เบต้าคาโรทีนมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งจริงหรือ?

สุพัตรา แสงรุจิ M.D., M.Sc., R.B.(London)*

บทนำ

เบต้าคาโรทีนเป็นหนึ่งในกลุ่มของ carotenoids ซึ่งมีสี พบได้ใน photosynthesizing organisms ทุกชนิด ทั้งพืชและแบคทีเรีย แม้ว่ากลุ่ม carotenoids จะมีอยู่มากกว่า 500 ชนิดก็ตาม แต่เบต้าคาโรทีนเป็นชนิดที่โดดเด่นที่สุดในกลุ่ม แต่ละโมเลกุลจะเปลี่ยนไปเป็น retinol (vitamin A) ได้ 2 โมเลกุล Carotenoids ตัวอื่น ๆ ก็เป็น precursors ของวิตามิน A ได้ ในสัตว์มันจะเปลี่ยนเป็นวิตามิน A ได้เพียงโมเลกุลเดียว เบต้าคาโรทีนจึงคงความเป็น provitamin A ที่ดีที่สุดในปัจจุบัน[1]

ในคนเบต้าคาโรทีนจะเปลี่ยนไปเป็นวิตามิน A ที่ลำไส้เล็ก แต่อาจจะยังเปลี่ยนไม่เสร็จสมบูรณ์ เบต้าคาโรทีนจะถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ได้ดีขึ้นหากในขณะนั้นๆ มี bile salts, lipids, proteins, antioxidants และ zinc แล้วจะถูกเก็บไว้ในเนื้อเยื่อทุกชนิดและทุกอวัยวะ รวมทั้งในไขมัน ผิวหนัง เกล็ดเลือด เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว[2] น้ำนม[3] และในตับ[4,5]

เบต้าคาโรทีนมีอยู่ 2 forms คือ all - trans และ 9 - cis เมื่อทำการวิจัยโดยให้อาสาสมัครรับประทานเบต้าคาโรทีนชนิด all - trans เข้าไปแล้วเจาะเลือดตรวจดูความเข้มข้นในเลือดทุกชั่วโมง พบว่าระดับความเข้มข้นของเบต้าคาโรทีนชนิด all - trans จะเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งสูงสุดที่ 24 ชั่วโมง แต่เมื่อให้อาสาสมัครอีกกลุ่มหนึ่งรับประทานเบต้าคาโรทีนชนิด 9 - cis เข้าไปจำนวนเท่ากัน แล้วเจาะเลือดดูระดับความเข้มข้นในเลือดเช่นเดียวกัน พบว่าระดับความเข้มข้นในเลือดจะค่อย ๆ สูงขึ้น แต่หลังจากชั่วโมงที่ 5 แล้ว ความเข้มข้นในเลือดจะไม่สูงขึ้นอีก แสดงว่ามีส่วนหนึ่งของเบต้าคาโรทีนชนิด 9 - cis หายไปจากหลอดเลือด เข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อได้เร็วกว่าเบต้าคาโรทีนชนิดall-trans[6] เมื่อให้รับประทานเบต้าคาโรทีนทั้งชนิด all - trans และ 9 - cis เข้าไปพร้อมกันพบว่าเบต้าคาโรทีนชนิด 9 - cis จะชักนำให้เบต้าคาโรทีนชนิด all - trans เข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อและในตับได้มากขึ้น[4,5]

