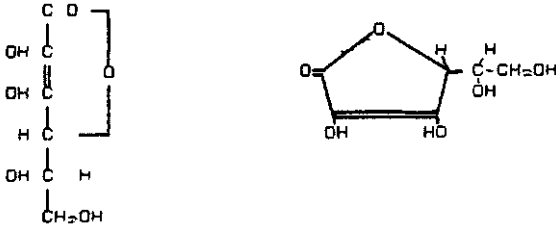


Biyokimya

Vitamin C'nin Metabolik ve Klinik Önemi, Yeni Yaklaşımlar

Dr.Hakan ÖZDEN ER*
Doç. Dr. Cemil ÇELİK*

İnsan sağlığı için önemi her geçen gün daha fazla anlaşılan askorbik asid, uluslararası terminolojide vitamin C olarak da adlandırılmaktadır. Altı karbonlu bir yapıya sahip olup glukozu benzer. Kapalı formülü $C_6H_8O_6$ olan bir ketolaktondur. Molekül ağırlığı 176,1, açık formülü ise aşağıda görüldüğü gibi iki formda gösterilmektedir (1).

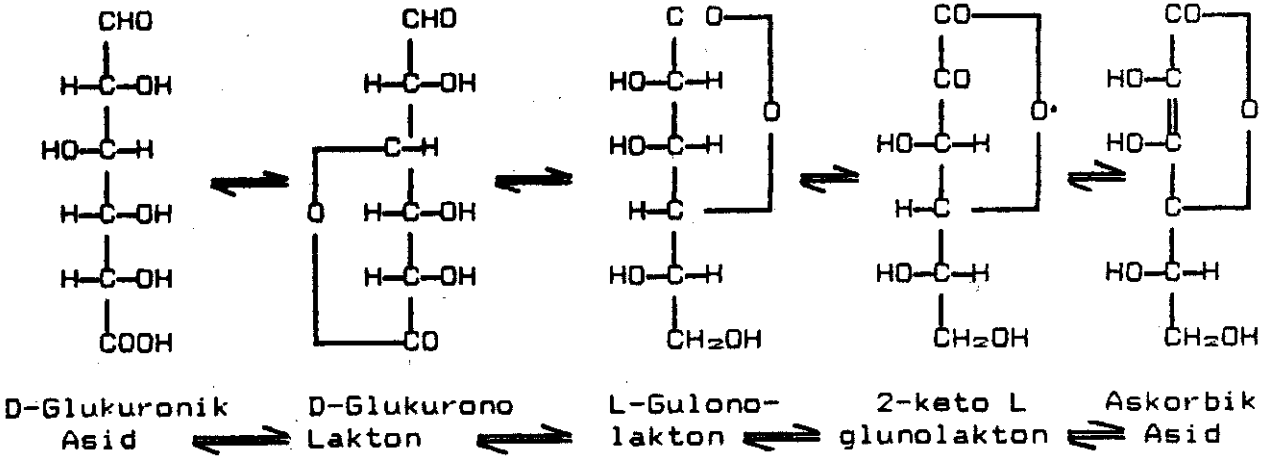


Şekil 1. Askorbik asid (1)

Suda eriyen vitaminlerden olan askorbik asid, özellikle yeşil renkli taze sebze ve meyvelerde bulunmaktadır, insanlarda vitamin C'nin dışarıdan alınması zorunlu iken, bazı memeliler ve sıçanlar glukoz üzerinden vitamin C sentezleyecek enzim sistemlerine sahiptirler. İnsanda vitamin C sentezinin olmayışı L-gulonogama-laktonoksidaz enzim eksikliğine bağlıdır (2). insanlarda yapılan genomik izalasyon çalışmaları bu enzimin çok sayıda mutasyona uğradığını ve aktivitesini kaybettiğini (Pseudogen) ortaya koymuştur (3).

Vitamin C sentezi glukozdan türevlenen glukuronik asid veya galok turonik asid üzerinden yürür. Bu metabolik yol ile glukuronik asidden vitamin C sentezi için üç enzime gereksinim vardır. Bu enzimler karaciğer mikrozomal fraksiyonlarından izole edilmişlerdir (2).

1753'te skorbütün sistematik olarak tanımlanması ve bu hastalığın önlenmesinde vitamin C'nin gerekliliğinin ortaya konması üzerinden yaklaşık 250 yıl geçmiş olmasına rağmen sağlıklı kalabilmek için insan organizmasının gereksinim duyduğu vitamin C miktarı



Şekil 2. Askorbik asid sentezi.

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD
SAMSUN

hakkında bugün bile kesin bir standart önerilememektedir (2).

Bu makalemiz vitamin C'nin biyokimyasal açıdan önemini (metabolik reaksiyonlarla ilişkilerini) ortaya koymanın yanında, vitamin C'ye yeni bakış açıları getiren görüşleri de sergilemeyi amaçlamaktadır.

Vitamin C ve Metabolizma Açısından Önemi

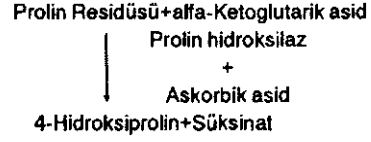
Vitaminlerin insan sağlığı ve beslenmesi açısından önemi hücrelerde yürüyen metabolik reaksiyonlarla ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Bu açıdan vitamin C'nin bildiğimiz metabolik reaksiyonlarla olan ilişkilerini gözden geçirmekte yarar vardır. Vitamin C'nin ilişkili bulunduğu reaksiyonlar şunlardır.

A) Vitamin C organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgen (redüktant) olarak görev yapmaktadır. Protokollagenin yapısında yer alan lizin ve prolinin hidroksilasyonu için vitamin C'nin gerekliliği bugün net olarak bilinmektedir (2). Şayet protokollagen yapısında yer alan aminoasitlerin hidroksilasyonu olmaz ise kollagen fibrilleri arasında çapraz bağlantılar oluşmayacak ve kollagen dokunun bütünlüğü bozulacaktır. Bu temel bozukluk ise konnektif dokunun sağlıklı görev yapmasını olumsuz olarak etkileyecektir (Şekil 3).

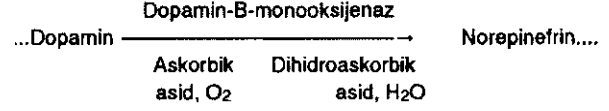
İnsan fibroblast kültürlerinde kollagen geninin uyarılması için vitamin C'nin gerekli olduğu kanıtlanmıştır (5). Kemik organik matriksi kollagen içerdiğinden, kemik formasyonu için de vitamin C gereklidir. Yapılan bir çalışmada civciv embriyonundan inorganik fosfat içeren kültür ortamında kondrositler ayrıştırılarak askorbik asidin kofaktörlüğünde incelenmiştir. Bu koşullarda kırık nodülleri etrafında hidroksiapatit kristallerinin birikimi gözlenirken, askorbik asidsiz kültür ortamında aynı durum gözlenememiştir (6).

