

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI

**RADYASYONA BAĞLI AKUT CİLT  
REAKSİYONLARI ÜZERİNE TOPIKAL  
E VİTAMİNİNİN ETKİSİ**

91322

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR. AHMET DİRİER

TEZ YÖNETİCİSİ  
Yrd. Doç. Dr. Müge AKMANSU

ANKARA-2000

# İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Genel Bilgiler	
Radyasyonun Kimyasal Etkileri.....	3
Radyasyon Hasarını Değiştiren Faktörler.....	6
Radyasyonun Normal Dokulara Olan Etkileri	
Tip H Dokular.....	8
Tip F Dokular.....	8
Akut Hasar.....	9
Subakut Hasar.....	10
Radyasyonun Geç Etkileri.....	10
Radyasyonun Cilde Olan Etkileri.....	11
Akut Cilt Reaksiyonlarının RTOG Skorlama Kriterleri.....	13
Vitamin E.....	14
Materyal-Metod.....	20
Sonuçlar.....	25
Tartışma.....	30
Özet.....	38
Kaynaklar.....	40

## GİRİŞ

X ışınları 1895 yılında Alman fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen tarafından bulunmuştur (25, 26). 1896'da C. Daniels, Varderbilt Üniversitesi'nde X-ışınına bağlı saç kaybını tespit etti. Yine 1896'da Şikago'da bir vakum tüpü üreticisinde X-ışınına bağlı dermatit görüldü (2). 1897'de Viyanalı Profesör Freud Viyana Tıp Kurumu'nda X ışınlarını kullanarak bir hastasında kıllı bir beni tedavi etti (25, 26). Becquerel 1898'de radyoaktiviteyi buldu. Becquerel 1901'de cebinde 6 saat taşıdığı 200 mg kadar radyuma bağlı olarak cildinde 2 hafta sonra eritem ve beklenmedik şekilde ülserasyon ve birkaç hafta sonra iyileşme tespit etti (25, 26). 1898'de Pierre ve Marie Curi Radyum'u buldu (26, 53). 1900'lü yılların başlarında Bergonié ve Tribondeau X-ışınlarının farklı hücre tiplerinde farklı etkiler yaptığını söylemişlerdir. Bergonié ve Tribondeau'nin sonuçlarına göre en yüksek radyosensitivite gösteren dokular en yüksek mitotik indeksi olan ve en az diferansiye olan dokulardır (25).

Dünyada kanser tedavisinde X-ışınları ilk defa Nisan 1886'da Despeisner tarafından mide kanserinde kullanılmış, ancak hiçbir sonuç elde edilmemiştir. Birkaç ay sonra ülkemizde Tbp.Alb.Cemil TOPUZLU Yıldız hastanesinde bir beyin ve uterus malignitesini tedavi etmeyi denemiştir. Şişli Etfal Hastanesi bülteninde, 1904 vol. 5'te, Dr. Rasih Emin "röntgen ışınlarının Tbp.Alb. Cemil TOPUZLU tarafından Türkiye'de ilk defa tedavi amaçlı olarak 18 hastada kullandığını ve 7 tanesinin sonuçlarını rapor ettiğini (10 Aralık 1903)" ifade etmektedir. Türkiye'de tedavi amaçlı ilk defa röntgen ışını kullanan öncüler arasında Dr. İbrahim Vasıf, Dr. Suffian ve Dr. Rasih Emin bilinmektedir. Dr. Rasih Emin'in müteakip bir yazısında bu metodla daha fazla hastanın tedavi edildiğini bildirmiş ve 18 hastanın sonuçlarını rapor etmiştir. Buna

göre; Türkiye'de röntgen ışınlarıyla tedavi edilen ilk 18 hastanın yedisi epidermoid karsinoma, biri meme karsinoma, biri göğüs duvarı nüksü ve biri yanak nüksü olmak üzere 10'unda tam cevap alınmış, bir genital karsinoma, bir meme karsinoma, iki servikal ganglion tümörü, bir abdominal tümör ve bir lupus olmak üzere altı olguda orta derecede cevap; bir genital karsinoma ve bir meme karsinoma olmak üzere iki olguda hiç cevap alınmamıştır (9).

