

İleri Evre Gastrik Adenokarsinomalı Olguların Serum ve Mide Sıvısında Vitamin B₁₂, Folik Asit ve Vitamin C Düzeyleri

İlyas Tuncer*, Tevfik Noyan**, Rıdvan Mercan*, Ragıp Balahoroğlu**, İsmail Uygan*, M. Kürşat Türkdoğan*

Özet:

Amaç: Gastrik kanserin etiolojisinde diyet faktörleri önemli rol oynamaktadır. Gastrik dokuda antioksidan vitaminlerin düzeylerinin azalması, gastrik malignite riskini artırmaktadır. Çalışmamızda gastrik kanserli olguların serum ve mide sıvısında vitamin B₁₂, folik asit ve vitamin C düzeylerini araştırdık. Materyal ve metod: Endoskopik ve histopatolojik olarak gastrik adenokarsinoma tanısı almış 51 olgu (16 K, 35 E, yaş ort: 56,1± 1,7), kontrol grubu olarak aktif kronik gastrit tanısı almış 44 olgu (18 K, 26 E, yaş ort: 52,8± 2,6) çalışmaya alındı. Kanserli olguların tümü ileri evre mide kanseri idi. **Bulgular:** Gastrik adenokarsinomada ortalama serum folik asit ve vitamin C konsantrasyonları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (6,4 ± 0,9 vs 9,5 ± 1,2) ve (0,8 ± 0,1 vs 1,5 ± 0,2) (p<0.05). Serumda ortalama vitamin B₁₂ düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Gastrik sıvıda ortalama folik asit düzeyleri kanserli grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın (27,4 ± 2,5 vs 19,9 ± 1,6) (p<0.05), vitamin B₁₂ ve vitamin C düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklar saptanmadı. **Sonuç:** Gastrik kanserli olgularda serum folik asit ve vitamin C düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Oysa mide sıvısında folik asit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranlarda yüksek tespit edildi. Serumda folik asit ve vitamin C değerlerindeki bu düşüklüğün; kanserin oluşmasında birer etiolojik faktör mü oldukları veya kanser sonrası oluşan malnutrisyona mı sekonder geliştikleri araştırılması gereken konulardır.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, folik asit, vitamin B₁₂, vitamin C

Mide kanseri, endüstrileşmiş birçok ülkede insidensin de azalma olmasına rağmen, dünyada kanserden ölümlerin major nedeni olarak halen önemini korumaktadır (1). Mide kanserinin oluşumu multifaktöriyel etiolojilerle ilişkili, kompleks bir olaydır. Kansere neden olan faktörler dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde farklı özellikler gösterir (2).

Çok sayıda diyet faktörü mide kanseri için bir risk faktörü olarak suçlanmaktadır. Taze sebze ve meyveler ihtiva ettikleri antioksidan vitaminler nedeniyle mide kanseri gelişimine karşı koruyucu rol oynamaktadırlar (1). Antioksidan vitaminler (β-karotene, α-tocopherol, selenyum, vd.) serbest radikalleri bağlayarak bu reaktif radikallerin neden olduğu DNA hasarını azaltmaktadırlar. Askorbik asit gastrik kanser gelişme riskini %30-60 oranında azaltmaktadır. Askorbik asit düzeyleri hem nitrat hem de omeprazol kullanımında azalmaktadır(1).

Folik asit ve B₁₂ vitamini hematopoez için gerekli olan vitaminlerdir. Toplumda folat eksikliği tüketimin artması (gebelik, alkolizm), ısıya labil olması veya diyetle alımının azalması sonucu yaygın

olarak görülmektedir. Folik asit eksikliği prevalansı toplumda belirgin demografik farklılık gösterir. Vitamin B₁₂ eksikliği intrinsek faktör yokluğunda, gastrektomi ve malabsorbsiyon durumlarında daha yaygın görülmektedir (3, 4).

Çalışmamızın amacı mide kanserli ve sağlıklı bireylerin serum ve mide sıvılarında folik asit, vitamin B₁₂ ve vitamin C düzeylerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya endoskopik ve histopatolojik olarak gastrik adenokarsinoma tanısı almış 51 olgu (16 K, 35 E, yaş ort: 56,1± 1,7), kontrol grubu olarak da endoskopik ve histolojik inceleme sonrası normal olarak değerlendirilmiş veya aktif kronik gastrit tanısı almış 44 olgu (18 K, 26 E, yaş ort: 52,8± 2,6) alındı.