B) Kapiller damar çeperinin temel yapıtaşında kollagen yer aldığından vitamin C eksikliği kapiller fragiliteye de yol açmaktadır (2). Yine askorbik asid varlığında düz kas hücre kültürlerinde kollagen tip I ve III'ün aşırı miktarlarda arttığı görülmüştür. Aynı çalışmada insan endotel hücreleri ve fibroblast kültürlerinde askorbik asid varlığında hücre çoğalması gözlenirken prolinli ortamda ise bir çoğalma gözlenememiştir (7).

C) Askorbik asidin kofaktör olarak görev yaptığı diğer bir oksidasyon redüksiyon reaksiyonu da katekolamin sentezinde dopamin Beta monooksijenazın görev yaptığı reaksiyon basamağıdır (2), (Şekil 4).



Şekil 3. Hidroksiprolin sentezinde vitamin C'nin rolü (4).



Şekil 4. Katekolamin sentezinde askorbik asidin rolü (4)

D) Askorbik asid tirozin metabolizmasında yer alan 4-hidroksifenil pürivik asidden homogentisik asid oluşumundaki hidroksilasyon reaksiyonu içinde gereklidir (2). Katekolamin sentezinde görevli tirozin hidroksilaz enziminin inhibitörü olan alfa-metil protirozin kullanıldığında beyin media-bazal bölgesinde vitamin C'nin azaldığı gözlenmiştir (8), (Şekil 5).

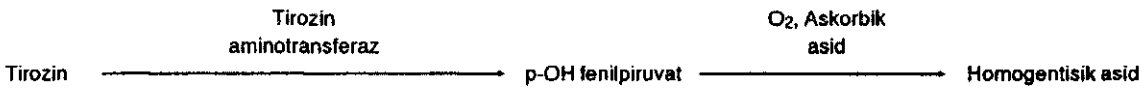
E) Askorbik asid enzimatik olmayan bir yol ile demirin emiliminde indirgeyici (redüktant) bir rol oynamaktadır (Şekil 6).

Midede ferri (Fe³⁺) demirin ferro demire (Fe²⁺) redüklenip absorpsiyonun da vitamin C kelatlayıcı ajan olarak görev yapmaktadır (10)

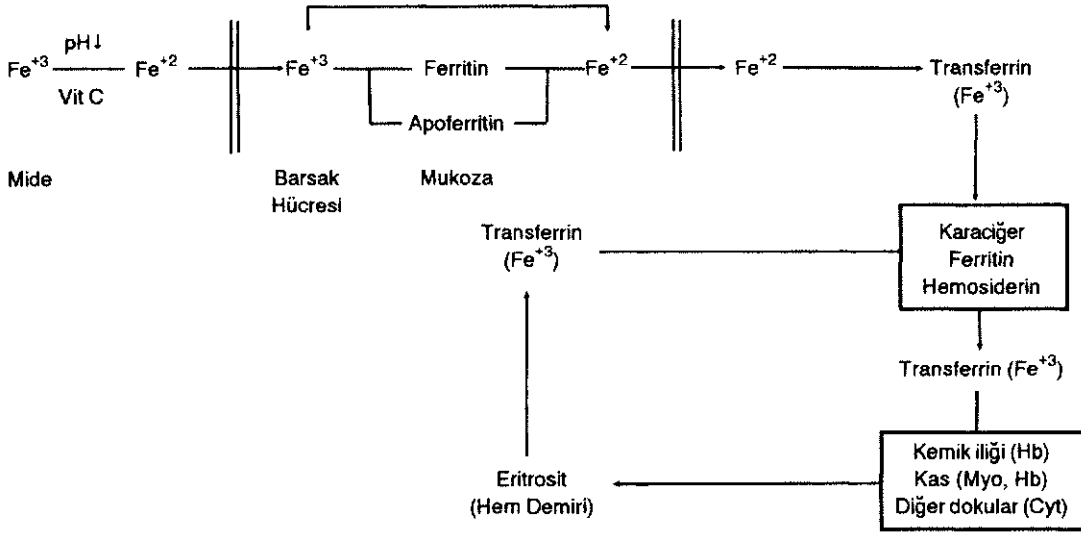
F) Son yıllarda yapılan bir çalışmada vitamin C'nin Hem biyosentezinde hız sınırlayıcı basamak (Rate Limiting Step) olan Delta amino levulinik asid sentetaz ve diğer enzimlerin regülasyonunda da etkili olduğu bildirilmiştir (11). Yapılan bir çalışmada yüksek doz vitamin C'nin uzun süre kullanımı sonucu kan şekerinde değişiklik olmaksızın glikolize hemoglobinin anlamlı şekilde gerilediği tesbit edilmiştir (12). Vitamin C'nin antioksidan etkili olarak hemoglobinin yapısını koruduğu ve özellikle nitritlerin neden olduğu methemoglobinin oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (13).

G) Askorbik asidin bakırın barsaktan emiliminde antagonist etkili olduğu bildirilmekte, ayrıca askorbik asidin bakırın hücre içi dağılımını da etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır (14).

H) Vitamin C ile adrenal bez arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda özellikle stres esnasında bu bezde vitamin C'nin konsantre olduğu gözlenmiştir (15). Koyunlarda yapılan bir çalışmada fetus ve yeni doğan kuzularda vitamin C en yüksek düzeyde plazmada bu-



Şekil 5. Homogentisik asid sentezinde askorbik asidin rolü (4).

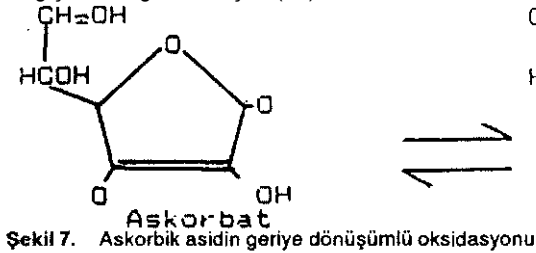


Şekil 6. Demir emilim mekanizması (9).

lunurken büyümeye paralel olarak vitamin C'nin adrenal bezde konsantrasyonunun arttığı diğer dokularda ise vitamin C'nin konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir (15,16). Adrenal bezde bazı kortikosteroidlerin sentezindeki hidroksilasyon reaksiyonlarında vitamin C geriye dönüşümlü olarak okside olup birçok biyosentez yolunun regülasyonunda rol almaktadır (Şekil 7).

I) Nötrofillere askorbik asid giriş ve akümülyasyonu glukoz tarafından geriye dönüşümlü olarak inhibe edilmektedir. İntrasellüler askorbik asid yalnız redükte formda bulunur (17). Düşük vitamin C'li diyetle beslenerek vitamin C eksikliği oluşturulan insanlarda plazmada total glutatyon miktarı ve redükte glutatyon okside glutatyon oranı azalmaktadır. Ayrıca eritrosit NAD ve NADP seviyelerinde ise artışlar görülmektedir (18). Askorbik asid bu işlevini (direk veya indirek) yoldan enzimin maksimum aktivitesi için gerekli olan prostetik metal iyonunun redükte forma dönüşmesini sağlayarak yapmaktadır.

