

# Gastroduodenal Bozukluklarda Askorbik Asit

ASCORBIC ACID İN GASTRODUODENAL DISORDERS

Nadir YÖNETÇİ\*, Ulus Salih AKARCA\*, Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ\*, Galip ERSÖZ\*,  
Taner ONAT", Canan ÇÖKER", Müge TUNÇYÜREK\*", Murat ALKANAT\*", Yücel BATUR\*

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,  
" Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya BD,  
\*\*\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji BD, İZMİR

## ÖZET

Askorbik asidin mide kanserini önleyici tesiri olduğu düşünülmektedir. Normal kişilerde mide sıvısında askorbik asidin plazmadakinden daha yüksek yoğunluklarda bulunduğu bilinmektedir. Muhtemelen midenin askorbik asit salgılayıcı bir fonksiyonu da vardır. Bu çalışmada herhangi bir gastroduodenal hastalığı bulunmayan 17 kişide ve Hp (Helikobakter pilori) gastriti olan 44, duodenum ülserli 15, mide ülserli 13, konjestif gastropatisi olan 19, mide kanserli 10, atrofik gastritli 11 hastada plazmada, açlık mide sıvısında ve mide mukozasında askorbik asit tayini yapıldı. Normal şahıslarda mide sıvısındaki askorbik asit düzeyi plazmadakinden yüksek (median: 2.34 misli) bulunmuşken, bütün gastroduodenal bozukluklarda mide sıvısındaki değer plazmadakinden düşük bulundu (median: 0.29-0.78). Atrofik gastrit ve mide kanserinde gastrik mukozada askorbik asit düzeyi belirgin olarak düşük bulundu. Prekanseroz olsun olmasın bütün mide hastalıklarında mide sıvısındaki düzeyinin düşük bulunması mide kanseri oluşum mekanizmasında gastrik tümendeki askorbik asidin önleyici tesirinin primer bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Mide mukozasındaki askorbik asitin mide kanseri oluşumunda koruyucu bir tesiri olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Askorbik asit, Mide kanseri

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6:238-244

Skorbütü önleyici tesiriyle ilk kez tanınan askorbik asit kuvvetli indirgeyici kimyasal özelliği ve serbest radi-

**Geliş Tarihi:** 20.9.1995

**Yazışma Adresi:** Dr.Ulus Salih AKARCA  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji Kliniği  
35100 Bornova, İZMİR

Bu çalışma kısmen 11. Ulusal Gastroenteroloji Kongresinde sunulmuştur.

## SUMMARY

Ascorbic acid may have a protective role against gastric cancer. It has been demonstrated that ascorbic acid concentration in gastric juice is higher than that in plasma suggesting the stomach may actively secrete ascorbic acid into the lumen. In this study, 17 control patients and 44 with helicobacter pylori gastritis, 15 with duodenal ulcer, 13 with gastric ulcer, 19 with congestive gastropathy, 10 with gastric cancer, and 11 with atrophic gastritis were studied. Ascorbic acid levels in plasma, gastric juice, and gastric mucosa were determined. In control patients, ascorbic acid levels in gastric juice were higher than those in plasma (median: 2.34 times). In contrast, all the patients who had gastroduodenal disorders had lower levels of ascorbic acid in gastric juice compared to those in the plasma (0.29-0.78). Ascorbic acid levels in gastric mucosa in patients with atrophic gastritis and gastric cancer were significantly less than those in control subjects. Scarcity of ascorbic acid in gastric juice in every kind of gastroduodenal disorders suggest that putative protective role of intraluminal ascorbic acid in the protection of gastric cancer may not be so important, but gastric mucosal ascorbic acid may have a protective role against gastric cancer.

**Key Words:** Ascorbic acid, Gastric cancer

Türk J Gastroenterohepatol 1995, 6:238-244

kaller üzerindeki etkisiyle pek çok kimyasal reaksiyonda rol oynar (1,2). Bazı epidemiyolojik verilere göre diyetle alınan C vitamini ile mide kanseri görülme sıklığı arasında negatif bir ilişki vardır (3-5). Gıdalarla alınan nitratlar bakteriler aracılığıyla nitritlere dönüştürülürler. Nitritler gıdalarda bulunan amin ve amid yapıları maddele bir araya gelip N-nitroso bileşiklerini meydana getirebilirler (3,6). N-nitroso bileşiklerinin kanserojen tesiri deneysel olarak gösterilmiştir. Askorbik asidin nitritleri indirgeyerek N-nitroso bileşiklerinin oluşumuna mani olduğu ve bu yolla mide kanserini önleyici rolü olduğu

savunulmaktadır (7-9). Bu hipotezden hareket ederek daha önceleri çeşitli gastroduodenal hastalıklarda plazma ve mide sıvısındaki C vitamini düzeyleri çalışılmış, diyetle ilişkisi araştırılmış, prekanseröz olabilecek lezyonların bu özelliğinde C vitamininin rolü tartışılmıştır. Özellikle *Helicobacter pylori* (Hp) infeksiyonu, kansere yol açabileceği iddiasıyla özel bir ilgi alanı olmuştur (10-13).