แครอทเป็นแหล่งสำคัญที่มีเบต้าคาโรทีนสูงกว่าพืชผักชนิดอื่น ๆ และมีเบต้าคาโรทีนชนิด 9 - cis มากกว่าด้วย ในผักสดชนิดอื่นส่วนใหญ่เป็นเบต้าคาโรทีนชนิด all - trans มีเบต้าคาโรทีนชนิด 9 - cis น้อยมาก เมื่อรับประทานเข้าไป เบต้าคาโรทีนจึงอยู่ในเลือดมาก แต่อยู่ในเนื้อเยื่อน้อย ในปัจจุบันพบว่าสาหร่ายเซลล์เดียวสีส้มแดง ซึ่งเจริญเติบโตดีในน้ำทะเลที่เค็มจัด คือ *Dunaliella bardawil* มีเบต้าคาโรทีนชนิด 9 – cis มากที่สุด รวมทั้งมีเบต้าคาโรทีนชนิด all - trans ร่วมอยู่ด้วย เมื่อให้รับประทานเบต้าคาโรทีนที่ได้จากธรรมชาติ เปรียบเทียบกับเบต้าคาโรทีนชนิดสังเคราะห์ พบว่าเบต้าคาโรทีนชนิดสังเคราะห์จะเปลี่ยนเป็นวิตามิน A อย่างรวดเร็วและอยู่ในกระแสเลือดเป็นส่วนใหญ่[22] แต่เบต้าคาโรทีนธรรมชาติ ซึ่งมีทั้ง all - trans และ 9 - cis ถูกดูดซึมเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อและในตับได้ดีกว่าและ

ภาควิชารังสีวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700.

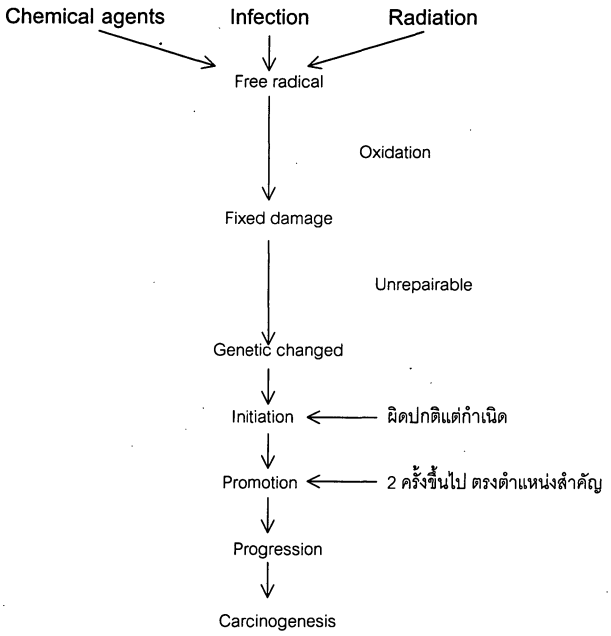
มากกว่าเบต้าคาโรทีนชนิดสังเคราะห์ รวมทั้งเปลี่ยนไปเป็นวิตามิน A ช้ากว่าด้วย การรับประทานเบต้าคาโรทีนธรรมชาติบริสุทธิ์เข้าไปจำนวนมาก พบว่าไม่ทำให้เกิดโรคหรือผลข้างเคียงใด ๆ ทั้งสิ้น ยกเว้นหากรับประทานจำนวนมากทุกๆ วัน เป็นระยะเวลายาวนาน อาจจะทำให้เกิดอาการฝ่ามือ ฝ่าเท้า และผิวหนังเหลือง เราเรียกภาวะนี้ว่า hypercarotenodermia ซึ่งแตกต่างจากภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากโรคตับตรงที่ตาขาวของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่เหลือง และภาวะนี้จะกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดรับประทานเบต้าคาโรทีน แต่ในขณะเดียวกันก็พบว่าในหัวแครอทเป็นแหล่งที่มีสารเคมีหลายชนิดซึ่งก่อให้เกิดอันตรายกับร่างกายของเราได้ เช่น สารไนโตรซามีนส์ ไนไตรท์ ซึ่งก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และเกิดโรคมะเร็ง และสาร facarinol ซึ่งมีในแครอท ถ้าหากดื่มน้ำแครอทสด ๆ ที่มีสาร facarinol ผสมอยู่เข้าไปจำนวนมาก อาจจะทำให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพได้[10]