Histopatolojik değerlendirme; formalinle fikse edilmiş-parafinli dokular 4-µm kalınlığında kesilerek, hematoksilen-eosin ile boyandıktan sonra aynı patoloj tarafından yapıldı. Mide kanserlerinin 32'si (%61) intestinal, 19'u (%39) diffüz tip adenokarsinoma olup, olguların tümü ileri evre mide kanseri idi. Kontrol grubundaki olguların histolojik incelemesinde 3'ü normal, 41'ı aktif kronik gastrit tanısı almıştı.

100.Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD* ve Biyokimya ABD**, VAN

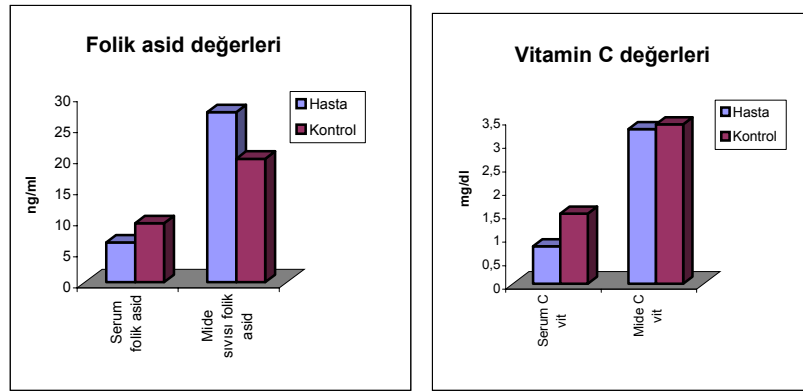
Yazışma Adresi: Dr. Rıdvan MERCAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı, 65300 Van.

Tablo 1: Mide Kanserli ve Sağlıklı Olguların Serum ve Mide Sıvılarında Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	Mide kanseri n= 51	Kontrol n=44	p
Serum folik asit (ng/ml)	6.4 ± 0.9	9.5 ± 1.2	*0,022
Serum vitamin B ₁₂ (pg/ml)	359.4 ± 34	293.1 ± 27	0,243
Serum vitamin C (mg/dl)	0.8 ± 0.1	1.5 ± 0.2	*0,014
Mide suyu folik asit (ng/ml)	27.4± 2.5	19.9 ± 1,6	*0,049
Mide suyu vitamin B ₁₂ (pg/ml)	224 ± 26	292.6 ± 34	0,082
Mide suyu vitamin C (mg/dl)	3.3 ± 0.4	3.4 ± 0.4	0,943
Mide asit pH	5.2 ± 0.6	2.5 ± 0.5	**0,002

*p < 0.05 **p < 0.001



Şekil 1: Malign ve kontrol gruplarında serum ve mide asidinde folik asit ve vitamin C değerleri

Olguların tümünde serum ve mide sıvısı örnekleri eş zamanlı alındı. Mide sıvısı en az 8 saatlik açlığı takiben nazogastrik aspirasyonla elde edildi. Kan ve mide sıvısı alındıktan hemen sonra 2500 devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumlar ve supernatantlar hazırlandı. Örneklerde vitamin C düzeyleri bekletilmeden hemen ölçüldü. Vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri daha sonra değerlendirilmek üzere -20°C de saklandı. Vitamin C düzeyleri, örnekler çalışma prosedürüne uygun olarak hazırlandıktan sonra, spektrofotometrede 520 nm dalga boyunda okunarak saptandı. Serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ticari kit (vitamin B₁₂ ve folic acid; Bio DPC, Los Angeles, USA) kullanılarak cemiluminecent immunometric metod ile İmmulite 2000 hormon analizörü ile ölçüldü.

Veriler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edildi. Verilerin istatistiksel analizi için non-parametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Cinsiyet, yaş ve lokalizasyon parametreleri için Chi-square testi uygulandı.

