

# AKCİĞER KANSERLİ VE CİLT KANSERLİ HASTALARDA SERUM VİTAMİN E DÜZEYLERİ

Erol ÇAKIR<sup>1</sup> Şentürk ÇİFTÇİ<sup>2</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada akciğer kanserli ve cilt kanserli hastalarda serum vitamin E düzeylerini ve kanser etyolojisindeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada 25 akciğer kanserli ve 13 cilt kanserli olgu ile 20 sağlıklı kişi çalışma kapsamına alınmıştır. Vitamin E düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir.

**Bulgular:** Akciğer ve cilt kanserlerinde, serum vitamin E düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** Oksijen radikalleri oluşumunu önleyici etkisi nedeniyle, vitamin E'nin oksidant etkenlerin neden olabileceği bazı kanser türlerinin oluşumunda koruyucu faktörlerden biri olabileceği, özellikle sigara kullananlarda rutin olarak analizinin yapılmasının ve vitamin E eksikliği varsa, bunun giderilmesinin yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar sözcükler:** Akciğer kanseri, Cilt kanseri, Vitamin E.

## SUMMARY

### SERUM VITAMIN E LEVELS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER AND SKIN CANCERS

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the levels of serum vitamin E in patients with lung cancer and skin cancer and the roles of them in carcinogenesis.

**Methods:** 77 children with Down Syndrome (25 girls and 52 boys; average age 12.71) and 50 healthy children (22 girls and 28 boys; average age 12.12) were participated in this study. dmf-t (amf-s), DMF-T (DMF-S) index and CPITN indices were used to determine oral health status. Data were statistically evaluated by Student -t test.

**Results:** The levels of serum vitamin E in patients with lung cancer and skin cancer were found to be significantly lower than those in control group.

**Conclusion** Because vitamin E has an important effect on preventing the formation of oxygen radicals, it may be a protecting factor against to some types of cancer caused by the oxidants.

Determination of vitamin E routinely and supplementation of its intake may be useful in cigarette smoking people especially.

**Keywords:** Lung cancer, Skin cancer, Vitamin E

Kanser, yurdumuzda da erişkinlerde en sık görülen ölümcül hastalıklardan biridir (1). Fizyopatolojik olarak çok çeşitli nedenlerle oluşabilmekte, bazı habis tümörlerde genetik faktörlerin, bir kısmında viral enfeksiyonların,

bazende karsinogen maddelerin etkisinde oluşabileceği düşünülmektedir (2).

Kanserde erken tanı koydurabilecek yüzde yüz duyarlı ve özgül tümör belirleyicilerinin henüz bulunamamış olması (3,4), araştırmacıları yeni tümör

<sup>1</sup> Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne.

<sup>2</sup> Yüksek Kimyager, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne.

belirleyicilerinin, kanser etkeni ve koruyucu faktörlerin araştırılmasına yönlendirmektedir.

Nitritlerin ve bunların aminoasitler veya proteinlerle reaksiyona girerek oluşturduğu ve sigarada da bulunan nitrozamin gibi bazı maddelerin oksijen radikali oluşturan kanserojen maddeler olduğu (2,5), oksijen radikallerinin biyolojik kaynağı olarak ksantinoksidazın önemi ve kanserle ilişkisi (6,7), serbest oksijen radikallerinin kanserde patofizyolojik önemi belirtilerek (8), karsinogenezin hem başlama, hemde ilerleme safhalarıyla ilişkisi (9-12), karsinogenezi başlatıcı veya promotör etki göstererek DNA hasarına veya prokarsinojenlerin aktivasyonuna neden olabilecekleri, ayrıca hücrenin antioksidan savunma sistemini de etkileyebilecekleri bildirilmiştir (9).

Hücrede oksidan-antioksidan dengesindeki değişikliklerin birçok patofizyolojik değişikliklere neden olabileceği (13) ve oksidanların hücre büyümesini inhibisyonundan çok, stimülasyonunu etkilediği de (14) vurgulanmıştır.