Beslenme alışkanlığı, yüksek sigara kullanım oranı ile batı toplumlarından farklılıklar gösteren toplumumuzda çeşitli mide hastalıklarından askorbik asit değişikliklerini araştırmak ve muhtemelen batı toplumlarından daha sık görüldüğümüz mide kanserine bu yönüyle bir yorum getirilip getirilemeyeceğini anlamak için bu çalışmaya başlandı ve başlıca şu amaçlarla çalışma yapıldı (1). Daha önce başka çalışmalarla ele alınmış çeşitli üst GIS hastalıklarında plazma ve mide sıvısındaki askorbik asit düzeylerini tayin edip hem hastalıklardan değişiklikleri incelemek hem de verilerimizi diğer çalışmalardakilerle kıyaslamak ve bu verilerin ışığında askorbik asitin mideden salgılanma mekanizmasını gözden geçirmek, (2) Hp gastritinden farklı olarak mukozada inflamasyonun genellikle bulunmadığı bir gastrik patoloji olan ve daha önceki çalışmalarda ele alınmamış olan konjestif gastropatide plazma ve mide-deki askorbik asit düzeylerini incelemek, (3) dokulardaki mevcudiyetinin çeşitli hastalıklar ve özellikle kanserle ilişkisi birçok araştırmaya konu olmuş olan askorbik asitin mide mukozasındaki konsantrasyonunun mide duodenum hastalıklarından önemini araştırmak.

## MATERYEL VE METOD

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne Mayıs 1994 ve Aralık 1994 tarihleri arasında çeşitli dispeptik yakınmalarla başvurmuş olan hastalardan, endoskopi yapılmasını ve bu çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar sırasıyla çalışmaya alındılar. Endoskopi tanıları itibarıyla ve aynı zamanda yapılan üreaz testi sonuçları dikkate alınarak hastalar normal, Hp+ gastrit, mide ülseri, duodenum ülseri, atrofik gastrit, mide kanseri ve konjestif gastropati gruplarına ayrıldı. Her grupta en az 10, en çok 50 hasta olması planlandı. Elli vakayı geçen gruplara hasta alımı durdurulup diğer gruplarda en az 10 vaka oluncaya kadar vakalar sırasıyla kabul edilmeye devam edildiler. Hastaların veri analizlerine esas olan gruplandırılmaları sadece endoskopik bulgularına değil histopatolojik değerlendirmelere de dayandırıldı. Hp+ gastrit tanısı konması için endoskopik görünüm yanında üreaz testinin pozitif olması ve histolojik olarak mide mukozasında bakterinin görülmesi şartları arandı. Kontrol grubunda vakaların endoskopik bulgularının normal olması yanında üreaz testinin negatif olması ve histolojik olarak normal bulgular bulunması gerekmektedir. Atrofik gastritli hastaların pernisiyöz anemi tanıları hematoloji kliniğinde konulmuş ve endoskopik ve histolojik bulguları da bu tanıyı desteklemişti. Sirozlu hastalardaki tipik endoskopik bulguların

varlığı yanında histopatolojik olarak da tanının desteklenmesiyle konjestif gastropati tanısı kondu. Hastalarda son 1 hafta içinde omeprazol ve son üç gün içinde H<sub>2</sub> bloken almamış olmaları şartları arandı. Kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, mide dışı kanser ve malnutrisyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışma için hastaların yazılı izinleri alındı. Sigara, alkol kullanımı sorgulandı. Günde en az bir sigara içen kişiler sigara içen hasta olarak kabul edildi.

Gece boyu ağıktan sonra sabah 9-11 arasında hastalara Olympus GIF T20 endoskopiyle endoskopi yapıldı. Lokal faringeal anestezi yapımında aşırıya kaçılmadı ve hastaların anestetik maddeyi yutmamaları öğütüldü. Mideye girer girmez endoskopun biopsi kanalından mide sıvısı aspire edildi, ilk 2 cc sıvı dışarı atılıp sonra gelen en az 2 cc sıvı alındı. Bunun 1 cc'si 1 cc %10'luk triklorasetik asit (TCA) içine konulup derhal askorbik asit tayini için gönderildi. Sıvının geri kalanından pH tayini yapıldı. İşlem esnasında antrumdan biopsiler yapıldı. Bir veya 2 biopsi parçası %10'luk TCA içine atıldı. İşlemin hemen sonunda alınan heparinize kan örneğiyle beraber laboratuvara hassas olarak tartılması ve askorbik asit tayini için gönderildi. Endoskopi esnasında üreaz testi ve histopatolojik inceleme için de doku örnekleri alındı.

Biyokimyasal testler: Askorbik asit tayinleri Liau yöntemi tarafımızca modifiye edilerek aşağıdaki şekilde yapılmıştır (4). Plazma: 100 ul plazma + 100 ul %10'luk TCA 4°C'de 20 dakika santrifüj edildi. Üzerine 200 ul 20 µM'lük amonyum dihidrojen fosfat içinde %0.015 (w/v) metafosforik asit bulunan mobil faz eklendi. Örnekler 12000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. 10 ul süpernatant HPLC kolonlarına verildi. Sıvıdaki tayinde plazma yerine 200 ul mide sıvısı ve TCA karışımı kondu. Dokudaki tayinler için önce dokunun yaş ağırlığı hesaplandı ve doku homojenize edilip plazma gibi çalışıldı. Bütün askorbik asit tayinleri örnekler alındıktan sonra 4 saat içinde yapıldı.

Mide sıvısındaki pH ölçümü kombine cam elektrotlu pH metre ile ölçüldü (Coleman 28C, Perkin Elmer, Oakbrook, IL).