Bulgular

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı. Ortalama serum folik asit ve vitamin C konsantrasyonları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gastrik adenokarsinomalı olgularda anlamlı olarak düşük bulundu (6,4 ± 0,9 vs 9,5 ± 1,2) ve (0,8 ± 0,1 vs 1,5 ± 0,2) (p<0.05). Serum ortalama vitamin B₁₂ düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Gastrik sıvıda ortalama folik asit düzeyleri kanserli grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın (27,4 ± 2,5 vs 19,9 ± 1,6) (p<0.05), gastrik sıvıda vitamin B₁₂ ve vitamin C düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklar saptanmadı. Açlık mide asit pH'ı kontrol grubuna oranla, kanserli olgularda belirgin olarak yüksek tespit edildi (Tablo 1) (Şekil 1).

Tartışma

Gastrik kanser, gelişmekte olan ülkelerde en yaygın görülen kanserlerden biridir. Son 50 yıl içinde

insidensinde belirgin azalmanın olması, hastalığın etiolojisinde çevresel faktörlerin (özellikle diyet faktörlerinin) önemli rol oynadığını akla getirmektedir (2). Özellikle intestinal tip adenokanser çevresel faktörlerle yakın birliktelik göstermektedir.

Uygun olmayan diyetin, kanserden ölümlerin %30-40'ından sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir (5). Günümüzde taze meyve ve sebze tüketiminin gastrik kansere karşı koruyucu etkisinin olduğu görüşü yaygınlık kazanmıştır. Çok sayıda epidemiyolojik ve hayvan çalışmasında karotenoidler, folik asit, B vitamini, askorbik asit, tokoferol, çinko ve selenyumdan zengin diyetin gastrointestinal kanser gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (5,6,7,8).

Çalışmamızda gastrik adenokanserli olgularda serum ve mide sıvısında folik asit, vitamin B₁₂, vitamin C düzeylerini ve mide pH değerlerini sağlıklı bireylerle karşılaştırdık. Gastrik kanserli olgularda serum folik asit ve vitamin C düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Oysa mide sıvısında folik asit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Hem serumda hem de mide sıvısında B₁₂ vitamin düzeyleri yönünden gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı. Mide ortalama pH değerleri kanserli olgularda belirgin olarak yüksek tespit edildi.

Sonuçlarımız önceki yapılmış çalışmalarla benzerlik gösteriyordu. Vaka kontrollü çalışmalarda plazma askorbik asit konsantrasyonları kontrollerle karşılaştırıldığında intestinal metaplazi ve gastrik kanserlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (9). Özofagus ve gastrik kanserlerin yaygın görüldüğü Kuzey Çin'de riboflavin, vitamin A, vitamin C ve diğer mikronutrisyenlerin marjinal eksikliği tespit edilmiştir. Bu bölgede vitamin E, β-karoten ve selenyum replasmanı ile birlikte sarımsak tüketiminin mide kanserlerinden ölümleri anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (10).

Askorbik asit gastrik lümene aktif olarak sekrete edilir. Mide sıvısında askorbik asit (vitamin C) önemli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir. Askorbik asit nitritten, N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu önleyebilir. Gastrik sıvıda düşük askorbik asit düzeyleri gastrik kanser için bir risk faktörü oluşturmaktadır (11).

İnsan ve hayvanlarda folik asit replasmanının antifolatların oluşturacağı barsak toksisitesini engellediği (12), özellikle bir metil vericisi olan 5-metiltetrahidrofolat'ın DNA metilasyonunun artırarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskılayabildiği bildirilmektedir (5, 13). Benzer şekilde folik asit ve metabolitlerinin gastrik mukozal hücre proliferasyonunu engellediği ve malign transformasyonunun gelişimini baskıladığı gösterilmiştir (14).

Sonuç olarak çalışmamızda, mide kanserli hastalarda serum folik asit ve vitamin C düzeyleri, sağlıklı bireylere oranla düşük bulundu. Kanserli olgularda serum folik asit ve vitamin C değerlerindeki bu düşüklüğün; kanserin oluşmasında birer etiyolojik faktör mü oldukları, yoksa kanser sonrası oluşan malnutrisyona mı sekonder geliştikleri araştırılması gereken konulardır.