Hücrelerin oksijen radikalleri ile tahribi, sitoplazmada indirgenmiş glutatyon, askorbik asid takviyesinde süperoksitdismutaz, katalaz, peroksidaz enzim sistemleriyle, hücre zarı ise lipid peroksidasyonundan başlıca hatta yegane hücre zarı antioksidanı olan E vitamini ile korunmaktadır (2), bilgileri antioksidan maddelerin ve vitamin E'nin antioksidatif olarak önemini göstermektedir.

Bugüne kadar, antioksidan vitaminlerin çeşitli kanserlerde düzeylerini, kanserden koruyucu ve kanser riski ile ilişkilerini araştıran retrospektif ve prospektif çeşitli çalışmalarda çeşitli bulgular ve yorumlar sunulmuştur (15-32).

Bu çalışmada ise, akciğer kanserli ve cilt kanserli hastalarda vitamin E düzeylerini ve kanser etyolojisindeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM:

T.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 25 akciğer kanserli olgu (23 erkek, 2 kadın) ve Dermatoloji Polikliniğine başvuran cilt kanserli (Bazal hücreli epitelyoma) 13 olgu (5 erkek, 8 kadın) ile aynı yaş grubundan 20 sağlıklı kişi (14 erkek, 6 kadın) çalışma kapsamına alınmıştır.

Akciğer kanserli olgu grubu yaş ortalaması  $56.7 \pm 7.66$ , cilt kanserli olgu grubu yaş ortalaması  $61.61 \pm 15.14$ , kontrol grubu yaş ortalaması  $52.2 \pm 11.78$  yaş olup, Kruskal-Wallis testine göre aralarında istatistiksel bir fark yoktur ( $t:1.57, p>0.05$ ,  $t:2.04, p>0.05$ ).

Sabah aç karnına alınmış kan örneklerinden ayrılmış,  $-20^\circ\text{C}$  de derin dondurucuda saklanan serumda, vitamin E ( $\alpha$  tokoferol) düzeyleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Nadir Hatemi Laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle (33) tayin edilmiştir.

Kanserli olgu grupları ile kontrol grubu arasındaki ortalama vitamin E düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Student's -t testi ile yapılmıştır.

#### BULGULAR

Tablo I ve Grafik I de görüldüğü üzere akciğer ve cilt kanserli olgularda, vitamin E düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

**Tablo I: Akciğer Kanserli ve Cilt Kanserli Olgu Grubu ve Kontrol Grubu Ortalama Vitamin E Düzeyleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması.**

Değişkenler	E Vitamin Düzeyleri mg/dl	Karşılaştırma Student's testi
Akciğer kanserli olgu grubu (n:25)	$1.022 \pm 0.212$	$t=3.14; p<0.05^*$
Cilt kanserli olgu grubu (n:13)	$0.929 \pm 0.263$	$t=3.13; p<0.05^*$
Kontrol grubu (n:20)	$1.291 \pm 0.358$	