Radyoterapi, birçok malign hastalıkta küratif ya da palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Radyasyon hastalıklı dokuya uygulanırken, geçtiği diğer sağlam organ ve dokulara da etki eder. Bu dokuların başında cilt gelmektedir. Aslında son yıllarda kullanılmakta olan yüksek enerjili fotonların cilt koruyucu etkisi olmakla birlikte bazen göğüs duvarı, baş-boyun gibi bölgelerde ya da cilt tümörlerinde özellikle cilt ve cilt altına yüzeysel radyasyon vermek istediğimiz alanlar olmaktadır.

Radyasyonun ciltteki akut etkileri eritemden nekroza kadar değişmektedir. Nadiren de olsa radyasyona bağlı cilt reaksiyonları bazen tedaviyi sınırlamaktadır. Literatürde, PUVA (Psoralene Ultraviole-A) tedavisinin reaksiyonlarını önlemeye yönelik E vitamini kullanımı olmakla birlikte (55), iyonizan radyasyonun akut cilt reaksiyonlarında topikal E Vitamini kullanımına rastlanmamıştır. Bu çalışma topikal E vitamini uygulamasının iyonizan radyasyonun yol açtığı akut cilt reaksiyonlarını gözlemek amacıyla yapılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

Radyoterapi, birçok malign hastalıkta küratif ya da palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Radyoterapide optimal radyasyon dozu verilmelidir. Optimal radyasyon dozu ile maksimal kürabilite ve normal dokuda minimal toksisite kastedilir. Maksimal kürable doz; hastalığın histopatolojisine, yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir.

### 2.1.RADYASYONUN KİMYASAL ETKİLERİ

Işınlama, sınırlandırılmış bir hacim içerisinde lokal bir enerji transferi olayıdır. Radyasyon enerjisinin biyolojik materyalde soğurulması eksitasyon veya iyonizasyona yol açar. Bir atomun bir yörüngesel elektronun gerçek koparılması olmaksızın yüksek enerji seviyesine çıkarılması eksitasyon olarak tanımlanmaktadır. Eğer radyasyon atom veya molekülden bir veya daha fazla elektronu kopartacak yeterli enerjiye sahipse iyonizasyon oluşur ve bu radyasyona iyonizan radyasyon denir. İyonizan radyasyonların önemli karakteristiği lokalize olarak büyük miktarlarda enerjinin salınmasıdır. Her bir iyonizasyon için harcanan enerji yaklaşık 33 eV' dir. Bu miktar enerji ise güçlü kimyasal bağların koparılması için gerekenden daha fazladır. Örneğin C=C bağının koparılması için gereken enerji 4.9 eV' dir (25, 26).

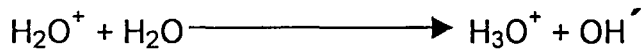
Herhangi bir radyasyon biyolojik materyalde soğurulduğunda hücre içi kritik hedef yapı atomları doğrudan iyonize ve eksite olabilir ve böylece biyolojik

değişikliklere neden olacak olaylar zinciri başlatılmış olur (kritik hedef yapı olarak DNA zinciri kabul edilmektedir). Bu radyasyonun doğrudan etkisi olarak tanımlanır ve nötronlar gibi yüksek lineer enerji transferine sahip (LET) radyasyonlarda görülür. Radyasyonun indirekt etkisi ise, radyasyonun hücre içindeki hedef yapı dışı diğer atom veya moleküllerle bilhassa su ile etkileşerek serbest radikaller oluşturmasıdır. X ya da  $\gamma$  ışınının fotonu ya da elektron ya da proton gibi yüklü partiküllerle etkileşim sonucu su molekülü iyonize olur (26).