ขั้นตอนการเกิดมะเร็ง

เราทราบกันดีแล้วว่าหน่วยชีวิตที่เล็กที่สุดคือเซลล์ ส่วนที่สำคัญที่สุดของเซลล์คือโครโมโซมซึ่งมี DNA เป็นหน่วยย่อย และเป็นตัวควบคุมการทำหน้าที่ทุกอย่างของเซลล์ นอกจากโครโมโซมแล้ว ในเซลล์ยังประกอบไปด้วย organelles เล็ก ๆ และ organic molecules อื่น ๆ อีกมากมายหลายชนิด หน่วยที่เล็กที่สุดของโมเลกุล คือ อะตอม ในอะตอมประกอบไปด้วย นิวเคลียสซึ่งมีนิวตรอนและโปรตอนอยู่ภายใน และมีอิเล็กตรอนหมุนวนซ้ายขวาเป็นคู่ ๆ อยู่วงนอก เมื่อมีสาเหตุอะไรก็ตามที่เป็นเหตุให้อิเล็กตรอนวงนอกหลุดไปจากวงจรจะทำให้อิเล็กตรอนที่เหลืออยู่ขาดคู่หมุนโมเลกุลนั้นและมีประจุเป็นบวกเรียกว่า ion atom หรือ ion molecule เรียกรวม ๆ ว่า ion radical[23] ซึ่งมีเวลาครึ่งชีวิตประมาณ 10^{-10} วินาที แล้วจะเปลี่ยนไปเป็น free radical หรืออนุมูลอิสระ ซึ่งมีเวลาครึ่งชีวิตประมาณ 10^{-5} วินาที ประจุบวกจะหายไป และเป็นโมเลกุลที่ไวต่อการทำปฏิกิริยากับสารต่าง ๆ ที่อยู่ใกล้เคียงมาก หากทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระของออกซิเจน (reactive oxygen molecule) จะทำให้เกิด fixed damage ขึ้นกับอะตอมหรือโมเลกุลนั้น

สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดอนุมูลอิสระได้มากที่สุด คือสารเคมีซึ่งเรารับประทานเข้าไปทางปาก สูดหายใจเข้าไป หรือสัมผัสทางผิวหนัง สาเหตุรองลงมาได้แก่ การอักเสบ การติดเชื้อเรื้อรัง โดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil หรือ polymorphonuclear cell จะผลิตอนุมูลอิสระและ reactive oxygen molecules[24] ขึ้นในเซลล์ของมันเอง เพื่อใช้เป็นอาวุธในการทำลายเชื้อแบคทีเรีย แต่บางครั้งระหว่างการต่อสู้ทำลายเชื้อแบคทีเรีย อนุมูลอิสระในเซลล์อาจจะถูกผลิตมากเกินไป ทำให้เกิดปฏิกิริยากับ reactive oxygen molecules เป็นผลให้เกิด fixed damage ขึ้นกับโมเลกุลต่าง ๆ ในเซลล์ ซึ่งหากเกิดขึ้นจำนวนมาก ในตำแหน่งที่สำคัญในเซลล์และซ่อมแซมไม่ได้ จะเกิดอันตรายขึ้นกับตัวเม็ดเลือดขาวเอง รวมทั้งเซลล์อื่น ๆ และเนื้อเยื่อใกล้เคียง เกิด chromosomal damage และ sister chromatid exchange ของเซลล์ข้างเคียงได้[25] ส่วนรังสีแม้จะทำให้เกิดอนุมูลอิสระได้ก็จริง แต่ในชีวิตของคนเราโอกาสจะได้รับรังสีบ่อยๆ หรือเป็นประจำไม่มีอยู่แล้ว นอกจากจะโดนรังสีโดยบังเอิญซึ่งจะพบได้น้อยมาก จึงไม่ใช่สาเหตุที่สำคัญ เซลล์ของสิ่งมีชีวิตสามารถจะตัดต่อและซ่อมแซม fixed damage ที่เกิดขึ้นในโคโมโซมได้เองตามธรรมชาติโดยวิธี excision repair โดยมี repair gene ทำหน้าที่ออกคำสั่ง ทำให้เซลล์ซึ่งมีโมเลกุลผิดปกติในเซลล์กลับไปเป็นเซลล์ที่ปกติได้อย่างเดิม แต่บางครั้ง fixed damage ที่เกิดขึ้นมีจำนวนมาก และเกิดขึ้นในตำแหน่งที่สำคัญ[26] ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแบ่งเซลล์ ซึ่งเรียกว่า proto - oncogene หรือตำแหน่งที่ควบคุมให้เซลล์หยุดการแบ่งตัว เรียกว่า suppressor gene