\*Anlamlı parametreler

#### TARTIŞMA

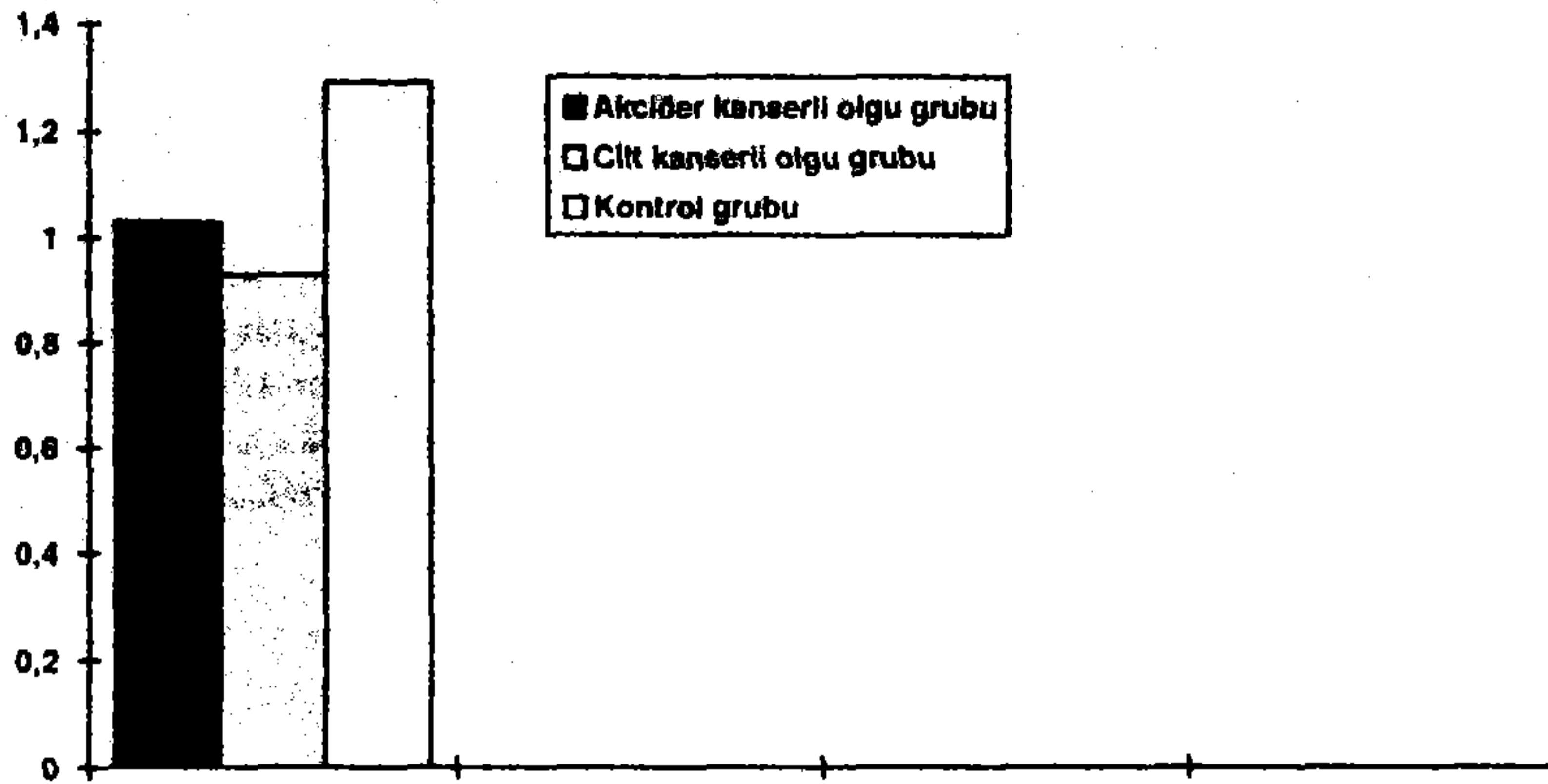
Bu çalışmada hem akciğer kanserlerinde, hem de cilt kanserli hastalarda serum vitamin E düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada olduğu gibi, Willet ve arkadaşları (21) akciğer kanserlerinde, Knekt ve arkadaşları (34)

melanomalı cilt kanserlerinde anlamlı derecede en düşük vitamin E düzeylerini bildirmişlerdir.

Çeşitli kanser türlerinde anlamlı derecede düşük vitamin E düzeyleri bildiren (19,24-30,35,36) çalışmaların yanısıra, sadece küçük ve anlamlı olmayan farklılıklar bildiren (19,20,32,34) çalışmalarda bulunmakta, bir çalışmada (37) ise, yüksek plazma vitamin E düzeyleri bildirilmektedir.



Vitamin E (mg/dl)



**Grafik I :** Akciğer ve Cilt Kanserli Olgu Gruplarında Vitamin E Ortalama Değerlerinin Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması.

Kanserde oksidatif stresteki artışa bağlı olarak E vitamini gereksinimi ve kullanımındaki artış nedeniyle E vitamini eksikliği görüldüğü, bu nedenle kanserde E vitamininin normal vücut deposunun sağlanabilmesi için, E vitamini alımında daha çok bir gereksinim olduğu düşünülebilir.

Kanser riski ile vitamin E ilişkisini araştıran çeşitli prospektif çalışmalarda, kanser görülmeyenlere göre kanser oluşan kişilerde daha düşük vitamin E düzeyleri bildirildiği (16,25,28,29,38) gibi, değişken bölge kanserlerinde vitamin E düzeylerinin değişken olduğu da rapor edilmiştir (20,24,29).