J) Vitamin C'den kısıtlı diyetle beslenerek kan vitamin C düzeyi normalin altına düşürülen hayvanlarda karaciğerde kolesterol ve trigliserid düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir. Karaciğer yaş ağırlığının arttığı ve histopatolojik olarak distansiyon, hepatositlerde vakuolizasyon, fokal nekroz ve fibroplazi görülmüştür. Yüksek doz vitamin C uygulamaya başlandığında ise bunların tersi değişiklikler gözlenmiştir (19).



Şekil 7. Askorbik asidin geriye dönüşümlü oksidasyonu

K) Askorbik asid tizinden kamitin sentezi için gereklidir. Askorbik asid karnitin biyosentezinde epsilon-N-trimetil tizinhidroksilaz ve gama bütirobetain hidroksilaz enzimlerinde kofaktör olarak görev yapmaktadır. Vitamin C eksikliğinde karaciğer gama bütiro betain hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Skorbütün erken bulguları olan halsizlik, zayıflık muhtemelen karnitin yetmezliğinden kaynaklanabilir (20,21). Deneysel olarak skorbüt oluşturulan hayvanlarda askorbik aside gereksinim duyan çoğu enzimlerin aktivitelerinde optimal düzeyin altına düşmeler gözlenmiştir (2).

L) Vitamin C, antioksidan etkisiyle esansiyel yağ asidlerini ve vitamin A ve E'yi oksidasyona karşı koruyarak, özellikle epitel ve mukozanın sekresyon yapan hücrelerinin korunmasında rol oynamaktadır (10).

M) Son yıllarda peptid yapıli hormonların (oksitosin, vazopressin vd.) amidasyonu için gerekli olan enzimlerin maksimum aktivitede görev yapabilmelerinin askorbik aside bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Askorbik asid bu enzimlerin maksimum aktivitede işlev görmesi için gerekli prostetik metal iyonunu redükte forma çevirmektedir (2).

In-vivo ve in-vitro optimal düzeyde aktiviteleri için askorbik aside gereksinim duyan enzimler Tablo 1'de gösterilmiştir.

N) Vitamin C plazmada önemli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir ve membran lipidlerinde

Tablo 1. Askorbik aside gereksinim duyan enzimler (2)

Enzim	Fonksiyon
Prolin hidroksilaz (EC 1.14.11.2)	Prokollagen biyosentezinde prolinin trans-4-hidroksilasyonu
Prokollagen-prolin 2-oxo-glutarat 3-dioksijenaz (EC 1.14.11.7)	Prokollagen biyosentezinde prolinin trans-3-hidroksilasyonu
Gama bütirobetain 2-oxoglutarat dioksijenaz (EC 1.14.11.1)	Karnitin prekürsörünün hidroksilasyonu
Lizin hidroksilaz (EC 1.14.11.4)	Prokollagen biyosentezinde tizinin 5-hidroksilasyonu
Trimetillizin-2-oxoglutarat dioksijenaz (EC 1.14.11.8)	Karnitin prekürsörünün hidroksilasyonu
Dopamin B-monooksijenaz (EC 1.14.17.1)	Norepinefrin biyosentezinde dopaminin B-hidroksilasyonu
Peptidil glisin amitleyici monooksijenaz	Peptid yapılı hormonlarda glisin karboksiterminal ucunun amidasyonu
4-hidroksi fenil piruvat dioksijenaz (EC 1.13.11.27)	Tirozin metabolitlerinin hidroksilasyon ve dekarboksilasyonu

vitamin E'nin rejenera olarak aktif hale gelmesini sağlar (22). Vitamin C folatın tetra hidrofolata dönüşümünü veya tetra hidrofolattan poliglutamat türevlerinin oluşumunu hızlandırarak folik asid kullanımını artırmaktadır. Askorbik asidin tetra hidrofolat döngüsündeki rolü tam aydınlatılmamıştır (2).

Askorbik Asidin Klinikle Olan İlişkisi

Askorbik asidin fizyolojik rolü, biyokimyasal özellikleri ve bazı enzimlerle yakın ilişkisi bilinmesine rağmen in-vivo muhtemel fizyolojik rolü ile ilgili bağlantılar kurmak oldukça karmaşıktır. Bunların bir kısmının aydınlatılması ciddi araştırmaları gerektirmektedir.

1940'lı yıllardan bu yana askorbik asidin immün sistemi etkilediği ile ilgili birçok yayın çıkmış olmasına rağmen konu hala tartışmalıdır (2). 1977'de (2) gönüllü tıp öğrencileri üzerinde yapılan bir araştırmada günlük alınan 1 gram askorbik asidin serum IgM ve kompleman C3 düzeylerinde önemli artışlara neden olduğu gösterilmiştir. Oysa kontrol grublarında IgM düzeylerinde önemli düşüşler görülmüştür. Diğer araştırmacılar yaptıkları benzer çalışmalarında IgM ve kompleman C3 düzeylerinde bir artış görmediklerini bildirmişlerdir (2). Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada dokuları vitamin C ile doyurulan deney hayvanları ile dokularında düşük düzeyde vitamin C bulunan hayvanlarda kompleman C10 seviyelerinde belirgin farklılıklar gözlen-

miştir (23). Askorbik asidin lenfosit transformasyonunu ve polimorf nükleer lökositlerin motilitesini stimule ettiği ileri sürülmüştür (2). Hidrojen peroksidin (H₂O₂) lenfositlerin öldürücü etkisi üzerine olan tesirinin incelendiği bir araştırmada hidrojen peroksid ile muamele edilen lenfositlerin bulunduğu ortama artan oranlarda askorbik asid katınca lenfositlerin öldürücü etkisinin arttığı gözlenmiştir (24).

Askorbik asidin Chediak-Higashi sendromlu çocuklarda nötrofil fonksiyonlarını artırdığı bildirilmişse de daha sonraki bir çalışma bunu doğrulamamıştır (2).

Miadında ve miadından önce doğan bebeklerin beyin omurilik sıvısı (BOS) askorbik asid seviyelerinde birinci gün hariç farklılık gözlenmezken, nörolojik bulguları olan yenidoğanlarda BOS/Plasma askorbik asid oranı düşük bulunmuştur (25).

Dapson kullanılan dermatitis herpetiformisli hastalarda eritrositlerde oluşan oksidatif hasarlara karşı vitamin C ve E'nin koruyucu etkisi gözlenmiştir (26). Asetil salisilik asitin (Aspirin), vitamin C'nin lökosit içine girişini inhibe ettiği bildirilmiştir (9). Doğum kontrol hapları ve kortikosteroidlerin vitamin C'nin serum düzeyini azalttığı belirtilmiştir (2).