รวมทั้งเกิดความผิดปกติขึ้นกับ repair gene เองทำให้เซลล์ซ่อมแซมส่วนที่ผิดปกติไม่ได้ หรือซ่อมแซมได้ไม่ทัน ทำให้ระบบควบคุมการแบ่งเซลล์และหยุดการแบ่งเซลล์ผิดปกติอย่างถาวร เป็นเหตุให้เซลล์นั้นแบ่งตัวไปเรื่อย ๆ ไม่รู้จบ โดยหยุดการแบ่งตัวไม่ได้ เพราะตัวสั่งให้เซลล์แบ่งตัวทำหน้าที่มากเกินไป และไม่มีตัวสั่งหยุด เกิดเป็นก้อนเนื้อขนาดใหญ่ ถ้าก้อนเนื้อนั้นโตเร็ว เซลล์มีรูปร่างผิดแผกไปจากเซลล์เดิม แสดงลักษณะรุกรานเฉพาะที่ หรือลักษณะของการกระจายไกล เราเรียกเซลล์นั้นว่าเป็น "เซลล์มะเร็ง" และเรียกก้อนเนื้อนั้นว่า "ก้อนมะเร็งหรือก้อนเนื้องอกร้าย" สามารถจะทำให้เกิดอาการผิดปกติต่าง ๆ ตามมา ตามตำแหน่งของอวัยวะที่เกิดก้อนมะเร็งนั้น ๆ ดังนั้นกล่าวได้ว่าการกลายพันธุ์จนเกิดเป็นเซลล์มะเร็งได้ เป็น multistep process กว่าเซลล์หนึ่ง ๆ จะกลายเป็นมะเร็งได้ต้องใช้เวลานานมาก 10 – 30 ปีขึ้นไป เริ่มจากการเกิด fixed damage ซึ่งซ่อมแซมไม่ได้ครั้งแรก ถือว่าเป็นระยะ **initiation** ต่อมาเมื่อเกิด fixed damage และซ่อมแซมไม่ได้ไปเรื่อย ๆ จะเป็นส่วนของระยะ **promotion** ซึ่งส่วนของระยะ promotion นี้ จะเกิดขึ้นกี่ครั้งก็ได้ จนกระทั่ง damage นั้นเกิดขึ้นกับจุดสำคัญในเซลล์หลาย ๆ จุด เช่นความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับ proto-oncogene, suppressor gene หรือ repair gene จะทำให้เซลล์กลายพันธุ์โดยสิ้นเชิง เซลล์นั้นจะแบ่งตัวโดยอัตโนมัติและอยู่นอกอำนาจการควบคุมของร่างกาย เราเรียกระยะนี้ว่าเป็นระยะ **progression** ในเด็กที่ได้รับการถ่ายทอดความผิดปกติทางพันธุกรรรมแต่กำเนิด ก็ถือได้ว่าเริ่มมี initiation มาตั้งแต่เกิดแล้ว หลังจากนั้นก็เข้ากระบวนการ promotion และ progression เหมือนคนอื่น ๆ ทั่วไปเช่นกัน



รูปที่ 1. แสดงขั้นตอนการเกิดมะเร็งซึ่งเป็น multistep process

ระบบภูมิคุ้มกันต้านมะเร็ง

ปกติแล้วร่างกายของเรามีระบบภูมิคุ้มกันต้านเซลล์มะเร็งอยู่แล้วตามธรรมชาติ เซลล์ซึ่งทำหน้าที่เฉพาะเหล่านี้ได้แก่

- Macrophage มันจะสร้าง immune receptors ที่ผิวเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cells และช่วย CD 4 T cell ให้หลั่ง lymphokines ไป activated lymphocytes อื่น ๆ
- Natural killer lymphocyte (NK-cell) เป็น lymphokine activated killer cell (LAK cell) มีหน้าที่ฆ่าเซลล์มะเร็งโดยตรง
- Cytotoxic T - cell สามารถ lysis virus infected cell หรือเซลล์มะเร็งได้