$\text{H}_2\text{O}^+$  bir iyon radikalidir. İyon, elektron kaybettiği için elektriksel olarak yüklenmiş atom ya da moleküldür. Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşlenmemiş tek sayıda elektrona sahip oldukları için ve bu elektronlarını paylaşma eğilimlerinden dolayı son derece reaktiftirler (12, 25, 26, 32, 37, 38, 60).  $\text{H}_2\text{O}^+$  yüklüdür ve eşlenmemiş elektronu vardır. Sonuç olarak  $\text{H}_2\text{O}^+$  hem iyon hem de radikaldir (26). İyon radikallerinin ömrü oldukça kısa olup  $10^{-10}$  saniyedir. İyon radikalleri halen eşlenmemiş elektronu olan yüksüz serbest radikallere dönüşürler (26).

Burada  $\text{H}_2\text{O}^+$  radikali başka  $\text{H}_2\text{O}$  molekülü ile reaksiyona girer ve oldukça reaktif olan  $\text{OH}^\cdot$  (hidroksil radikali) ortaya çıkar (26).



$\text{OH}^\cdot$  9 elektrona sahiptir ve bunların birisi eşlenmemiş elektrondur (26).

Oldukça reaktif olan bu serbest radikaller, hücrede kritik hedef yapılarda biyolojik hasara neden olurlar (12, 25, 26, 32, 37, 38, 60).

Bir tek serbest radikal, reaksiyona girdiği molekülü de başka bir reaksiyonu başlatabilen serbest radikale dönüştürdüğü için zincirleme reaksiyonlara sebep olabilir. Bu reaksiyonlar zinciri şekildeki gibi özetlenebilir (26).



Bu reaksiyonlar zinciri, ya serbest radikalın başka bir serbest radikale ya bir antioksidanla ya da her ikisi ile reaksiyona girmesi ile sonlanır (38).

Memeli hücrelerinde X-ışınına bağlı hasarın 2/3'ü OH<sup>•</sup> radikaline bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Bunun en iyi delili, serbest radikal temizleyicilerinin kullanıldığı deneylerdir ki, serbest radikal temizleyicilerinin iyonize radyasyonun etkisini azalttığı görülmüştür (26).

İlk iyonizasyon  $10^{-15}$  saniyede olur. İyon radikallerinin ömrü  $10^{-10}$  saniyedir (55). Serbest radikallerin ömrü de yaklaşık  $10^{-5}$  saniyedir (12, 25, 26, 32, 37, 38, 60). Kimyasal bağların kırılması ile biyolojik etkilerin ortaya çıkması için saatler, günler, aylar veya yıllar geçmesi gerekebilir. Eğer hücre ölümü olmuşsa biyolojik etki saatler veya günler sonra ortaya çıkar. Eğer meydana gelen radyasyon hasarı onkojenik ise bir kanserin ortaya çıkması 40 yıla kadar gecikebilir (26).

Radyasyonun indirekt etkileri bazı kimyasal yollarla değiştirilebilirken, direkt etkileri kimyasal yollarla değiştirilemez (25).

## 2.2. RADYASYON HASARINI DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

Radyasyonun biyolojik etkisi, radyasyon türüne, fraksiyon dozuna, hücre veya biyolojik sistemin türüne bağlıdır. Radyasyonun neden olduğu biyolojik hasar ısı, pH değişikliği, oksijen konsantrasyonu ve hedef molekül konsantrasyonu gibi intrasellüler faktörler tarafından değiştirilebildiği gibi radyoprotektif ve radyosensitizer ilaçlar da radyasyon hasarını değiştirebilir (25).