Organik fosforlu peptisidlerden malathionun neden olduğu zehirlenmelerde vitamin C kullanımı genomik hasarı önlediği bildirilmiştir (27). Uyuşturucu bağımlılarının kesilme nöbetleri esnasında vitamin C kullanımının nöbetleri geriletebileceği gözlenmiştir (28).

Askorbik asidin şiddetli üst solunum yolu hastalıklarının tedavisindeki rolü üzerinde tartışmalar yapılmaktadır (2). Yapılan değişik çalışmalarda soğuk algınlığında alınan vitamin C miktarının insidansı azalttığına dair deliller olmamasına rağmen hastalık süresini ve semptomları hafiflettiği ileri sürülmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında fagositik lökositler aktive edilerek okside bileşikler üretilip salınmaktadır. Vitamin C bunların oksidan ve inflamatuvar etkilerini azaltmaktadır denilmektedir (29). Bazı araştırmacılar ise askorbik asidin soğuk algınlıklarında etkisinin olmadığını savunmaktadırlar (2). Bu araştırmalarda dikkati çeken nokta kullanılan askorbik asid dozları ve tedavi sürelerinin yapılan çalışmalarda farklı farklı alınmasıdır. Başka bir araştırmacı ise insanlarda plazma askorbik asid düzeyinin yaza göre kışın daha fazla olduğunu belirtmiştir (30).

Askorbik asidin kolesterol metabolizması ile olan ilişkisi incelenmiş olmakla birlikte (2), vitamin C'nin normal ve hiperkolesterolemili insanlarda kan kolesterolüne bir etkisi gözlenmediği gibi hiperkolesterolemili şahıslarda kan askorbik asid düzeylerinin normal şahıslardan bir farklılığının olmadığı da görülmüştür. Değişik gruplarca yapılan çalışmalarda vitamin C kullanımının diğer kan lipid parametrelerini etkilemeden yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) miktarını artırdığı bulunmuştur (31). Vitamin C ve diğer antioksidanların koroner arter hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise sonuçlar farklı çıkmıştır (32-33). Travmatik atheros-

klorotik lezyon oluşumunda rol alan Aril sülfataz-B'nin aktivasyonunu vitamin C'nin engelleyebileceği vurgulanmaktadır (34).

4-nitroquinoline-1-oksit (4NQO) ile deneysel mukozal karsinogenezis oluşturularak vitamin C kullanımının bu neoplastik değişimleri geriletmediği gözlenirken (35), yapılan başka bir çalışmada ise inoperabl kabul edilen 1826 malignentli hastanın 294'üne askorbik asit verilmiş geriye kalanlar kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve askorbik asit kullananlarda survey 343 gün, kontrol grubunda ise 180 gün olarak bulunmuştur (36). Kolorektal prekanseröz mukoza proliferasyon anormalliklerinde vitamin C, A ve E kullanıldığında hücre kinetiğinde etkili bir gerileme gözlenmiştir (37). Kanseri hastaların antioksidan ve peroksidasyon kapasitelerini yansıtmada parametre olarak kullanılan lipid peroksidaz, vitamin E ve vitamin C (LPO/Vit E+Vit C) oranı kanserli hasta grubunda çok yüksek bulunurken, yüksek doz antioksidan kullanımı peroksidaz düzeyini belirgin şekilde düşürmüştür (38). Meme karsinomlarında yapılan bir çalışmada vitamin C ile birlikte bakır sülfat alınımının tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (39). Başka bir çalışmada ise histolojik olarak Dissémine Retikulum Celi Sarkom teşhisi konulan bir hastaya yüksek doz askorbik asit uygulaması ile iki kez spontan remisyonu girdiği gözlenmiştir (40).

Askorbik asidin in vitro nöroblastom ve malign melanom hücrelerinin normale dönmesine yardımcı olabileceği ve ayrıca bazı sitotoksik etkili ilaçların etkisini artırabileceği bildirilmektedir. Doğum kontrol hapı verilerek böbrek tümörü oluşturulan dişi farelerde vitamin C'nin olumlu etkileri gözlenmiştir (41). Ayrıca askorbik asidin in vitro karsinojen nitrozaminlerin oluşumunu bloke edebileceği ileri sürülmüştür (2). Askorbik asidin değişik kanserli hastalarda tedaviye katkıda bulunabileceği ileri sürülmüşse de son yıllarda yapılan çalışmalar da özellikle hiç bir kemoterapötik ajana cevap vermeyen kolon kanserlerinde vitamin C'nin etkisiz olduğu belirtilmiştir (2). Bu araştırma sonuçlarına göre vitamin C'nin klinik izahını olumlu saymak için henüz vakit erken diyebiliriz. Ancak kanser tedavisinde askorbik asidin yararlı rolünün olabileceği görüşü tamamen yabana atılmamalıdır denilebilir.

Katarakt oluşumunda serbest radikallerin "tetik çekiçi" bir rol üstlendikleri bildirilmektedir. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın önlenmesinde vitamin C'nin koruyucu rolünün olduğu üzerinde durulmaktadır (42-44). Askorbik asit aköz sıvı içine aktif transport ile taşınıp, göz içinde değişik kompartmanlarda yüksek düzeylerde bulunmaktadır ancak bu bölgelerdeki rolü yeterince aydınlatılmamıştır (43,45).

İskemik beyin hastalıklarında kalıcı beyin hasarlarından önce serbest radikaller oluşurken, vitamin C dozu düzeyinin de azaldığı tesbit edilmiştir (46).

Vitamin C protein metabolizmasının da sağlıklı yürütmesi için gereklidir. Eksikliğinde albümin konsant-

rasyonu azalmakta ve idrarda yüksek oranda nitrojen kaybına yol açmaktadır (10). Ayrıca başka bir çalışmada oral vitamin C alımının glikolize albümini kompetitif mekanizma ile inhibe ettiği bildirilmiştir (12).

Askorbik asidin mikrozomal ilaç metabolize eden sistem ile oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi üzerinde ve ülser iyileşmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (2). Ayrıca kronik HIV enfeksiyonlarında -ıpresyon için kemoterapötik ajanlarla birlikte askorbik asit kullanılması gerektiği bildirilmişse de (47) konunun daha ileri araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Vitamin C ile ilgili yapılan gözlem ve çalışmalar arasında en önemlisi diyetle vitamin C yetmezliğinin skorbütü yol açtığıdır. Skorbütü dışında askorbik asit yetmezliğinin neden olabileceği söylenen bozuklukları kapiller fragilité, immün yetmezlik, yara iyileşmesinde gecikme, osteoporoz, hemoraji ve anemi diye sıralayabiliriz.

Skorbütü major klinik bulguları "Dört H" semptomları diye basit olarak ifade edilmektedir. Bunlar sırası ile hemorajik bulgular, saç folliküllerinde hiperkeratozis, hiperkondriazis ve hematolojik anormallikler (demir emiliminin bozulması ve hatalı folat metabolizması sonucu) diye tanımlanmaktadır.