Üreaz testi daha önce tanımlandığına uygun olarak doku örneklerini %10'luk üre solüsyonuna koyup %1'lik fenol kırmızısı damlatılarak yapıldı. Birinci dakika sonundaki kırmızılaşma pozitif olarak kabul edildi.

Histopatolojik incelemeler formol içinde tesbit edilmiş olan doku örneğinin hematoksilin-eozin ile boyanması ile yapıldı. Patolojik incelemeyi yapan araştırmacının askorbik asit sonucundan, askorbik asit tayini yapanın da histopatolojik tanıdan haberi yoktu.

İstatistiksel Değerlendirme: Gruplar arası mukayese Kruskal Wallis testiyle yapıldı. İki grup birbiriyle Mann Whitney U testisiyle mukayese edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon testiyle yapıldı. Yaş, cins, mide sıvısı pH'sı, gastroduodenal bozukluk, *Helicobacter pylori*'nin mevcudiyeti, sigara içimi,

Tablo 1. Vakaların yaş, cins ve hastalıklarına göre dağılımı

Çalışma grupları	Olgu sayısı	Erkek/Kadın	Yaş ortalaması; S E (sınır)	Sigara kullanımı sayı (%)
Kontrol	17	12/5	41.9±3.0 (18-63)	6(35)
Hp+gastrit	44	24/20	44.4±0.5 (21-77)	15(34)
Duodenum ülseri	15	10/5	41.7±3.7(22-73)	9(60)
Konjestif gastropati	19	14/5	51.5±3.3 (23-76)	4(21)
Mide kanseri	10	9/1	55.0±5.3 (17-82)"	8(80)*
Mide ülseri	13	9/4	56.8±3.0 (41-77)*	6(46)
Atrofik gastrit	11	5/6	58.9±3.0 (43-69)*	5(45)

"Kontrol grubundan farklı (0.01 &lt;p&lt;0.05)

\*Kontrol grubundan farklı (0.001 &lt;p&lt;0.01)

E/K oranı bakımından atrofik gastrit ve Mide Ca arasında fark mevcut (p=0.04)

Tablo 2. Çalışma gruplarındaki mide sıvısı pH'sı, plazma, mide sıvısı ve mide mukozasındaki askorbik asit (AA) düzeyi-leh

Çalışma grupları	Mide sıvısı pH'sı	Plazma AA (fımol/dl)	Mide sıvısı AA (ymol/dl)	Mide mukozası AA (fımol/g [yaş ağırlık])	Mide sıvısı AA/Plazma AA
Kontrol	2.45(1.3-4.8)	35.5(2.1-74.3)	81.1(19.3-333.8)	0.254(0.061-3.380)	2.34(0.89-9.40)
Hp+gastrit	2.50(1.7-6.6)	43.3(3.7-118.4)	16.5(0.3-95.0)°	0.250(0.009-1.299)	0.42(0.03-1.87)°
Duodenum ülseri	2.45(1.9-3.8)	40.7(18.7-118.4)	21.7(4.9-75.6)°	0.284(0.064-0.764)	0.57(0.08-1.86)°
Konjestif gastropati	4.80(1.9-7.3)*	15.6(3.6-66.9)*	5.4(0.6-51.0)°	0.670(0.062-1.977)	0.29(0.09-7.53)°
Mide kanseri	6.75(4.5-7.2)°	10.5(0-28.3)*	5.1(0-31.8)°	0.098(0-0.383)"	0.78(0-3.41)*
Mide ülseri	6.05(2.2-7.6)°	36.0(0-47.4)	13.3(0-85.0)°	0.144(0-1.247)	0.50(0.18-2.24)°
Atrofik gastrit	4.90(2.6-7.6)°	26(10-68)	5.2(2.6-21.0)°	0.124(0.028-0.619)*	0.45(0.05-0.68)°

"Kontrol grubundan farklı (0.01 &lt;p&lt;0.05) \*Kontrol grubundan farklı (0.001 &lt;p&lt;0.01) "Kontrol grubundan farklı (p&lt;0.001)

alkol kullanımı gibi birden fazla bağımlı değişkenin plazma, mide sıvısı ve mide mukozasındaki askorbik asit düzeyi ile ilişkisi multipl regresyon analizi ile araştırıldı. Mide sıvısı yönünden yapılan analize plazma askorbik asit'i de bağımlı değişken olarak katıldı.

## BULGULAR

Vakaların gruplara göre yaş, cins ve sigara kullanımını açısından dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubunda ve Hp+ gastrit ve duodenum ülseri grubundaki vakaların yaşları birbirine yakın iken konjestif gastropati, mide kanseri, mide ülseri ve atrofik gastritli hastalar daha yaşlı idi. Mide kanserli hastalarda sigara içme oranı diğer gruplardan daha fazla bulundu. Duodenum ülserlilerde de bu oran yüksek olduğu halde istatistiksel anlam taşımamaktaydı. Konjestif gastropatili 19 hastanın 14'ü postnekrotik siroz, 3'ü alkolik siroz (halen kullanmıyor), 2'sinin etyolojisi bilinmemekteydi.