- **Radyosensitizerler:** Kimyasal veya farmakolojik ajanlar olup, radyasyonla birlikte kullanıldığında radyasyonun lethal etkilerini artırır. Oksijen bilinen en önemli radyosensitizerdir. Nitroimidazollerden Misonidazol, Ornidazol, ve Metronidazol klinik uygulamalarda araştırılmış ve oral yüksek dozlarda lokal tümör kontrolünde artma tespit edilmiştir. Ancak bu bulgular, çoğu klinik çalışmalarda destek bulmamıştır. SR-2508, Ro-03-8799, RSU-1069 gibi bileşikler araştırılmış ve araştırılmaktadır. Günümüzde 5-FU, Mitomycin, Cis-Platin ve Doksorubicin gibi bazı ilaçlar da radyosensitizer olarak kullanılabilir (25, 27).
- **Radyoprotektörler:** Radyasyonun biyolojik etkilerini azaltan kimyasal ajanlardır. Cystine ve Cysteamine gibi Sülfidril bileşikleri bilinen etkin radyasyon protektörleridir. Cysteamine'in bir thiophosphate derivativesi olan WR-2721 bileşiği; kemik iliği, tükürük bezleri ve intestinal mukoza dahil normal dokuları selektif olarak koruduğu bilinmekle ve klinikte bazı tümörlerin tedavisinde yan etkileri azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Etki mekanizmasının tahrip edici radyokimyasal türlerin verimini azaltarak radyasyon hasarından koruma sağlayan radikal bir yardımcı olduğuna inanılmakta ve etkinliğinin artırılmasında tümördeki uygun konsantrasyonun sağlanması hedefiyle çalışmalar yapılmaktadır (25, 28).

## 2.3. RADYASYONUN NORMAL DOKULARA OLAN ETKİLERİ

Kendini yenileyen dokular iki gruba ayrılır:

a) **Hızlı Turnovere Sahip veya Hiyerarşiyal (Tip – H) Dokular;** Bu tür dokularda radyasyon uygulanmasından sonra matür hücre kaybı hızlı olduğu için radyasyona erken cevap verirler ve radyasyonun akut etkileri ortaya çıkar. Tip – H dokulara örnek olarak hemotopoetik hücreler, derinin epidermisi, gastro-intestinal sistem mukozası ve testis epiteli verilebilir (3).

b) **Yavaş Turnovere Sahip veya Fleksible (Tip – F) Dokular;** Bunlar yavaş turnover sahip dokulardır. Bu tür dokulara radyasyon uygulanması ile radyasyonun geç etkileri ortaya çıkar. F – Tipi dokulara karaciğer, böbrek, akciğer, bağ doku, vasküler endotel, mezotel, glial doku, kardiak doku ve endokrin bezler örnek olarak verilebilir (3).

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda normal dokuların iyonize radyasyona olan duyarlılıklarının dokudan dokuya değiştiği görülmüştür. En az duyarlı olan dokuların (vagen, uterus, safra kanalı), en duyarlı dokuların (kemik iliği, lens, gonadlar, ) 100 katı kadar dozu tolere edebilir (25).

Radyasyonun normal dokularda görülen hasarı üç grup altında incelenir. Bunlar; akut, subakut ve geç etkiler (75).

**a) Akut Etkiler**

Radyasyonun akut doku cevabı hızlı turnover sahip dokularda görülür. Bu dokulara örnek olarak gastrointestinal mukoza, kemik iliği, deri, orofarinks ve özafagus mukozası verilebilir (75). Bu etkiler birkaç saat ile birkaç gün içerisinde görülen etkilerdir. Radyasyonun akut etkilerinin en belirgin şekilde görüldüğü dokular; (25)

- Kemik iliği
- Over
- Testis
- Lenf nodları
- Tükürük bezi
- İnce bağırsak
- Mide
- Kalın bağırsak
- Oral mukoza
- Larinks
- Özafagus
- Arterioller
- Deri
- Mesane mukozası
- Kapillerler

**b) Subakut Hasar**

Bazı dokuların akut belirtileri klinik olarak belirgin derecede açığa çıkmaz. Ancak birkaç hafta sonra klinik olarak radyasyona bağlı hasar görünür hale gelir. Buna subakut hasar denir. (25, 75) Bu dokular; (25)

- Akciğer
- Karaciğer
- Böbrek
- Kalp
- Medulla Spinalis
- Beyin

**c) Geç Etkiler**

Eğer verilen radyasyon dozu yeterliyse tüm dokularda radyasyonun geç etkileri görülebilir. Ancak bazı dokularda çok düşük radyasyon dozuna rağmen geç etkiler görülür (25). Bu dokular;

- Lenf damarları
- Tiroid
- Hipofiz
- Meme
- Kemik
- Endokrin pankreas

Akut cevap veren dokuların cevabını fraksiyon dozunun büyüklüğü ve tüm tedavi zamanı belirler. Tedavi zamanının uzaması akut reaksiyonları azaltırken, geç reaksiyonlar üzerine etkisi yoktur. Hiperfraksiyone ve hızlandırılmış tedavilerde erken dönem reaksiyonlarda artarken, geç dönem reaksiyonlarda fazla değişiklik olmaz (29).