Vitamin E düzeyi düşük olan kişilerde kanser oluşma riskinin 1,5 kat fazla olduğu ve serum  $\alpha$  tokoferol düzeyi ile kanser riski arasındaki ilişkinin kanser türlerinde değiştiği (35), kanser mortalitesinin düşük antioksidan vitaminleri (vitamin E dahil) ile bazı kanser türlerinde anlamlı bir korelasyon gösterdiği (36,39), lipide bağlı düşük vitamin E düzeylerinin artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu ve mortalite riskini artırdığı (17), Basel çalışmasında (25) ise, düşük plazma vitamin E düzeyinin kanser için yüksek risk taşımadığı, ancak 60 yaş üzeri erkeklerde mortalite riskini artırdığı bildirilmiştir.

Düşük plazma E ve A vitaminlerinin, düşük selenyum düzeyleri ile birlikte kanser riskini artırabileceğini, bu nutrientlerden herhangi birinin tek başına değerlendirilmesinin yanlışlığa götürebileceğini bildiren (30,40) çalışmalarda vardır.

Akciğer kanseri için vitamin E'nin zayıf koruyucu etkisi bulunduğu (18), koruyucu önemli bir doz-cevap ilişkisinin alındığı (28),  $\alpha$  tokoferolün akciğer kanseri oluşumunu önlemedeki yararının özellikle yüksek risk gruplular (sigara içenler, maden ve asbest işçileri) için olduğu da (41) bildirilmiştir.

Vitamin E alımlarının sigara içmeyenlerde akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği (22,23), sigara içmeyenlerde serum vitamin E ve diyet vitamin E düzeyi ile akciğer kanser insidansı arasında ters ilişki bulunduğu, vitamin E ve vitamin C'den zengin diyet alanlarda akciğer kanseri riskinin azaldığı, fakat bu durumun tamamen mikronutrientlerin koruyuculuk etkilerine bağlanamayacağı (24) bildirilirken, diğer taraftan mikronutrient antioksidanların (beta karoten, vitamin C, vitamin E) düşük oranda alınması ile akciğer kanseri arasında bir ilişki kurulamadığı (42) da ifade edilmektedir.

Vitamin E'nin karsinogenezin uyarılma fazında etkiye sahip olduğu ve hücre membranı doymamış yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruyarak, promotör üretimini (43), nitrozamin oluşumunu inhibe ettiği (2,43,44), lokal mutasyonu azalttığı (45), hücreleri çeşitli serbest radikallerin hasarından koruduğu (16) bildirilmiştir.

Hayvansal deneylerde vitamin E yetersizliğinde ksantinoksidaz sentezinin arttığını (46,47),  $\alpha$  tokoferolün oksijen radikalleri oluşumunu baskıladığını (48), farelere farmakolojik dozlarda E vitamini verilmesinin göğüs kanserinin ortaya çıkışını azalttığını (15), farelerde ultraviyole radyasyonu ile tümör oluşumu ve

immünpresyonun devamlı vitamin E verilmesi ile etkin bir şekilde azaldığını (49) bildiren çalışmalarda bulunmaktadır.

Antioksidan A, C ve E vitaminlerinin tüm vücutta etkili olmadıkları, daha çok spesifik bazı organ ve dokularda etki gösterdikleri (29, 31, 43), kanserde oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesinin yaşam süresi üzerinde olumlu etkisi olduğu (50) ve yüksek doz vitamin E kullanan insanlarda hiç bir yan etkinin görülmediği de (51) bildirilmiştir.

Kaynaklar oksidan maddelerin kanser etkenlerinden biri olabileceğini ve antioksidan vitaminlerin bazı organ ve dokularda koruyucu fonksiyon gösterebileceğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak; oksijen radikali oluşumunu önleyici etkisi nedeniyle, vitamin E'nin oksidan etkenlerin neden olabileceği bazı kanser türlerinin oluşumunda koruyucu faktörlerden biri olabileceği, bu nedenle özellikle sigara kullananlarda rutin olarak analizinin yapılmasının ve vitamin E eksikliği varsa, bunun giderilmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bazı kanserlerin etiyolojik antioksidan hipotezlerinde ve korunmada E vitamininin rolünün tam olarak açığa çıkarılabilmesi için, daha çok ve hassas olarak kontrol edilmiş ileri araştırmaların yapılmasının da yararlı olacağı inancındayız.