Askorbik asidin birçok biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerini tanımakla birlikte bunların skorbütü olan ilişkisinin çok azı anlaşılmıştır. 1980'li yıllardan sonra yapılan bir çalışmada askorbik asit yetmezliğinin hayvanlarda kollagen sentezinde spesifik düşmelere neden olduğu gösterilmiştir (2,5). Özellikle kapiller fragilitenin nedeni kollagen biyosentezi için gerekli olan prolinin hidroksilasyon basamağındaki bozukluğa atfedilmektedir (2).

Diş dokusunda gingiva kanamaları, askorbik asit replasyonu yapılmaz düzeltilmektedir (48). Diş dokusunun mineralizasyon reaksiyonlarında kofaktör olan pirofosfatı inhibitör etkilerden korumak için askorbik asit gereklidir (49).

Vitamin C ve Stress

Stres esnasında ve travmalarda serum vitamin C düzeyinin hızla düşüşe geçtiği tesbit edilmiştir. Streste kandaki vitamin C'nin büyük miktarının adrenal beze mobilize olduğu bildirilirken, fiziksel travmalarda vitamin C'nin mobilizasyon yönünün yara bölgesine yöneldiği görülmüştür (9). Yoğun bakım gerektiren yanıklı hastalarda birçok biyokimyasal parametrelerle birlikte askorbik asit kan düzeyi normalin altında seyrederken, trigliserid düzeyi sıklıkla normalin üzerine yükselmiştir (50). Yüksek doz vitamin C uygulaması vücudun %70'ni kaplayan üçüncü derece yanıklı hastalarda günlük total mayi ihtiyacını 4ml/kg/% yanıktan, 1ml/kg/% yanığa düşürmüştür (51).

Stres veya travma esnasında vücudun vitamin C'ye gereksinimi gerçekten artmakta mıdır? Yoksa or-

ganizmada mevcut olan vitamin C'nin mobilize olması ihtiyacın giderilmesi için yeterli olmaktadır. Serumda vitamin C düzeyinin azalması vitamin C'ye gereksinim duyan diğer dokulardaki metabolik yollarda bir bozulmaya neden olmaktadır. Bu ve buna benzer soruların kesin cevapları henüz alınmış değildir. Ancak serumda düzeyi azalan vitamin C'nin dışarıdan takviyesi gerektiği önerilmekle birlikte gerekli olan doz miktarı tartışmalı bir konudur (2).

Yüksek Doz Askorbik Asidin Zararlı Etkileri Var mı?

Yüksek doz vitamin C'nin uzun süre alınımının üriner sistemde taş oluşumunu hızlandırdığına dair görüşlere rastlanılmaktadır (2). Yüksek doz askorbik asidin metabolik üriner oksalat atılımına (Şekil 7) neden olacağı görüşü kesinlik kazanmamıştır. Günde ortalama 10 gram askorbik asidi beş gün alan deney grubunda idrarla atılan oksalat miktarında bir artış görülmezken, bununla birlikte başka bir çalışmada günde 4 gram askorbik asid tüketenlerde üriner oksalat atılımının artabileceği bildirilmiştir (2).

Uzun süre yüksek doz askorbik asid alımının demir absorpsiyonu üzerinde nasıl bir etkisinin olduğu bilinmemektedir. Ancak folat ve askorbik asid yetmezliği görülen alkoliklerde, idiyatik hemokromatozis, talasemi ve sideroblastik anemili hastalarda demir metabolizmasında anormallikler görülebilir. Bu hastalara yüksek dozlarda demir ve değişik dozlar da askorbik asidin etkisinin zararlı olabileceği ileri sürülmüştür (2). Ayrıca gıdalarda bulunan askorbik asidin B₁₂ vitaminini tahrip edebileceği bildirilmiştir (2). Megadozlarda vitamin C alan hamile kadınların çocuklarında da yüksek dozlarda vitamin C'ye gereksinim olabileceği ileri sürülmüştür (9). Vitamin C'nin zararlı etkileri ile ilgili önerilen görüşlerin çoğu sadece spekülasyondan ibarettir. Vitamin C'nin hangi durumlarda ne ölçüde alınması ge-

rektiği konusunda uluslararası bir standart belirtilmemekle birlikte uzun süre yüksek doz vitamin C alınımının etkileri tam bilinmemektedir.

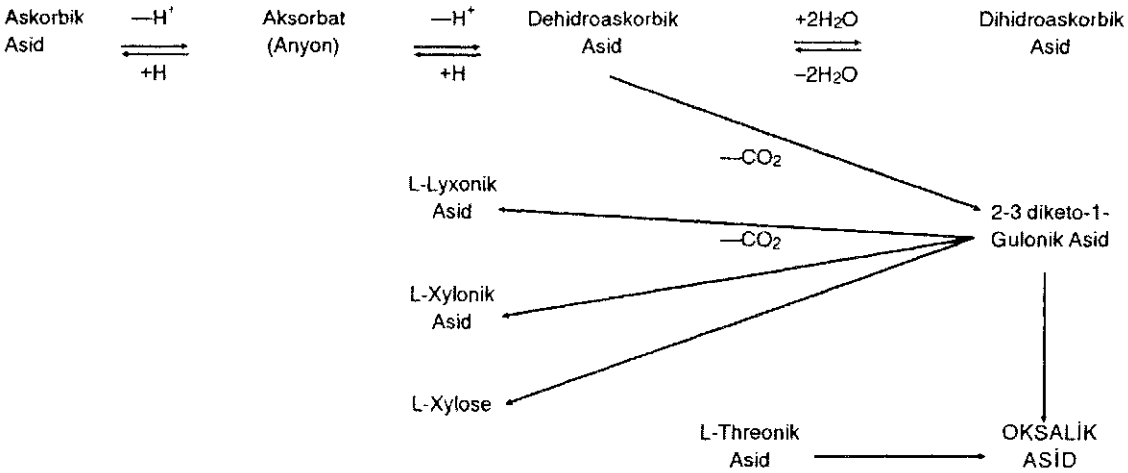
Vitamin C ve Klinik Laboratuvar Testleri

Özellikle yüksek dozlarda kullanılan, askorbik asid bir kısım laboratuvar testlerini interfere edebilir. Günlük 1 gramın üzerinde vitamin C alımı gaitada gizli kan testinin yanlış negatif sonuç vermesine neden olurken, idrarda askorbik asidin pozitif olması hemoglobin aranmasını interfere edeceği belirtilmektedir (2,52). İçinde 2mM'ün üstünde askorbik asid bulunan idrar örneklerinde bakır redüksiyonuna dayanan glukoz testinin yanlış pozitif yorumuna ve glukoz oksidaz yöntemiyle de yanlış negatif yorumlanmasına yol açabilir. Bununla birlikte günde altı gramın üstünde askorbik asid kullananlarda idrarda bakır redüksiyon testinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir (2). Günde 3 gram askorbik asidin oto analizör ile yapılan ALAT, LDH ve ürik asid ölçümlerini az düzeyde etkileyebileceği söylenmektedir (2). Plazma katekolaminlerinin düzeylerinin ölçülmesinde antioksidan olarak vitamin C'nin kullanılabileceği belirtilmiştir (53). Kritik pozisyonda bulunan hastaların bazı kan parametrelerini takip ederken askorbik asidin interfere edici özelliğini göz önünde tutmak gerekmektedir.