Sağlıklı bireylerin ve hastalık gruplarındakilerin mide sıvısı pH'sı, plazma, mide sıvısı, mide antrum mukozasındaki askorbik asit düzeyleri ve mide sıvısı ve plazma arasındaki askorbik asit gradienti Tablo 2'de gösterilmiştir. Mide sıvısı pH değerleri kontrol grubu, Hp+gastrit ve duodenum ülseri gruplarında birbirine benzerken, beklendiği şekilde mide kanseri, mide ülseri ve atrofik gastritlilerde pH daha yüksek bulundu. Kon-

jestif gastropati ve mide kanseri dışındaki hastaların plazma askorbik asit düzeyleri kontrol grubundan farklılık göstermedi. Kontrol grubunda mide sıvısındaki askorbik asit düzeyi plazmadakine göre yüksekti. Ancak bütün hastalık gruplarında mide sıvısı askorbik asit'i plazmadakinden düşük bulundu. Plazma askorbik asit düzeyi bakımından kontrol grubundan bir farklılık göstermeyen gruplarda dahi mide sıvısı belirgin olarak daha az askorbik asit konsantrasyonuna sahipti.

Mide mukozasında askorbik asit seviyeleri atrofik gastritli ve mide kanserli hastalarda kontrol grubundan ve diğer gruplardan belirgin olarak daha az bulundu. Konjestif gastropatili hastalarda mukozadaki askorbik asit düzeyi daha yüksek olma eğilimindeydi (Tablo 2).

Mide mukozasında Hp sadece Hp+ gastrit grubundaki hastalarda değil, biri hariç bütün duodenum ülserlilerde (%95), konjestif gastropati'li hastaların 6'sında (%31.6), mide kanserlilerin 4'ünde (%40), mide ülserlilerin 10'unda (%76.9) ve atrofik gastritlilerin 1'inde (%7.7) tesbit edildi. Nihai tanıları dikkate alınmaksızın Hp infeksiyonunun mevcudiyetinin etkisini görmek için bütün vakalardan Hp+ ve Hp- olanların plazma, mide sıvısı ve mide mukozası askorbik asit düzeyleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Hp infeksiyonuna sahip olan bireylerde plazma askorbik asit düzeyi Hp- olanlara göre daha yüksek olarak bulundu. Ancak Hp infeksiyonu ile

Tablo 3. Helikobakter pilori infeksiyonuna sahip olan ve olmayan olguların askorbik asit düzeyleri

	Yaş	Mide sıvısı pH'sı	Plazma AA ( $\mu$ mol/l)	Mide sıvısı AA ( $\mu$ mol/l)	Mide mukozası AA (nmol/g yaş doku)
Hp -	51(18-82)	3.7(1.3-7.6)	26.3(0-74.3)	17.2(0.64-333.3)	0.245(0-3.380)
Hp+	44(17-77)	2.5(1.7-7.2)	40.9(0-118.4)	16.5(0-95.0)	0.260(0-1.9777)
p	Fark yok	0.0169	0.0006	Fark yok	Fark yok

Değerler median (alt sınır-üst sınır) olarak verilmiştir.

mide sıvısı ve mide mukozasındaki askorbik asit seviyesi arasında ilişki yoktu. Helikobakter pilori infeksiyonunun rolünü daha iyi görebilmek için aynı hastalık grubundaki Hp+ ve Hp- olanlar gözden geçirildiğinde mide kanseri ve mide ülseri gruplarında Hp+ ve Hp- hastaların plazma, mide sıvısı ve mukozadaki askorbik asit düzeyleri arasında fark bulunmadı. Konjestif gastropatili hastalarda Hp+ ve Hp- vakaların askorbik asit düzeyleri Tablo 4'de sunulmuştur. Hp+ konjestif gastropatilerde plazma askorbik asit düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu, mide sıvısındaki askorbik asit konsantrasyonu da Hp+'lerde daha yüksek olma eğilimindeydi. Her iki grupta da mide sıvısındaki askorbik asit düzeyi plazmadakinden daha düşük bulundu.

Bütün vakalar ele alındığında mide sıvısı pH'sı ile plazmadaki ve mide sıvısındaki askorbik asit düzeyleri arasında önemli bir korelasyon görülmüştür (sırasıyla,  $r=0.315$ ,  $p=0.0017$ ;  $r=0.393$ ,  $p<0.0001$ ). Mide sıvısı pH'sı ile mukoza askorbik asit düzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Mide sıvısı pH'sı ile plazma ve mide sıvısı askorbik asit'i arasındaki ilişki Tablo 5'de daha çarpıcı olarak sunulmuştur. Aklorhidrinin kabul edilen sınır değeri burada da esas alınmış ve pH 4'ten yüksek vakalarda hem plazma, hem de mide sıvısındaki askorbik asit seviyeleri pH'nın 4'ten düşük olduğu vakalara göre daha aşağı düzeyde bulunmuştur.

Genel olarak incelendiğinde plazma ve mide sıvısı askorbik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır ( $r=0.233$ ,  $p=0.009$ ). Ancak plazma ve mide sıvısındaki askorbik asit konsantrasyonlarının birbirlerine göre davranışı kontrol grubuyla, bir patolojiye sahip olanlar arasında belirgin farklılık gösterdiği için korelasyon analizi kontrol grubunda ve hastalarda ayrı ayrı da yapıldı. Herhangi bir gastroduodenal patolojisi olmayanlarda plazma ve mide sıvısı askorbik asit düzeyleri arasında istatistikî öneme haiz bir korelasyon tesbit edilemezken ( $p=0.12$ ), hastalığa sahip olanlarda korelasyon anlamlı düzeyde idi ( $r=0.311$ ,  $p=0.001$ ). Plazmadaki ve mide mukozasındaki askorbik asit düzeyleri arasında ve mide mukozasındaki ve mide sıvısındaki askorbik asit düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin varlığı gösterilemedi.