### KAYNAKLAR

1. Küçüksu MN, Ruacan ŞA: Klinik onkoloji. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayını. 1978; 15-27.
2. Tuchschild P: E Vitamininin klinik kullanımını. Egemen A. (Ed): Vitaminlerin Sağlığımızdaki Önemi. Apa Ofset Basımevi. İstanbul. 1986; 70-83
3. Çakır E: Ürogenital tümör belirleyicileri. İnci O. (Ed) Ürolojide tanı yöntemleri. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul. 1996; 237-255.
4. Üskent N: Kanserın erken tanısında tümör belirleyicileri. Türkiye Klinikleri. 1986; 6: 27-29.
5. Tannenbaum SR. N-Nitroso Compounds: A perspektive on human exposure. Lancet 1983; 1: 629-632.
6. Parks DA, Granger DN: Xanthine oxidase: Biochemistry, distribution and physiology. Acta Physiol Scand. 1986; 548: 87-99.
7. Belce A, Kökoğlu E: Kanserde ksantin oksidasın rolü. Klinik Gelişim. 1995; 8: 3853-3855.
8. Bankson DD, Kestin M, Rifai NI: Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. Clin Lab Med. 1993; 13: 463-501.
9. Suny Y: Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. Free Radic Biol Med. 1990; 8: 583-599.
10. Weitberg AB, Corvese D: Translocation of chromosomes 16 and 18 in oxygen radical-transformed human lung fibroblasts. Biochem Biopsy Res Commun. 1990; 169: 70-74.
11. Nakamura Y, Gindhart ID, Winterstein D: Early superoxide dismutase sensitive Event promotes neoplastic transformation in mouse epidermal JBG cells. Carcinogenesis. 1988; 9: 203-207.
12. Fischer SM, Camerin GS, Baldwin JK: Reactive oxygen in the promotion stage of skin carcinogenesis. Lipids. 1988; 23: 592-597.
13. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA: Oxidants and antioxidants, State of the Art. Am J Med. 1991; 91: 2-13.
14. Cerutti P, Larsson R, Krupitza G: Pathophysiological mechanism of active oxygen Mutat Res. 1989; 214: 81-88.
15. Horvath PM, Ip C: Synergistic effect of vitamin E and selenium in the chemoprevention of mammary carcinogenesis in rats. Canc Res. 1983, 43: 5335-5341.
16. 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: 115-121.
17. Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, Ludin E, Bernasconi F: Prediction of male cancer mortality by plazma levels of interacting vitamins: 17 year follow up of the proctive Basel Study. Int J Cancer. 1996; 66: 145-50.
18. Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS: Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. J Am Coll Nutr. 1995; 14: 419-427.
19. Stahelin HB, Rösel F, Bues E, Brubacher G: Cancer, vitamins and plasma lipids: Prospective Basel Study J Natl Cancer Inst. 1984; 73: 1463-1468.
20. Nomura AMJ, Stemmermann GN, Heilbrun IK, Salkeld RM, Vuilleumier JP: Serum vitamin levels and the risk of cancer of spesific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii.. Cancer Res. 1985; 45: 2369-2372.
21. Willett WC, Polk BF, Underwood BA: Relation of serum vitamin A and E and carotenoids to the risk of cancer. New Eng J Med. 1984; 310: 430-434.
22. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Rissanen A, Aromaa A: Dietary Antioxidants and the risk of lung cancer. Am J Epidemiol. 1991; 134: 471-479.
23. Knekt P: Role of vitamin E in the prophylaxis of cancer. Ann Med. 1991; 23: 3-12.
24. Knekt P, Aromaa A, Maatela J: Serum vitamin E and risk of cancer among finnish men during a 10 year follow up. Am J Epidemiol. 1988; 127: 28-41.
25. Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Ludin E, Bernasconi F, Thurneysen J, et al.: Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow up of the prospective Basel Study. Am J Epidemiol. 1991; 133: 766-775.