#### 2.4. RADYASYONUN CİLDE OLAN ETKİLERİ

Epidermis erken reaksiyon gösterirken, dermis geç reaksiyon gösterir (4, 64). Akut reaksiyonlar tek doz radyasyondan yaklaşık 7-10 gün sonra ortaya çıkar ve epidermal hücrelerin hasarına bağlıdır (4, 48). Geç reaksiyonlar haftalar, aylar sonra dermiste görülür ve esas olarak vasküler yapıların hasarına bağlıdır (4, 64). Klinik olarak erken deri reaksiyonları birbirini takip eden şu fazlardan oluşur (4).

1. Gözle görülebilir reaksiyonlar öncesinde 7-10 günlük latent periyod vardır.
2. Görünür reaksiyonların ortaya çıkması ile reaksiyonların giderek arttığı bir periyod.
3. Reaksiyonun maksimum şiddete ulaştığı zaman (pik reaksiyon).
4. Tam cilt nekrozu olmazsa pik reaksiyondan sonra iyileşme fazı.

Latent periyodun hem süresi hem de pike ulaşma hızı dozdan bağımsızdır. Fakat pik reaksiyonların şiddeti doza bağımlıdır. İyileşme ihtimali ve iyileşme hızı da doz bağımlıdır.

**Geçici Eritem:** Geçici eritem radyasyon uygulanmasından sonra 24 saat içinde görülür ve klinik olarak kaybolabilir. Bu bir inflamatuvar cevaptır ve histamin benzeri maddelerin serbestleşmesine bağlı olarak kapillerlerin dilatasyonu ve permeabilitesinin artması ile birlikte (4, 64).

**Eritem:** Eritem, latent periyoddan sonra görülür. Parlak kırmızı renktedir. Radyasyon sahasında sınırlıdır ve kaşıntı ve ısı artışı hissi ile birlikte (4).

**Islak deskuamasyon:** Islak deskuamasyon 4. haftada gelişir, öncesinde yoğun eritem vardır (4, 64).

**Nekroz:** Yüksek doz radyasyondan sonra eritem, epidermisin altında uzanan derin veziküllere dönüşür. Rüptür sonrasında epidermisin olmadığı kaba yüzey ortaya çıkar. Nekrotik ülser ortaya çıktıktan sonra uzun süre devam eder. Tabanı dermise, subkutan dokuya hatta alttaki kas ve kemiğe uzanabilir. Nekrotik ülserin iyileşmesi dermisdeki vasküler hasardan dolayı gecikir. Bu da fibrozisle deri kontraksiyonu ile sonlanır (4, 64).

Bu akut reaksiyonları skorlamak için RTOG kriterlerinin yanı sıra geç dönem reaksiyonları skorlamak için LENT-SOMA tabloları kullanılır (13).