Vitamin C, İnsan ve Hayvanlardaki Sentez ve Yarılanma Zamanı

Askorbik asidin sentez hızı birçok türde çalışılmıştır. Bunların sonuçları aşağıda tabloda (Tablo 2) özetlenmiştir.

Bu çalışma sonuçlarına göre insanlar, en düşük düzeyde askorbik asid havuzuna sahiptirler. Ancak askorbik asidin, en uzun yarılanma ömrüne de insanlarda rastlanmıştır (2). Bu verileri tartışırken hayvanların in-



Şekil 8. Askorbik asidin katabolizması (2)

Tablo 2. Memelilerde askorbik asid sentez hızı (2)

Tür	Sentez Hızı (mg/kg/gün)
Keçi	32.6-190.0
inek	15.7-18.3
Koyun	24.8
Rat	39.1-198.6
Fare	33.6-275.0
Kedi	4.8-40
Köpek	5.0-40.0
insan (RDA)	0.9

sanlara göre daha fazla askorbik asid aldıklarını göz önünde tutmakta yarar vardır.

Sigara ve Vitamin C

Çağımızda önemli bir sağlık problemi olan sigara ile vitamin C arasındaki ilişki özellikle 1970'li yıllardan sonra birçok araştırmacının konusunu oluşturmuştur (54). Sigara dumanı organizmaya toksik etkili ajanlar içermekte olup birçok biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Antioksidan etkili olan vitamin C gerek metabolik, gerek klinik öneminde dolayı milyonlarca insan tarafından suplamenter olarak kullanılmaktadır. Sağlık açısından vitamin C'nin suplemantasyon rolünün hala tartışıldığı dünyamızda bu vitamin düzeyinin sigara içenlerde kan, doku ve diğer biyolojik sıvılarda düşük düzeyde olduğu birçok araştırmacı tarafından saptanmıştır. Ayrıca uzun süredir sigara içenlerde başta akciğer olmak üzere larinks ve diğer birçok dokuda kanser ve enfeksiyon hastalıkları oluşumuna zemin hazırlamaktadır (2,54). İçen çekilen her sigara dumanı oksia edici ajanları serbestleştirir. Kontrollü yapılan bir çalışmada bronkoalveoler sıvı ve alveoler makrofajlar da askorbik asid miktarının artmış olması oluşan serbest radikallere karşı savunma mekanizmalarını muhtemelen kuvvetlendirmektedir (54,55). Vitamin C eksikliğinde ekzersize bağlı bronkokonstriksiyonun arttığı gözlenirken (56), silikozisli hastalarda vitamin C alımının akciğer fibrozisini azalttığı tesbit edilmiştir (57).

Bu araştırmalara göre kronik sigara dumanı inhalasyonu vitamin C düzeyini, metabolik döngüsünü hızlandırarak ve ince barsaktan absorpsiyonunu bozarak düşürmektedir. Araştırmalar sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre vitamin C gereksiniminin iki kat yüksek olduğunu ortaya koymuştur (54,58). Sigara içen gebe kadınlarda venöz ve amniotik mayi askorbik asid düzeyleri içmeyenlere göre %50 düşüktür (58). Erken membran rübtürü (EMR) ile düşük vitamin C düzeyi arasında ilişki kurulamazken, vitamin C düzeyi düşük EMR'li hastalarda enfeksiyon riski fazladır (59,60). Sigara içen annelerin süt, plasenta ve kord kanında vitamin C düzeyi düşük bulunduğu gibi, bu annelerin bebeklerinde de vitamin C düzeyi düşük bulunmuştur (54,58).

T Klin Tıp Bilimleri 1993, 13

Sigara içenlerde yapılan bir çalışmada orta derecede alkol alımının plazma vitamin C düzeyi üzerinde etkisi olmadığı gösterilirken akut ve kronik alkol toksitesinde vitamin C kan dolaşımındaki asetaldehid ürünlerinin dokularda yaptığı hasarın önlenmesinde yardımcı olmaktadır (61,62).

Tüm bu çalışmalara dayanarak Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Araştırma Konseyi, sigara içmeyen şahıslarda günlük vitamin C miktarını 60mg tavsiye ederken (Recommended Daily Dietary Allowance), sigara içenlerde ise günlük 100mg tesbit etmiştir (2.54).

Günlük Ne Kadar Askorbik Aside İhtiyacımız Var?

Diyette bulunması gereken vitamin C miktarı 60 mg/gün tesbit edilmişken bu İngiltere'de biraz daha düşük tutulmuştur (2). İnsan organizmasında bulunan askorbik asid havuzunun miktarı 300mg'dan aşağı düşerse klinik skorbüt tablosu şekillenmeye başlamakta. Bununla birlikte günlük 10mg askorbik asid alımı bu havuzu 300mg üzerinde tutmaktadır (2). Radyoaktif işaretli askorbik asid kullanılarak yapılan araştırmalarla askorbik asidin metabolizması, döngüsünü ve havuzu incelenmiştir. Günlük 77,5mg askorbik asid alımı ile askorbik asid havuzunun yaklaşık 1500 mg'a ulaştığı görülmüştür (2,54). Bu düzeyin skorbütik diyet uygulanan gönüllülerde hastalığa karşı ortalama birbuçuk ay koruduğu gözlemlenmiştir. Askorbik asid katabolizması ise yine aynı gönüllülerde skorbüt oluşumundan önce radyoaktif işaretli askorbik asid yedirilerek, idrarda metabolitler izlenmiştir. Bu deneyler sonucunda havuzdaki mevcut miktarın %2,2 (34mg) ile %4,1'nin (61,5mg) katabolize edildiği tesbit edilmiştir. Skorbütli şahıslarda H ve C¹⁴ ile işaretli askorbik asid verildiğinde idrarla atılımın başlaması için vücut havuzunun 1500mg civarında olması gerekmektedir. Bunun için de günlük alınması gereken askorbik asid miktarının 60mg olması gerektiği hesaplanmıştır. Ancak skorbütün önlenmesi için tavsiye edilen vitamin C miktarı insanların sağlıklı kalması için gerekli miktar ile eşdeğer midir? Bu soru hala tartışmaya açıktır (2). Vitamin A ve Beta karoten ile birlikte vitamin C'nin de önemli bir biyolojik antioksidan olduğundan dolayı ABD Ulusal Araştırma Konseyi, Gıda ve Beslenme bölümünce kanser riskini azaltıcı faktörler arasında vitamin C'nin de diyetlere eklenmesi önerilmiştir. Vitamin E ve Selenyum gibi diğer antioksidantlar için bu öneri henüz yapılmamıştır (9).