26. Slattery ML, Abbott TM, Overall JC, Robison LM, Frenc TK, Jolles C, et al.: Dietary vitamin A, C and E and selenium as risk factors for cervical cancer. *Epidemiology*. 1990; 1: 8-15.
27. Vries N, Snow GB: Relationships of vitamin A and E and beta-carotene serum levels to head and neck cancer patients with and without second primary tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1990; 247: 368-370.
28. Comstock GW, Helzlsouer KY, Bush TL: Prediagnostic serum levels of carotenoids and vitamin E as related to subsequent cancer in Washington County Maryland. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53: 260-264.
29. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP: Serum betacaroten, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1250-1254.
30. Salonen JT, Salonen R, Lappeteainen R: Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E. matched case-control analysis of prospective data. *BMJ* 1995; 290: 417-420.
31. Birt DF: Update of the effects of vitamins A, C, and E and selenium on carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986; 183: 311-320.
32. Russel MJ, Thomas BS, Bulbrook RD: A prospective study of the relationship between serum vitamins A and E and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1988; 57: 213-215.
33. Hansen LG, Warwick WJ: A fluorometric micro-method for serum vitamins A and E. *Am J Clin Pathol*. 1969; 51: 538-541.
34. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Hitthan G, Aaran RR, Nikkari T, et al.: Serum micronutrients and risk of cancers of low incidence in Finland. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 356-361.
35. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Aaran RK, Nikkari J, et al.: Vitamin E and cancer prevention. *J Clin Nutr*. 1991; 53(Suppl): 283-286.
36. Gey KF, Brubacher GB, Stahelin HB: Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nutr*. 1987; 45(Suppl 5): 1368-1377.
37. Gerber M, Richardson S, Salkeld R, Chappuls P: Antioxidant in female breast cancer patient. *Cancer Invest*. 1991; 9: 421-428.
38. Kok FJ, van Puijn CM, Hofman A: Micronutrient and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 1416-1418.
39. Stahelin HB, Rösel F, Bues E: Cancer, vitamins and plasma lipids: prospective Basel Study. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 1463-1468.
40. Willett WC, Morris JS, Pressels: Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet*. 1983; 2: 130-134.
41. Fontam ET: Protective dietary favtors and lung cancer. *Int J Epidemiol*. 1990; 19(Suppl1):32-42.
42. London SJ, Daly AK, Fairbrother KS, Holmes C: Lung cancer risk in African - Americans in relation to a race specific CYP1A1 polymorphism. *Cancer Res*. 1995; 55: 6035-6037.
43. Hendrich J, Duitsman P, Krueger SK, Jackson A, Myers RK: Effect of alpha-tocopherol, phenobarbital, and butylated hydroxyanisole during promotion of diethylnitrosamine initiated rat hepatocarcinogenesis. *Nutr Cancer*. 1991; 15: 53-62.
44. Bertram JS, Kolonel LN, Meyskens FL: Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res*. 1987; 47: 3012-3031.
45. Dion PW, Bright-See EB, Smith CC et al.: The effect of dietary ascorbic acid and alpha-tocopherol on fecal mutagenicity. *Mutat Res*. 1982; 102: 27-37.
46. Catignani GL, Chytil F, Darby WJ: Vitamin E deficiency: Immunochemical evidence for increased acoumalition of liver xanthine oxidase. *Proc Nat Acad Sci*. 1974; 71: 1966-1968.
47. Mc Cormick DB, Greene HL: Vitamins. In Burtis CA, Ashwood ER.(Eds.); Tietz tektbook of clinical chemistry. 2th edit. Philadelphia, W.B Saunders Co. 1994; 1275-1316.
48. Mascio P, Devasagayam JP, Kaiser S, Sies H: Carotenoids, tocopherols and thiols as biological singlet moleküler oxygen quenchers. *Biochem Soc Trans*. 1990; 18: 1054-1056.
49. Gensler AL, Magdaleno M: Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumor genesis. *Nutr Cancer*. 1991; 15: 97-106.
50. Salim AS: Oxygen-derived free-radical scavengers prolong survival in gastric cancer. *Chemotherapy*. 1992; 38: 135-144.
51. Diplock AT: Safety of antioxidant vitamins and beta-carotens. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62(6 Suppl): 1510-1516.