Askorbik asit seviyelerine etkisi olabilecek muhtemel diğer değişkenler gözden geçirilip bütün çalışma toplumumuz beraberce ele alındığında yaş ile plazma askorbik asit düzeyi arasında sınırdaki bir ilişkinin var olduğu görüldü ( $r=-0.177$ ,  $p=0.048$ ). Yaş ilerledikçe plaz-

Tablo 4. Konjestif gastropatili hastalarda helikobakter pilori (Hp) infeksiyonu olanlarda ve olmayanlarda askorbik asit (AA) değerleri

	Hp+	HP—	p
Plazma AA (nmol/l)	44.8(6.8-66.9)	9.3(3.6-41.4)	0.0393
Mide sıvısı AA (Mmol/l)	16.59(2.96-51.00)	4.86(0.64-34.90)	0.1047
Mide mukozası AA (nmol/g)	0.598(0.205-1.977)	0.670(0.062-1.174)	0.6877

Tablo 5. Mide sıvısı pH'sı ve askorbik asit ilişkisi

	pH<4	pH>4	p
Vaka sayısı	86	43	
Plazma AA ( $\mu$ mol/l)	40.5(2.1-118.4)	28.2(0-68.0)	0.0041
Mide sıvısı AA ( $\mu$ mol/l)	25.72(0.88-333.80)	9.80(0-81.10)	0.0001
Mide mukozası AA (fimol/g)	0.243(0-3.380)	0.238(0-1.247)	0.8457

ma askorbik asit düzeyleri azalmaktaydı. Sigara içenler ve içmeyenler arasında plazma askorbik asit düzeyleri arasından fark bulunmuşken (sırasıyla: median: 35.2 ve 42.2  $\mu$ mol/l,  $p=0.02$ ) mide sıvısı ve doku askorbik asit seviyeleri yönünden bir farklılık tesbit edilmedi. Alkol kullanımı ile hiçbir parametre arasında ilişki bulunmadı.

Yukarıda saydığımız pekçok parametrenin plazma ve/veya mide sıvısı askorbik asit düzeylerine etkisi olabileceği görülmektedir. Ancak bu değişkenlerin birçoğu, mesela yaş ve Hp infeksiyonu, mide sıvısının pH'sı ve kişilerin sahip olduğu gastrik patolojiyi birbirinden bağımsız incelemek mümkün olmayacağı için bütün değişkenler, yani yaş, cins, sahip olunan hastalık, Hp infeksiyonu, mide sıvısı pH'sı, sigara, alkol kullanımı beraberce ele alınıp multipl regresyon analizine tabi tutuldu. Plazma askorbik asitiyle ilişkili parametreler ele alındığında diğer bütün parametrelerden bağımsız olarak Hp infeksiyonuna sahip olanlarda daha yüksek plazma askorbik asit değeri olduğu ( $p=0.021$ ) ve gene sigara içiminin de bağımsız olarak plazma askorbik asit se-

viyesinde düşüklükle birlikte olduğu görüldü ( $p<0.019$ ). Mide sıvısındaki askorbik asit düzeyi ele alındığında yalnızca mevcut gastroduodenal patolojinin mide sıvısında düşük askorbik asit düzeyleriyle beraber olduğu ( $p<0.0001$ ) görüldü. Diğer hiçbir değişkenin bağımsız olarak mide sıvısı askorbik asit düzeyi ile ilişkisi bulunmadı; sadece plazma askorbik asiti ile mide sıvısındaki arasında bütün değişkenler beraber düşünüldüğünde zayıf bir ilişki tesbit edildi ( $p=0.058$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda daha önce yapılmış pek çok çalışmaya benzer olarak endoskopik ve histolojik olarak normal mide mukozasına sahip kişilerde mide sıvısındaki askorbik asit düzeyi plazmadakine oranla yüksek bulunmuştur (10-15). Bu yüksek oranın endojen olarak meydana gelişini muhtemel iki mekanizma ile izah etmek mümkündür. (1) askorbik asit mide sıvısına aktif olarak sekrete edilmektedir, (2) daha az muhtemel olarak mukozadaki bazı hücrelerde aktif olarak yüksek konsantrasyonda toplanan askorbik asit buradan diffüzyonla mide sıvısına geçmektedir. Çalışma sonuçlarımız ikinci olasılığı reddetmektedir. Mide sıvısındaki askorbik asit seviyeleri kontrol grubuna göre çok düşük olduğu halde Hp+gastrit, duodenum ülseri, konjestif gastropati ve mide ülseri gruplarında mukozadaki askorbik asit normal şahıslardaki seviyelerde bulunmuştur. Kontrol grubu hastalarda mukozada fazladan bir yoğunlaşma olmadığı görülmektedir.

Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da mide sıvısı pH'sı ile mide sıvısı askorbik asit düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Bunun ışığında askorbik asit'in paryetal hücrelerden H<sup>+</sup> iyonuna bağımlı olarak sekrete edildiği düşünülebilir. Halbuki pH'nın normallerle aynı düzeyde olduğu hasta gruplarında mesela Hp+ gastrit ve duodenum ülserli hastalarda da mide sıvısındaki askorbik asit düzeyi düşüktür. Kaldı ki sonuçlarımızın analizi mide sıvısı pH'sının bağımsız bir değişken olarak mide sıvısı askorbik asidi ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Muhtemelen H<sup>+</sup> iyonu sekresyonundan ayrı bir mekanizma ile salınım söz konusudur. Aktif olarak salgılanmanın varlığını destekleyen bir diğer bulgu ise normal şahıslarda plazma ve mide sıvısı askorbik asit düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı halde gastrik patolojinin varlığında mide sıvısındaki askorbik asit plazmadakine daha bağımlı hale gelmesidir.

Helikobakter pilori infeksiyonunda plazmadaki askorbik asit düzeyinin niçin daha yüksek olduğuna dair bir yorum yapmak güçtür. Daha önceki çalışmalarda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu şekilde bir eğilimin varlığı dikkati çekmektedir (11,13). Acaba mideye salgılanması askorbik asitin vücuttan eliminasyonunda önemli bir mekanizma mıdır? Hp infeksiyonunda bozulan salgı total vücut C vitamininde dolayısıyla plazma askorbik asitinde yüksekliğe mi neden olmaktadır?

Bunlara cevap verebilmek için dinamik metabolizma çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kronik gastritlerde, reflü gastritte, peptik ülserlerde mide sıvısındaki askorbik asit düzeyinin normal kişilere oranla düşük olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bizim çalışmamızda gastroduodenal patolojiye sahip hastaların hepsinde de mide sıvısında askorbik asit düzeyi plazmadakinden ve normal kişilerdekenden düşük bulunmuştur. Bu çalışmada C vitamininin tabii formlarından yalnızca askorbik asit ölçülmüş, askorbik asit'in oksitlenmiş şekli olan dehidroaskorbik asit tayin edilmemiştir. Mide içeriğindeki nitritlerin indirgenmesinden ve nitroso bileşiklerinin oluşumunun engellenmesinden sadece askorbik asit sorumlu bulunduğu için hassas bir yöntem olan HPLC ile yalnızca askorbik asit ölçümünün yapılması yoluna gidilmiştir. Nötr pH'larda askorbik asit'in kendiliğinden dehidro-formuna dönüştüğü dikkate alındığında ve yukarıda belirtildiği gibi mide sıvısı pH'sı ile mide sıvısı askorbik asit'i arasındaki negatif korelasyon göz önünde bulundurulduğunda gastrik patolojilerde total C vitamininin değişmediği halde sadece askorbik asit formunun azalması sorulabilir. Her ne kadar daha önce total C vitaminini ölçen çalışmalar bu soruya yanıt vermişse de bizim çalışmamız da azalmanın sadece askorbik asit formunda olmadığını göstermektedir (10,11). Mide sıvısı pH'sı beklendiği şekilde düşük olan çalışma gruplarında da askorbik asit düzeyi kontrol grubundan çok düşük bulunmuştur. Bu durumda gerçekten askorbik asitin mide lümeni içinde konsantrasyonunun azalması bir bozukluk söz konusudur. Aktif olarak mide mukozasından sekrete edildiğini kabul ettiğimiz askorbik asitin mide sıvısındaki konsantrasyonu niçin düşebilir. Bunun için bir kısmı pek de makul olmayan bazı sebepler düşünülebilir. (1) Gastrik mukozadaki inflamasyon aktif salgı mekanizmasını bozabilir. Salgı yapan hücrelerdeki fonksiyonel bozukluk yanında doğrudan invazyon veya tahribat da söz konusu olabilir. (2) Mukozada ve mukus tabakasında yerleşen bakteri askorbik asiti metabolize edebilir. (3) İnflamasyonun çeşitli ürünleri askorbik asiti okside edebilir. (4) Bütünlüğü bozulmuş mukozadan mide sıvısına sekrete edilen askorbik asit interstisyuma geri kaçabilir. Çalışmamızdaki bütün hastalık gruplarında söz konusu bozukluğu yapacak ortak bir patoloji var mıdır? İlk olarak akla Hp gelmektedir. Gerçekten de Hp+ gastrit dışında duodenum ülserli vakaların biri hariç hepsinde, mide ülserlilerin %70'inde, konjestif gastropatilerin %30'unda Hp infeksiyonu söz konusudur. Ancak Hp infeksiyonunun olmadığı hastalarda da mide sıvısı askorbik asit düzeyi düşük bulunmuştur. Bakterinin askorbik asiti metabolize etmesinin bütün olayı izah etmesi mümkün görünmemektedir. Mukozada herhangi bir sebeple oluşmuş inflamasyonun askorbik asiti okside ederek veya salgıyı sağlayan hücreleri etkileyerek askorbik asit yoğunlaşmasını bozduğu düşünülebilir. Özellikle daha önceki çalışmalarda ele alınmamış olan konjestif gastropati grubundaki hastalar bu konuda fikir