### **Akut Cilt Reaksiyonların Skorlama Kriterleri (RTOG) (52).**

**Grade 0:** Değişiklik yok

**Grade 1:** Folliküler, hafif ya da soluk renkli eritem,

Epilasyon,

Kuru deskuamasyon,

Terlemede azalma

**Grade 2:** Parlak eritem

Parçalı, nemli deskuamasyon

Orta derecede ödem

**Grade 3:** Yaygın, nemli deskuamasyon (cilt katlantılarının dışında)

Göde bırakan ödem

**Grade 4:** Ülserasyon

Hemoraji

Nekroz

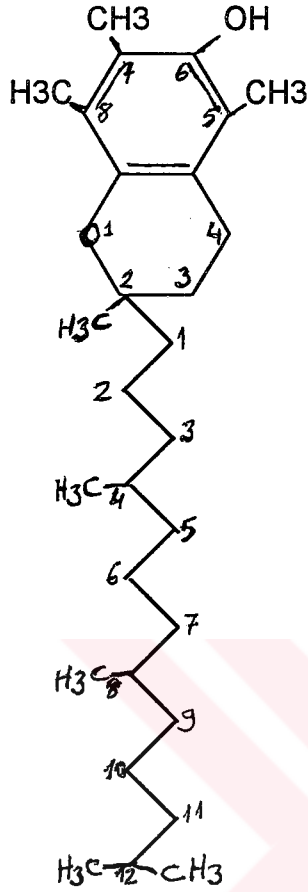
## 2.5 VİTAMİN E

E vitamini 1936 yılında Evans ve arkadaşları tarafından buğday tanesi yağından izole edilmiştir (15). E vitamini ilk kez ratlarda fertilité etkisi olan vitamin olarak tanımlanmıştır (70).

E vitamini,  $\alpha$ -tokoferol benzeri vitamin aktivitesine sahip bileşikler olan tocoller ve tokotrienollerin genel adıdır (18, 37, 38, 45, 50, 67, 76). Tokoferoller,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  tokoferol, tokotrienoller de  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ -tokotrienol olarak isimlendirilir (7, 15, 18, 22, 76). Bunların içinde en büyük biyolojik aktiviteye sahip olanı  $\alpha$ -tokoferoldür (7, 15, 18, 33, 34, 35, 45, 71, 76).  $\alpha$ -tokoferolün in vitro antioksidan özelliği vardır ve in vivo fizyolojik olarak antioksidandır (34, 35). Tokoferollerin antioksidan etkisi, vitamin etkilerinin tersine  $\alpha$ -tokoferolden,  $\delta$ -tokoferole doğru artar (18, 22, 45).

Tokoferoller 2-metil, 6 kroman halkası içerirler. 2. karbona bağlı 16 karbonlu yan fitil zincir içerirler (38). Yapısındaki fenolik hidroksil grubuna sahip (37, 38) olan aromatik halka aktif kısmı oluşturur ve antioksidan özellik bu gruptan kaynaklanır (38, 76). Tokoferollerin biyolojik aktivitesi ise büyük oranda kroman halkasındaki farklı metilasyona ve üç asimetrik merkezin stereospesifik konfigürasyonuna bağlıdır (14, 18).