Askorbik Asidin Fonksiyonları ile İlgili Model Sistemler

Askorbik asid ile ilgili yazılan makalelerde askorbik asidin doku ve biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ile enzim aktivasyonları arasında bir koordinasyon kurulmaya gayret edilmiştir. Bu konuda üzerinde çalışılan biyolojik sistem modellerin birincisi adrenal kortekstir,

ikincisi ise adrenal medulladır. Organizmada vitamin C birinci derecede adrenal kodekste, ikinci derecede ise adrenal medullada konsantre edilmektedir (2). Adrenal medulladan elde edilen kromaffin hücre kültürü üç günde askorbik asidinin %90'nını kayıp etmektedir. Ancak kayıp olan askorbik asid ortamdaki faktörlerinde etkisi ile yerine konuşabilmektedir (2). Yani intrasellüler vitamin C konsantrasyonu doku kültüründe regüle edilebilmektedir. Yüksek doz vitamin C içerdiği için anoksiye dirençli olan kaplumbağa beyinleri ile yapılan çalışmalarda oksijen ve glikozlu ortamda 20-24 saat son-

ra doku askorbik asidinin %65'i düşerken oksijen ve glukoz bulunmayan ortamda aynı sürede doku askorbik asidi %80 oranında düştüğü tesbit edilmiştir (63). Kromaffin granüllerinde bulunan dopamin monooksijenaz askorbik aside gereksinim duymaktadır. Ayrıca intrasellüler kromaffin hücrelerinde kalsiyuma bağlı bir mekanizma aracılığı ile askorbik asid salgılanmaktadır (2).

Model sistem çalışmaları sonucunda askorbik asidin katekolamin sentezinde kofaktör olarak görev yapması ve sekresyon için substrat olarak kullanılabilirliği kesin olarak ortaya çıkartılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Scott Thomas, Brewer Marry. Concise encyclopedia of biochemistry. New York: de Gruyter, 1983: 505-6.
2. Levine Mark. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. N Eng J Med 1986; 3:892-902.
3. Nishikimi M, Yogi K. Molecular basis for the deficiency in humans of gulonolactone oxidase, a key enzyme for ascorbic acid biosynthesis. Am J Clin Nutr 1991 Dec; 54(Suppl6):1203s-08s.
4. Mathews CK, van Holde KE. Biochemistry. California: Benjamin/Cummings, 1990.
5. Hougum KP, Brenner DA, Chojkier M. Ascorbic acid stimulation of collagen biosynthesis independent of hydroxylation. Am J Clin Nutr 1991 Dec; 54 (Suppl 6):1141s-43s.
6. Boskey AL, Stiner D, Doty SB, Binderman I. Requirement of vitamin C for cartilage calcification in a differentiating chick limb-bud mesenchymal cell culture. Bone 1991; 12(4):277-82.
7. Hindriks GA, Sixma JJ, de Groot PG. Ascorbic acid increases the thrombogenicity of cellular matrices. Thromb Haemost 1991; 66(4):505-9.
8. Levine M, Hartzell W. Ascorbic acid: The concept of optimum requirements. Ann NY Acad Sci 1987; 498:424-44.
9. Devlin TM. Textbook of biochemistry with correlations. Third Ed New York: Wiley, 1992.
10. Newsholme EA, Leech AR. Biochemistry for the medical sciences. Great Britain, Chichester: Wiles, 1983: 859-60.
11. Somashekharaiyah BV, Prasad AR. Regulation of cadmium induced porphyria by ascorbic acid in chick embryos. Indian J Med Res 1991; 94:387-90.
12. Davie SV, Gould BJ, Yudkin JS. Effect of vitamin C on glycosylation of proteins. Diabetes 1992; 41 (2):167-73.
13. Burbello AT, Baskovich GA, Dobrokhotowa EG, Slesarew VI. Protective effect of antioxidants in methemoglobinemia caused by sodium nitrite in experimental studies. Gig Tr ProofZabol1991;(8):13-5.
14. Harris ED, Percival SS. A role for ascorbic acid in copper transport. Am J Clin Nutr 1991; 54 (Suppl 6):1193s-97s.
15. Kolb E, Wahren M, Leo M, Volker L. The concentration of ascorbic acid in different tissues of calp fetuses in 3 different development stages. Dtw Dtsch Tierarzt Wochenschr 1991; 98(10):390-3.
16. Kolb E, Wahren M, Leo M, Siebert P, Erices J, Gollnitz L, et al. Ascorbic acid concentration in plasma, in amniotic and allantoic fluids, in the placenta and in 13 tissues of sheep fetuses and newborn lambs. Dtw Dtsch Tierarzt Wochenschr 1991; 98(11):424-7.
17. Washko P, Rotrosen D, Levine M. Ascorbic acid in human neutrophils. Am J Nutr 1991 Dec; 54 (Suppl 6):1221s-27s.
18. Henning SM, Zhang JZ, Mc Kee RW, Swendseld ME, Jacob RA. Glutathione blood levels and other oxidant defense indices in men fed diets low in vitamin C. J Nutr 1991; 121 (12):1969-75.
19. Sarma P, Pramad J, Sharma PK, Sapra M, Manorma Kothari LK. Effect of deficiency and excess on the liver. A histopathological and biochemical study in guinea pigs fed normal or high cholesterol diet. Indian J Pathol Microbiol 1990; 33(4):307-403.
20. Ha TY, Otsuka M, Arakowa M. The regulatory effect of ascorbate on the carnitine synthesis in primary cultured guinea pig hepatocytes. J Nutr Sci Vitaminol 1991; 37(4):371-8.
21. Rebouche C.J. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. Am J Clin Nutr 1991; 54 (Suppl 6): 1149s-52s.
22. Block G. Epidemiologic evidence regarding vitamin C and cancer. Am J Clin Nutr 1991; 54 (Suppl 6):1310s-14s.
23. Haskell BE, John CS. Complement component C1q activity and ascorbic acid nutriture in guinea pigs. Am J Clin Nutr 1991; 54 (Suppl 6): 1228s-30s
24. Nowak D, Piasecka G, Pietras T, Antczak A. Effect of ascorbic acid on killing of lymphocytes and macrophages by hydrogen peroxide. Biomed Biochim Acta 1991; 50(9): 1079-86.
25. Arad I, Regev M, Peleg O, Salpete L. Cerebrospinal fluid ascorbic acid levels during the neonatal period. Int J Vitam Nutr Res 1991; 61 (3):210-4.
26. Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. Arch Dermatol 1992; 128(2):210-3.