yürütmemize olanak tanımaktadır. Bu gruptaki Hp- ve mukozada minimal inflamasyon bulunan hastalarda da mide sıvısındaki askorbik asit plazmadakinden düşük bulunmuştur. Tek başına inflamasyonun da askorbik asit'in mide sıvısında konsantrasyonunun azalması bozukluk yapması pek muhtemel görünmemektedir. Bunu destekleyen bir bulgu da Rathbone ve arkadaşlarının çalışmasında ortaya konmuştur (10). Gastritli hastaların inflamasyon şiddetleri mide sıvısındaki askorbik asit düzeyini etkilememektedir. Eğer mide sıvısındaki askorbik asitin azalmasından baştan beri söz konusu ettiğimiz aktif sekresyonun bozulması sorumlu ise bu mekanizmanın son derece kırılabilir (vulnerabl) olduğunu söylemek gerekir, inflamasyonun olduğu veya olmadığı veya hafif olduğu, Hp'nin mevcut olduğu veya olmadığı bütün gastroduodenal patolojilerde askorbik asitin mide lümeninde yoğunlaştırılması bozulmaktadır. Bu gerçek pek çok yayında yer alan mide kanserinin oluşumunda mideye sekrete edilen askorbik asitin azalmasının rolünün tek başına fazlaca abartılı olduğunu düşündürmektedir. Gerçekte diyetle askorbik asit tüketiminin fazlalığının mide kanseri riskini azalttığına dair epidemiyolojik veriler ve askorbik asitin yukarıda da belirtildiği gibi bakteriler tarafından diyetdeki nitratların dönüştürüldüğü nitritleri redükte ederek kanserojen olduğu bilinen nitroso bileşiklerinin oluşumunu engellediği gerçeğinin ışığında mide sıvısında askorbik asitin azalmasının kansere yol açabileceği fikri akla gelmektedir. Ancak bizim verilerimizde de görüldüğü gibi prekanseröz olsun olmasın her türlü gastroduodenal patolojide mide lümenindeki askorbik asit yoğunluğunun aynı şekilde büyük ölçüde azalması askorbik asitin rolünün en azından birinci derecede olmadığını vurgulamaktadır.

Şimdiye kadarki çalışmalar gastrik patolojilerde mide sıvısındaki askorbik asit ve total C vitamini üzerinde durmuş ve yukarıda bahsettiğimiz mekanizma üzerinden mide kanseriyle askorbik asit arasında ilişki kurmuşlardır (7,10-13). Askorbik asitin çeşitli kanserlerde önleyici rolüne dair pek çok çalışma mevcuttur. Sadece gastrointestinal epitelial değil akciğer, pankreas, över, deri, serviks, meme ve daha birçok kanserde askorbik asitin koruyucu, bazen de tedavi edici etkisi üzerinde durulmuştur (4,5,16-18). Bu verilerin çoğu epidemiyolojik çalışmalar, deneysel hayvan modelleri ve hücre kültürü çalışmalarından gelmektedir (19-21). Her kanser türü için ferdi bazı mekanizmalar ortaya atılmıştır. Askorbik asitin kanserlerdeki önleyici rolüne dair ortak olarak söylenebilecek olanlar şunlardır. Askorbik asit DNA için zararlı olduğu bilinen serbest radikalleri temizlemektedir. Hücrelerin lipid ve glikolipid kompozisyonunu düzenlemektedir. Ayrıca askorbik asitin bir vitamin olarak değil bir molekül olarak bazı kanser türlerinin önlenmesinde söz sahibi olduğu bilinmektedir (18). Bu gerçeklere dayanarak mide kanserinin geliştiği doku olan mide mukozasındaki askorbik asitin prekanseröz olan veya olmayan çeşitli gastroduodenal hastalıklardaki düzeyi bu çalışmada ölçül-

müştür. Daha önce Rathbone ve arkadaşlarının çalışmasında bir değer zikredümeक्सizin normallerde ve gastriti olan hastalarda mide mukozasında askorbik asit düzeyinin benzer olduğu belirtilmiştir (10). Ancak bu araştırmacılar aynı kişilerde antrum ve korpusta askorbik asitin farklı düzeyde olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim verilerimizi gözden geçirdiğimizde bu konuda da ilginç sorular görülmektedir. Mide kanserlilerde kanser olmayan antrum mukozasında ve atrofik gastritlilerde mide mukozası askorbik asit değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Hp+ gastriti! hastalarda, duodenum ülserinde mide mukozası askorbik asit seviyesi normallerle aynı bulunmuştur. Mide ülserlilerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüklük, konjestif gastropatilerde ise izahı bu verilerle mümkün olmayan bir yükseklik söz konusu olmuştur. Kanser ve prekanseröz bir patoloji olan atrofik gastritte mukozadaki askorbik asit düşüklüğünün bir sebep mi yoksa hastalıkların bir sonucu mu olduğunu söylemek mümkün görünmemektedir. Bu hastalarda preliminere bir C vitamini eksikliğinin dokudaki düşük düzeyden sorumlu olabileceği düşünülebilir. Nitekim mide kanserli hastalarda plazma C vitamini düzeyi de normalden düşük bulunmuştur. Bunun yanında plazma C vitamini düzeyi aşağı yukarı mide kanserlilerle aynı düzeylerde olan konjestif gastropatilerde tersine doku askorbik asitinin yükselme eğiliminde olması mide kanseri ve atrofik gastritlilerde tek sebebin genel vücut askorbik asit düzeyindeki yetersizlik olamayacağını düşündürmektedir. Bu hastalarda vücut C vitamini durumu hakkında daha doğru bir bilgi veren lökosit askorbik asit düzeyinin de çalışılması sonuçların yorumuna ilave katkı sağlayacaktır.