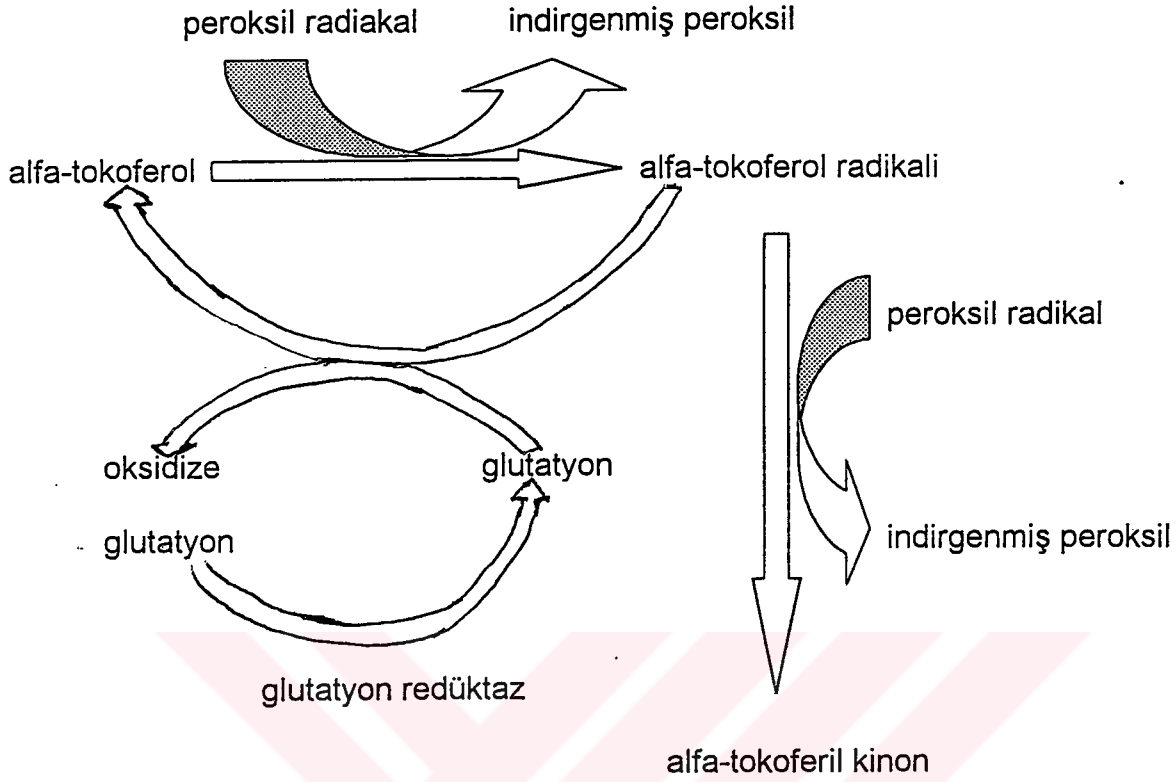




**Şekil 2.1:**  $\alpha$ -Tokoferolün Yapısı

Serbest radikallerin ortaya çıkmasına sebep olan faktörler; nitrojen dioksid, ozon, sigara içimi, bazı ilaçlar, alkol, UV ışını ve iyonize radyasyondur (34).

Şekil 2.2'de görüldüğü gibi, E vitamini serbest radikal baskılama prosesinde ilk olarak tokoferol radikaline, sonra da tokoferilkinona okside olur. E vitamininin antioksidan etkisi, tokoferilkinona dönmesi ile olmaktadır. Sonuçta bir mol  $\alpha$ -tokoferil radikalinin kinona oksidasyonu 2 mol radikali indirger. Tokoferol radikali glutatyon ile indirgenebilir. Glutatyon, E vitamini için etkili bir döngü (recycling) sistemi sağlar (22, 40).



**Şekil 2.2:** Antioksidan Geri Dönüşüm Mekanizmaları

E vitamini suda erimez sıvı yağlarda, aseton, alkol, kloroform, eter, benzen ve diğer yağlarda erir (35, 74).

Tokoferoller sadece bitki aleminde serbest olarak bulunur (22). Tokoferollerin yapraklı bitkiler, süt, tereyağı, yumurta sarısı, et, karaciğer, balık, tavuk ve bitkisel yağların çoğunda bulunuşu insanların beslenmesi açısından önem taşır (8, 15, 22).

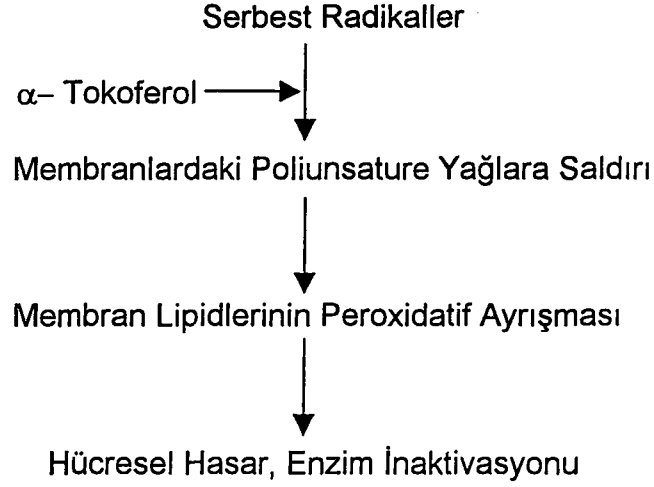
Tüm tokoferoller ve tokotrienoller serbest radikalleri tutmalarından dolayı antioksidan kabul edilir (11, 18). Tokoferoller, tüm biyolojik membranlarda bulunur ve

biyolojik membranların okside olmasını önleyerek stabilitesini sağlarlar (5, 18, 34, 35, 37). Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membranının  $\alpha$ -tokoferole spesifik olarak affinitesi vardır (34).