27. Hoda Q, Sinha SP. Minimization of cytogenetic toxicity of malathion by vitamin C. *J Nutr Sei Vitaminol* 1991; 37(4):329-33.
28. Johnston PA, Chahl LA. Chronic treatment with ascorbic acid inhibits the morphine withdrawal response in guinea pigs. *Neurosci Lett* 1992; 135(1):23-7.
29. Hemila H. Vitamin C and the common cold. *Br J Nutr* 1992; 67(1):3-16.
30. Kolb E, Dittrich H, Dobeleit G, Schmalfluss R, Siebert P, Stauber E, Wahren M. Content of beta-carotene, vitamin E and ascorbic acid in blood plasma of female calves, cattle, bulls, castrates and ox throughout the course of the year. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1991; 104(11):387-91.
31. Mostafa Sei D, Garner DD, Garret L, Whaley RF, el-Sekate M, Kiker M. Beneficial effects of vitamin C on risk factors of cardiovascular disease. *J Egypt Public Health Assoc* 1989; 64(1-2):123-33.
32. Magevang B. Can arteriosclerosis be prevented by antioxidants? *Nord Med* 1992; 107(2):53-6.
33. Riemersma RA, Oliver M, Elton RA, Alftan G, Vartiainen E, Salo M, et al. Plasma antioxidants and coronary heart disease: vitamin C and E and selenium. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44(2):143-50.
34. Sevidge LA, Verlangieri J. Inhibition of arylsulfatase B by ascorbic acid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1991; 73(2):253-6.
35. Kandarkar SV, Reade PC. The effect of topical vitamin C on palatal oral mucosal carcinogenesis using 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Bilo Buccale* 1991; 19(3):199-204.
36. Cameron E. Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer. *Med Hypotheses* 1991; 36(3):190-4.
37. Paganelli GM, Biasco G, Brandi G, Santucci R, Gizzi G, Villani V, et al. Effect of vitamin A, C and E supplementation on rectal cell. *J Natl Cancer Inst* 1991; 84(1):47-51.
38. Yang KC, Lit X, Tsui ZC. The relationship between nutritional antioxidants and serum lipid peroxides in cancer patients. *In-Vivo* 1989; 31(3):211-4.
39. Tsao CS, Dunham WB, Leung PY. In-vivo antineoplastic activity of ascorbic acid for human mammary tumor. *In-Vivo* 1988; 2(2):47-50.
40. Compbeel A, Jack T, Cameron E. Reticulum cell sarcoma: two complete spontaneous regressions, in response to high dose ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress. *Oncology* 1991; 48(6):495-7.
41. Liehr JG. Vitamin C reduces the incidence and severity of renal tumors induced by estradiol or diethylstilbestrol. *Am J Clin Nutr* 1991; 54 (Suppl 6):1256s-60s.
42. Arquette D, Caren LD. Effect of sodium ascorbate on the chemiluminescent response of murine peritoneal exudate cells. *Life Sei* 1992; 50(11):753-9.
43. Rose RC, Bode AM. Ocular ascorbate transport and metabolism. *Comp Biochem Physiol [A]* 1991; 100(2):273-85.
44. Fujivara H, Tanaka N, Suzuki T. The effects of anti-cataract drugs on free radicals formation in lenses. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991; 95(11):1071-76.
45. Garland DL. Ascorbic acid and the eye. *Am J Clin Nutr* 1991; 54 (Suppl 5): 1198s-1202s.
46. Tagagi K, Kamenitsu H, Kohno M, Mitsuda K, Tomukai N, Oka H, et al. Temporal profile of the superoxide dismutase and the ascorbic acid in focal cerebral ischemia. *To shinkei* 1991; 43(11):1075-80.
47. Harakeh S, Jariwalla RJ. Comparative study of the anti-HIV activities of ascorbate and thiol-containing reducing agents in chronically HIV-infected cells. *Am J Clin Nutr* 1991; 54 (Suppl 6):1231s-35s.
48. Leggott PJ, Robertson PB, Jacob RA, Zambon JJ, Walsh M, Armitage GC. Effect of ascorbic acid depletion and supplementation on periodontal health and sublingual microflora in humans. *J Dent Res* 1991; 70(12):1531-36.
49. Woltgens JH, Lyaruu DM, Bervoets TJ. Possible functions of alkaline phosphatase in dental mineralization cadmium effects. *J Biol Buccale* 1991; 19(2):125-8.
50. Rettmer RL, Williams JC, Labbe RF, Heimbach DM. Laboratory monitoring of nutritional status in burn patients. *Clin Chem* 1992; 38(3):334-7.
51. Matsuda T, Tanaka H, Williams S, Hanumadass M, Abcarian H, Reyes H. Reduced fluid volume requirement for resuscitation of third degree burns with high dose vitamin C. *J Burn Care Rehabil* 1991; 12(6):525-32.
52. Bridgen ML, Edgell D, McPherson M, Leabeater A, Hoag G. High incidence of significant urinary ascorbic acid concentrations in a west coast population-implications for routine urinalysis. *Clin Chem* 1992; 36(3):26-31.
53. Hugh D, Grennan A, Abugila MA, Weinkoue C. Ascorbic acid as an antioxidant in measurements of catecholamines in plasma. *Clin Chem* 1987; 33(4):569-71.
54. Murata A. Smoking and vitamin C. *World Rev Nutr Diet* 1991; 64:31-57.
55. Bui MH, Sauty A, Colet F, Leuenberger P. Dietary vitamin C intake and concentrations in the body fluids and cells of male smokers and non smokers. *J Nutr* 1992; 122(2):312-6.
56. Micric M, Haxhiu MA. Effect of vitamin C on exercise-induced bronchoconstriction. *Plucne Bolesti* 1991; 43(1-2):94-7.
57. Mironova GE. The effect of various doses of ascorbic acid on the development of pneumofibrosis, caused by silicon dioxide. *Vopr Med Khim* 1991; 37(5):84-6.

58. Norkus EP, Hsu H, Cehelsky MR. Effect of cigarette smoking on the vitamin C status of pregnant women and their offspring. *Ann NY Acad Sei* 1987; 498:500-1.
59. Barret B, Gunter E, Jenkins J, Wang M. Ascorbic acid concentration in amniotic fluid in late pregnancy. *Biol Neonate* 1991; 60(5):333-5.
60. Casanueva E, Magana L, Pfeffer F, Baez A. Incidence of premature rupture of membranes in pregnant women with low leukocyte levels of vitamin C. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45(8):401-5.

61. Wickramasinghe SN, Hasan R. In-vitro effects of vitamin C, thiotic acid and dihydrolipoic acid on the cytotoxicity of postethanol serum. *Biochem Pharmacol* 1992; 43(3):407-11.
62. Murata A, İkuka S, Kyouka F, Teruya K, Yoshifumu H. Lower levels of vitamin C in plasma and urine of Japanese male smokers. *Int J Vit Nutr Res* 1989; 59:184-9.
63. Rice ME, Cammack J. Anoxia-resistant turtle brain maintains ascorbic acid content in vitro. *Neurosci Lett* 1991; 132(2): 141-5.