Vitamin C, Vitamin B₁₂ and Folic Acid Levels in Serum and Gastric Fluid of the Patients With Late Stage Gastric Carcinoma

Abstract:

Aim: Dietary factors play an important role in the etiology of gastric cancer. Decreasing antioxidant vitamin levels in gastric tissue increase the risk of gastric malignancy. In our study, we investigated vitamin C, vitamin B₁₂ and folic acid levels in serum and gastric fluid of the patients with gastric carcinoma. **Materials and Methods:** The patient group was composed of 51 cases with histopathological diagnosis of gastric adenocarcinoma (16 F, 35 M, Median age: 56, 1± 1,7) and the control group included 44 cases with chronic gastritis (18 F, 26 M, median age: 52,8± 2,6). All patients of carcinoma group were in the late stage of gastric carcinoma. **Results:** Mean serum folic acid and vitamin C levels were found significantly low in gastric adenocarcinoma compared to the control group (6,4 ± 0,9 vs 9,5 ± 1,2) and (0,8 ± 0,1 vs 1,5 ± 0,2) (p<0.05). There was no statistically meaningful difference for vitamin B₁₂ levels between the groups. The folic acid levels in gastric adenocarcinoma group were found significantly elevated compared to the controls (27,4 ± 2,5 vs 19,9 ± 1,6)(p<0.05), whereas vitamin B₁₂ and vitamin C levels were indifferent. **Conclusion:** The serum folic acid and vitamin C levels were found decreased in gastric carcinoma cases compared to the controls. On the other had folic acid levels in the gastric fluid was found significantly higher than the control group. It is doubtful whether the decreased levels of folic acid and vitamin C are the pathogenetic factors for the development of gastric cancer or only the secondary changes due to the malabsorption caused by the malignancy itself.

Key words: Gastric cancer, folic acid, vitamin B₁₂, vitamin C

Kaynaklar

1. Koh TJWang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th edition. Philadelphia: Saunders, 2002, pp 829-55.
2. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of stomach. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, eds. Textbook of gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995, pp 1494-1523.
3. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers

- GM, eds. Wintrobe's clinical hematology. Tenth edition, Pennsylvania: Williams&Wilkins, 1999, pp 228-66.
4. Babior BM. Megaloblastic anemias. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. Sixth edition, The McGraw-Hill Companies, 2001, pp 425-45.
 5. Duthie SJ. Folic-acid-mediated inhibition of human colon-cancer cell growth. *Nutrition* 17: 652-653, 2001.
 6. Buiatti E, Munoz N, Kato I, Vivas J, Muggli R, Plummer M, et al. Determinants of plasma antioxidant vitamin levels in a population at high risk for stomach cancer. *Int J Cancer* 65: 317-322, 1996.
 7. Ferguson LR. Prospects for cancer prevention. *Mutat Res* 428: 329-338, 1999.
 8. Taylor PR, Li B, Dawsey SM, Li JY, Yang CS, Guo W, et al. Prevention of esophageal cancer. The nutrition intervention trials in Linxian, China *Cancer Res* 54: 2029-2031, 1994.
 9. You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, et al. Gastric Dysplasia and Gastric Cancer: *Helicobacter pylori*, Serum Vitamin C, and Other Risk Factors. *J National Cancer Institute* 92: 1607-1612, 2000.
 10. Yang CS. Vitamin Nutrition and Gastroesophageal Cancer. *J Nutrition* 130: 338-339, 2000.
 11. Alan G Fraser and Gerald A Woollard. Gastric juice ascorbic acid is related to *Helicobacter pylori* infection but not ethnicity. *J Gastroenterology and Hepatology* 14: 1070, 1999.
 12. Peters GJ, Jansen G. Folate homeostasis and antiproliferative activity of folates and antifolates. *Nutrition* 17: 737-738, 2001.
 13. Choi SW, Friso S. Is it worthwhile to try different coenzymatic forms of folate in future chemoprevention trials? *Nutrition* 17: 738- 739, 2001.
 14. Akoglu B, Faust D, Milovic V, Stein J. Folate and chemoprevention of colorectal cancer: Is 5-methyl-tetrahydrofolate an active antiproliferative agent in folate-treated colon-cancer cells? *Nutrition* 17: 652-653, 2001.