Sonuçların yorumunda olası hata paylarını da zikretmekte yarar görmekteyiz. Bu çalışmada hastalık gruplarındaki mide sıvısındaki askorbik asit düzeyi düşüklüğünden gıdalarla C vitamini alımındaki eksikliğin rolü olup olmadığı tartışılabilir. Gerçekte çalışmaya aldığımız kişilerden sağlıklı bir diyet anamnezi almamış olmamızın, güvenilir anamnez alamamaktan dolayı C vit alımına dair sorgulamadan imtina edilmesinin bir eksiklik olduğunu itiraf etmekteyiz. Ancak diyetle alınan C vitamini ile mide sıvısındaki askorbik asit arasında bir korelasyon olmadığı halde plazma seviyesi arasında ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur. Gene de başlangıç safhasındaki C vitamini yetmezliklerinde plazma seviyesinin normal olabileceği belirtilmektedir. Buna karşın biz sonuçlarımızı yorumlarken daima gruplar arasında mukayese edilebilecek değişiklikleri hesaba katarak C vitamini alımına dair veri yetersizliğinden doğacak hataları bertaraf etmeye çalıştık. Buna plazma seviyeleri aynı derecede düşük olan konjestif gastropati ve mide kanserinin doku askorbik asit farklılıkları gerçekten çarpıcı bir örnek teşkil etmektedir.

Sigara içiminin askorbik asitin plazma seviyesinde azalmayla birlikte olduğu da eskiden beri bilinmektedir. Mide kanseri grubu dışında gruplar arasında sigara içi-

mi oranı açısından fark yoktur. Mide kanserli hastaların düşük plazma askorbik asit seviyelerinde sigara içiminin de katkısı olabilir. Yaşın kontrol grubundan ileri olduğu gruplarda da hastalık yaştan bağımsız olarak askorbik asit düzeylerini belirlemektedir.

Sonuç olarak Hp+gastrit, duodenum ülseri, konjestif gastropati, mide ülseri, mide kanseri ve atrofik gastritten meydana gelen çeşitli gastroduodenal hastalıkların hepsinde de askorbik asitin mide sıvısı ve plazma arasındaki gradientinin tersine döndüğü görülmüştür. Mide sıvısında prekanseröz olmayan olaylarda da kolayca aynı şiddette askorbik asit düşüklüğü görülmüşür. Mide kanseri gelişiminde mide lümenindeki askorbik asit eksikliğinin birinci derecede bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Ancak olası bir rolünü inkar etmek de mümkün değildir. Bunun yanında sadece mide kanseri ve atrofik gastritti hastalarda görülen mide mukozasındaki askorbik asit eksikliği sadece lümendeki askorbik asitin değil kanserin geliştiği doku olan mide mukozasındaki askorbik asitin de mide kanseri gelişimini izah eden mekanizmalara dahil edilmesi gerektiğini telkin etmektedir.

## KAYNAKLAR

- Hornig DH, Moser U, Glatthaar BE. Ascorbic acid. In: Maurice ES, Vernon RY, eds. *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987: 417-35.
- Tietz NW. *Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986: 959-64.
- Mirvish SS. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. *Cancer* 1986; 58:1842-50.
- Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:270-82.
- Block G. Epidemiologic evidence regarding vitamin C and cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1310-14.
- Forman D. Gastric cancer, diet, and nitrate exposure. *BMJ* 1987; 294:528-9.
- Tannenbaum SR, Wishnok JS, Leaf CD. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:247-50.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process-First American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
- Kyrtopoulos SA, Pignatelli B, Karkanas Golematis B, Esteve J. Studies in gastric carcinogenesis. V. The effects of ascorbic acid on N-nitroso compound formation in human gastric juice in vivo and In vitro. *Carcinogenesis* 1991; 12:1371-76.
- Rathbone BJ, Johnson AW, Wyatt JI, Kelleher J, Heatley RV, Losowsky MS. Ascorbic acid: a factor concentrated in human gastric juice. *Clin Sci* 1989; 76:237-41.
- Sobala GM, Schorah C J, Sanderson M, Dixon MF, Tompkins DS, Godwin P, Axon ATR. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97:357-63.
- O'Connor HJ, Schorah C J, Habibzedah N, Axon ATR, Gockel R. Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources. *Gut* 1989;30:436-42.
- Schorah C J, 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; 53:287-93.
- Liau LS, Lee BL, New AL, Ong CN. Determination of plasma ascorbic acid by high performance liquid chromatography with ultraviolet and electrochemical detection. *J Chromatogr* 1993; 612:63-70.
- Freeman JT, Hafkesbring R. Comparative studies of ascorbic acid levels in gastric secretion and blood. *Gastroenterology* 1957; 32:878-86.
- Pauling L. Effect of ascorbic acid on incidence of spontaneous mammary tumors and UV-light-induced skin tumors in mice. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1252-55.
- Liehr JG. Vitamin C reduces the incidence and severity of renal tumors induced by estradiol or diethylstilbestrol. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1256-60.
- Tsao CS. Inhibiting effect of ascorbic acid on the growth of human mammary tumor xenografts. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1274-80.
- Ibric LLV, Peterson AR, Sevanian A. Mechanisms of ascorbic acid-induced inhibition of chemical transformation in C3H/10T1/2 cells. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1236-40.
- Park CH, Kimler BF. Growth modulation of human leukemic, preleukemic, and myeloma progenitor cells by L-ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1241-46.
- Schwartz RI. Ascorbate stabilizes the differentiated state and reduces the ability of Rous sarcoma virus to replicate and to uniformly transform cell cultures. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1247-51.