จะเห็นได้ว่าเซลล์ทั้ง 3 ชนิด จะช่วยกันจดจำและทำลายเซลล์มะเร็งโดยวิธีธรรมชาติ เป็นการต่อสู้กันภายในร่างกายของเราเอง ในบางโอกาส เซลล์ซึ่งทำหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็งทั้ง 3 ชนิด เกิดอ่อนแอกว่าปกติ หรือถูกทำลายให้หมดไป หรือถูกลดจำนวนลงไป ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจาก oxidative reaction[7-10] ทำให้ไม่สามารถทำหน้าที่ของมันตามปกติได้ นั่นหมายความว่าระบบภูมิคุ้มกันต้านมะเร็งบกพร่อง เสื่อมหน้าที่ ทำให้เซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นในร่างกายสามารถมีชีวิตรอด แบ่งตัวขยายพันธุ์ กลายเป็นก้อนมะเร็งโตขึ้นเรื่อย ๆ และแสดงอาการของโรคมะเร็งตามตำแหน่งของอวัยวะที่เกิดก้อนโตขึ้นต่อไป

บทบาทของเบต้าคาโรทีน

เบต้าคาโรทีนและ carotenoids อื่น ๆ ที่มี 9-conjugated double bond หรือมากกว่า จะช่วยลดอนุมูลอิสระได้[11] โดย quenching กับ singlet oxygen และ reactive oxygen species อื่น ๆ เท่ากับเป็นการช่วยลดต้นเหตุที่ก่อให้เกิดอนุมูลอิสระ ในขณะเดียวกันก็ทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระเองด้วย ทำให้จำนวนอนุมูลอิสระลดลง[11] เบต้าคาโรทีนช่วยเพิ่ม immune function ทั้งระบบภูมิคุ้มกันทั่วไป และระบบภูมิคุ้มกันต้านมะเร็ง[12,13] สำหรับระบบภูมิคุ้มกันทั่วไปเมื่อรับประทานเบต้าคาโรทีนปริมาณสูงพอควรมันจะช่วยป้องกัน ลดความรุนแรง และต่อต้านการอักเสบติดเชื้อในหูกระเพาะปัสสาวะ ไต และ กระเพาะลำไส้ได้[14,15] สำหรับระบบภูมิคุ้มกันต้านมะเร็งก็เช่นเดียวกัน พบว่าต้องรับประทานเบต้าคาโรทีนทั้งชนิด all - trans และ 9 – cis รวมกันในปริมาณสูง อย่างน้อย 40-60 มิลลิกรัมต่อวัน[20] จึงช่วยป้องกันการสูญเสีย macrophage receptors จากปฏิกิริยาที่จะเกิดขึ้นกับ reactive oxygen intermediates[16] ช่วยเพิ่ม T- helper cell ให้ไปกระตุ้น B - cell ให้หลั่ง specific antibodies ต่อต้าน antigen[17] ช่วยเพิ่มจำนวน monocyte และ lymphocyte ในกระแสเลือดมากขึ้น[18,19] ช่วยเพิ่มจำนวน natural killer cell (NK lymphocyte)[20] ช่วยกระตุ้นให้เกิด cytotoxic T cell มากขึ้น และมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเร็วขึ้นด้วย[21] เซลล์ที่เพิ่มขึ้นเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการเพิ่ม immune response ต่อสู้กับเซลล์มะเร็ง[24]

มีข้อมูลจากการวิจัยในคน พบว่าเบต้าคาโรทีนมีบทบาทในการช่วยป้องกันและลดอัตราการเกิดมะเร็งหลายชนิดเช่นมะเร็งปอด[27-38] โดยเฉพาะมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma[30,34,37-39] รวมทั้งช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร[40,43] เต้านม[41] ต่อมลูกหมาก[36] กล่องเสียง ลิ้น กระเพาะปัสสาวะ[29,33,42,44] และมะเร็งผิวหนัง[45-48] ในหนู

