancer prevention: The Basel Study. *Am J Clin Nutr* 1991;53:265-9.
- Sun YQ, Girgensone I, Leanderson P, Pettersson F, Borch K. Effects of antioxidant vitamin supplements on helicobacter pylori-induced gastritis in mongolian gerbils. *Helicobacter* 2005;10(1):33-42.
- Suzuki S, and Katoh N. A simple and cheap method for using serum vitamin A in cattle using only a spectrophotometer. *Jpn J Vet Sci* 1990;52(6):1281-3.
- Terry P, Lagergren J, Ye W, Nyre N O, and Wolk A. Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int. J Cancer* 2000;87:750-4.
- Türkdoğan KM, Testereci H, Kahraman T, Tuncer İ, Algün E, Yörük İH. Mide ve özefagus kanserlerinde serum ve dokuda A ve E vitamini düzeyleri. *Türk J Gastroenterol* 1996;7:327-30.
- Villacorta L, Azzi A, Zingg JM. Regulatory role of vitamins E and C on extracellular matrix components of the vascular system. *Mol Aspects Med* 2007;28:507-37.
- Waring AJ, Schorah CJ. Transport of ascorbic acid in gastric epithelial cells in vitro. *Clin Chim Acta* 1998;275:137-49.
- Wu Q, Chen YQ, Chen ZM, Chen F, Su WJ. Effects of retinoic acid on metastasis and its related proteins in gastric cancer cells *in vivo* and *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23(9): 835-41.
- Yıldırım M, Gündüz Ş, Demirpençe Ö, Kaya V. Role of Vitamin C in gastritis and gastric cancer. *J Clin Anal Med* 2014;5(143):240-3.
- Yılmaz Ö, Dursun H, Keleş S, Yılmaz A, Okcu N. Plasma vitamin A and E levels in patients with gastroesophageal cancer in Eastern Anatolia. *Turk J Med Sci* 2010;40(1):115-9.
- Zhang L, Blot WJ, You WC, Chang YS, Liu XQ, Kneller RW, et al. Serum micronutrients in relation to precancerous gastric lesions. *Int J Cancer* 1994;56:650-4.