ส่วนบทบาทในด้านการใช้เบต้าคาโรทีนเพื่อรักษามะเร็งโดยตรงยังไม่มีข้อมูล

สรุป

เบต้าคาโรทีนมีทั้งชนิดที่ได้จากธรรมชาติและชนิดสังเคราะห์ จากการวิจัยพบว่าเบต้าคาโรทีนที่ได้จากธรรมชาติดีกว่าชนิดสังเคราะห์ พืชผักผลไม้ทุกชนิด

ที่มีสีเขียว เหลือง ส้ม แดง จะมีเบต้าคาโรทีนทั้งนั้น ในพืชผักสีเขียว จะมีเบต้าคาโรทีนชนิด all-trans แต่ในพืชผักผลไม้สีเหลือง ส้ม แดง จะมีทั้งชนิด all-trans และ 9-cis ในกลุ่มนี้มีแครอทและสาหร่ายเซลล์เดียวสีส้มแดงเป็นพืชที่น่าสนใจ เพราะมีเบต้าคาโรทีนชนิด 9-cis มากกว่าพืชผักชนิดอื่น ๆ เมื่อรับประทานเบต้าคาโรทีนจากธรรมชาติทั้งชนิด all-trans และ 9-cis ไปพร้อม ๆ กันอย่างสม่ำเสมอในขนาดที่เหมาะสม ประมาณ 40-60 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีผลในการช่วยกระตุ้นเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันโรคทั่วไป ช่วยลดความรุนแรงจากการติดเชื้อ ช่วยระบบภูมิคุ้นกันต้านมะเร็งให้ผลิตเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายเซลล์มะเร็ง ทั้งชนิด monocyte, macrophage (คือ monocyte ที่อยู่ในเนื้อเยื่อ), natural killer cell และ cytotoxic-T-cell เพิ่มจำนวนขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะเดียวกันยังช่วยลดอนุมูลอิสระของโมเลกุลต่าง ๆ ในเซลล์ซึ่งเกิดจากสารก่อกลายพันธุ์ที่เข้าไปอยู่ในร่างกายของเราโดยที่เราไม่ทราบและไม่ต้องการ เบต้าคาโรทีนช่วย quenching กับ singlet oxygen และ reactive oxygen species อื่น ๆ ทำให้ลดอัตราการเกิด fixed damage ต่อโมเลกุลต่าง ๆ ในเซลล์ เป็นการช่วยลดหรือหยุดกระบวนการเกิดมะเร็งที่เป็น multistep process ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีและยอมรับกันทั่วไป เบต้าคาโรทีนมีบทบาทในการช่วยป้องกันและลดอัตราการเกิดมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร กระเพาะอาหาร เต้านม ต่อมลูกหมาก กล่องเสียง ลิ้น กระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งผิวหนัง

อย่างไรก็ดียังไม่มีรายงานบ่งชัดเรื่องการใช้เบต้าคาโรทีนเพียงอย่างเดียวเพื่อรักษาโรคมะเร็งโดยตรง ผู้ป่วยโรคมะเร็งทุกรายจะได้รับการรักษาตามหลักวิชาการแพทย์แผนปัจจุบัน ทั้งการผ่าตัด การฉายรังสีรักษา และการให้ยารักษามะเร็ง ครบถ้วนตามลักษณะธรรมชาติและความรุนแรงของโรคมะเร็งชนิดนั้น ๆ

จุดประสงค์ในการให้เบต้าคาโรทีนเพื่อช่วยเสริมผลการรักษาแผนปัจจุบัน ในด้านการเพิ่มเซลล์ภูมิต้านทานโรคมะเร็ง ลดอนุมูลอิสระซึ่งก่อให้เกิดความผิดปกติในเซลล์รอบใหม่ ทำให้เกิด fixed damage ลดลง ช่วยลดอัตราเร่งของการเปลี่ยนแปลงในเซลล์จากระยะ promotion สู่ระยะ progression ช้าลง ช่วยป้องกันและลดอัตราการเกิดเซลล์มะเร็งรอบใหม่ ทั้งที่ตำแหน่งเดิมและตำแหน่งใหม่อื่นๆ ในอนาคตต่อไป มิใช่เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งโดยตรง

เบต้าคาโรทีนมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งจริงหรือ จึงยังคงเป็นประเด็นให้ท่านคิดและพิจารณาด้วยตัวของท่านเองต่อไป สำหรับผู้เรียบเรียงคิดว่าเบต้าคาโรทีนจากธรรมชาติมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งอยู่บ้างไม่มากก็น้อยเท่าที่มีข้อมูลปรากฏอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. Goodman DS. Overview of current knowledge of metabolism of vitamin A and carotenoids. JNCI 1984; **73**: 1375-79.
2. Mathews-Reth M. Carotenoids in the leukocytes of carotenemic and non-carotenemic individuals. Clin Chem 1978; **24**: 700-701.
3. Ostrea EM, Balun JE, Winkler R, et al. Influence of breast feeding on the restoration of the low serum concentration of vitamin E and β-carotene in the newborn infant. Am J Obstet Gynecol 1986; **154**: 1014-17.
4. Ben-Amotz A, Mokady S, Avron M. Bioavailability of a natural isomer mixture as compared with synthetic all-trans beta-carotene in rats and chicks. J Nutr 1989; **119**: 1013-19.
5. Mokady S, Avron M, Ben-Amotz A. Accumulation in chick livers of 9-cis versus all-trans beta-carotene. J Nutr 1990; **120**: 889-892.

6. Johnson E, Krinsky NI, Russel RM. Bioavailability of all-trans and 9-cis isomers of beta-carotene in humans. A R S report No. 0000037595.
7. Mathews-Reth MM. Carotenoids in medical applications. In : Carotenoids as colorants and vitamin A precursors. Bauernfeind JC (ed). New York, Academic 1981: 755-785.
8. Mathews-Reth MM. Beta-carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. Biochemic 1986; **68**: 875-884.
9. Beno Amotz A. The safety of beta-carotene. Nutr Cancer 1988; **11**: 207-214.
10. Sinclair H. Hyperacarotenemia. Br Med J 1985; **290**: 561.
11. Ben-Amotz A, Weshler Z, Yatziv S, et al. Effect of natural beta – carotene supplementation in children exposed to radiation from the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 1998; **37**: 187–93.
12. Burton GW, Lngold KU. β-carotene an unusual type of lipid antioxidant. Science 1984; **224**: 569-73.
13. Goodwin TW. The biochemistry of the carotenoids, Vol II. Animals Chapman and Hall, New York, 1984.
14. Green HN, Mellanby E. Carotene and vitamin A: The anti-infective action of carotene. Br J Exp Pathol 1930; **11**: 81-89.
15. Claussen SW. Carotenemia and resistance to infection. Trans Am Pediatr Soc 1931; **43**: 27-30.
16. Gruner S, Volk H, Falck P, et al. The influence of phagocytic stimulation. The expression of HLA-DR antigens; role of reactive oxygen intermediates. Eur J Immunol 1986; **6**: 212-15.
17. Alexander M, New Mask H, Miller RG. Oral β-carotene can increase the number of OKT4 + cell in human blood. Immunol Lett 1985; **9**: 221-24.
18. Seifter E, Rettura G, Levinson SM. Carotenoids and cell-mediated immune responses. In : Charalambors G, Inglett G, eds. The Quality of Foods and Beverages. Academic Press, New York, 1981: 335-74.
19. Hughes DA, Wright AIA, Finglas PM, et al. The effect of beta - carotene supplementation on the immune function of blood monocytes from healthy male non - smokers. J Lab Clin Med 1997; **3**: 309-317.
20. Watson RR, Prabhala RH, Plezia PM, et al. Effect of beta - carotene on lymphocyte subpopulations in elderly humans: Evidence for a dose - response relationship. Am J Clin Nutr 1991; **53**: 90-94.
21. Seifter E, Rettura G, Padawer J, et al. Moloney murine sarcoma virus tumors in CBA/J mice: chemopreventive and chemotherapeutic actions of supplemental beta-carotene. JNCI 1982; **68**: 835-840.
22. Ben-Amotz A, Levy Y. Bioavailability of natural isomer mixture compared with synthetic all – trans beta-carotene in human serum. Am J Clin Nutr 1996; **63(5)**: 729-34.
23. Hall EJ. The physic and chemistry of radiation absorption. Radiobiology for the radiologist. 5th ed. Lippincott William & Wilkins, 2000: 5-16.
24. Bendich A. Carotenoids and immune response. J Nutr 1989; **119**: 112-15.
25. Weitberg AB, Weitgman SA, Clark EP, et al. Effects of antioxidants on oxidant induced sister chromatid exchange for mation. J Clin Invest 1985; **75**: 1835-41.
26. Hall EJ. Radiation carcinogenesis. Radiobiology for the radiologist. 4th ed. Lippincott, William & Wilkins, 1994: 321-50.
27. Shekelle RB, Lepper M, Liu S, et al. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. Lancet 1981; **2**: 1185-90.
28. Stahelin HB, Rosel F, Buess E, et al. Cancer, vitamins and plasma lipids: prospective Basel Study. J Natl Cancer Inst 1984 ; **73**: 1463-68.
29. Nomura AMY, Stemmermann GN, Heilbrun LK, et al. Serum vitamin A levels and the risk of cancer. Res 1985; **45**: 2369-72.
30. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. N Engl J Med 1986; **315**: 1250-54.

31. Samet JM, Skipper BJ, Humble CG, et al. Lung cancer risk and vitamin A comsumption in New Mexico. Am Rev Respir Dis 1985; **131**: 198-202.
32. Hinds MW, Kolonel LN, Hankin JH, et al. Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. Am J Epidemiol 1984; **119**: 227-37.
33. Middleton B, Byers T, Marshall J, et al. Dietary vitamin A and cancer – a multisite case-control study. Nutr Cancer 1986; **8**: 107-16.
34. Kvale G, Bjelke E, Gart JJ. Dietary habits and lung cancer risk. Int J Cancer 1983; **31**: 397-405.
35. Gregor A, Lee PN, Roe FJC, et al. Comparison of diet histories in lung cancer cases and controls with special reference to vitamin A. Nutr Cancer 1980; **2**: 93-97.
36. Hirayama T. Diet and cancer. Nutr Cancer 1979; **1**: 67-81.
37. Ziegler RG, Mason JJ, Stemhagen A, et al. Dietary carotene and vitamin A and risk of lung cancer among white men in New Jersey. J Natl Cancer Inst 1984; **73**: 1429-35.
38. Wu AH, Henderson BE, Pike MC, et al. Smoking and other risk factors for lung cancer in women. J Natl Cancer Inst 1985; **74**: 747-51.
39. Byers T, Vena J, Mettlin C, et al. Dietary vitamin A and lung cancer risk : an analysis by histological subtypes. Am J Epidemiol 1984; **120**: 769-76.
40. Colditz Ga, Branch LG, Lipnick RJ, et al. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. Am J Clin Nutr 1985; **41**: 32-36.
41. Wald NJ, Boreham J, Hayward JI, et al. Plasma retinol, beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. Br J Cancer 1984; **49**: 321-24.
42. Graham S, Mettlin C, Marshall J, et al. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. Am J Epidemiol 1981; **113**: 675-80.
43. Mettlin C, Graham S, Priore R, et al. Diet and cancer of the esophagus. Nutr Cancer 1981; **2**: 143-47.
44. Mettlin C, Graham S. Dietary risk factors in human bladder cancer. Am J Epidemiol 1979; **110**: 255-63.
45. Mathews-Roth MM. Antitumor activity of beta-carotene, canthaxanthin and phytoene. Oncology 1982; **39**: 33-37.
46. Muto Y, Mariwaki H. Antitumor activity of vitamin A and its derivatives. J Natl Cancer Inst 1984; **73**: 1389-93.
47. Santamaria L, Bianchi A, Arnoboldi A, et al. Dietary carotenoids block photocarcinogenic enhancement by benzo (a) pyrene and inhibit its cacinogenesis in the dark. Experientia 1983; **39**: 1043-45.
48. Estein JH. Effects of beta-carotene on UV induced cancer formation in the hairless mouse skin. Photochem Photobiol 1977; **25**: 211-13.