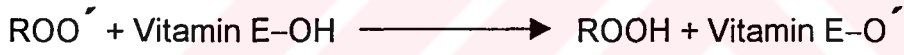
Hayvanlarda yapılan çalışmalarda E vitamininin lenfosit ve mononükleer hücrelerin optimal fonksiyonları için gerekli bir faktör olduğu görülmüştür. E vitamini eklenmesi immunostimulatör etki yaparken, mega doz eklenmesi ise immun cevabı baskılar (73).

Hayvanlarda ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda E vitamini antioksidan özelliği nedeniyle iyonize radyasyonun ve kimyasal ajanların mutajenik ve/veya karsinojenik etkilerinden koruduğu görülmüştür (1, 10, 24, 56, 57, 66, 69, 72).

Tokoferol, süperoksid ve hidroksil radikallerini ve single oksijeni indirgeyerek ve başka olaylardan dolayı oksitlenmiş maddelerle reaksiyona girerek olaylar zincirini önler. Yağda çözünmesi sebebiyle membran fosfolipidlerine kolayca difüze olur ve serbest oksijen radikallerinin membran lipidleri ile reaksiyona girerek perokside olmasını önler. Sonuçta hücre hasar önlenmiş olur (7, 8, 11, 19, 35, 36, 37, 41, 47, 49, 55, 67, 68, 76). Bu kısaca şu şekilde özetlenebilir:



Koruyucu mekanizma bir organik peroksil radikaliyle ( $ROO^{\cdot}$ ) tokoferolün fenolik hidroksil grubunun reaksiyonu sonucunda daha stabil lipid hidroperoksit ( $ROOH$ ) ve tokoferoksil radikali ortaya çıkması ile olur.



Bu yolla peroksidasyon reaksiyonlarının zinciri etkili bir şekilde kesilmiş olur (38, 67, 76).

Ayrıca E vitamininin antiinflamatuvar etkisi de olabilir (35).

E vitamini gastrointestinal kanaldan absorbe edilir (15). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda E vitamininin emilimi için safranın gerekli olduğu görülmüştür (8, 23, 34, 42, 43).

Vitamin E ciltten hem alkol formunda hem de asetat formunda absorbe edilir (34). Elde edilen bilgiler E vitamininin derinin derin kısımlarına kadar etki edebildiğini ve topikal olarak kullanılabileceğini göstermiştir (73). E vitamini topikal olarak uygulandığında stratum korneumda relatif olarak daha yüksek oranda bulunur. Vitamin E, saçın korteksi tarafından da direkt olarak absorbe edilmektedir (35).



### **3. MATERYAL-METOD**

#### **3.1 TAVŞANLAR**

Çalışmada 10 adet 3 aylık Yeni Zellanda cinsi erkek tavşan kullanıldı. Tavşanların her birinin sırtı 5 cm genişliğinde ve 15 cm uzunluğunda bir alan olacak şekilde traş edildi. Traş edilen bu alanın uzun kenarı üç eşit parça olacak şekilde kalemle iki adet çizgi çizildi. Böylece her bir tavşanın sırtında üç adet 5x5 cm'lik kare alanlar elde edildi. Bu alanlar, tüm tavşanlarda aynı sırayla 1,2,3 şeklinde numaralandırıldı.

Bu çalışma için fakültemiz deney hayvanları etik kurulundan onay alındı. Tavşanların bakımı, çalışma süresince deney hayvanları laboratuvarında yapıldı. Hayvanlar birbirlerine zarar vermemeleri için izole edildi. Tavşanların çalışma süresince beslenmesi standart yem ile yapıldı.

#### **3.2 TAVŞANLARA ANESTEZİ UYGULANMASI**

Tavşanlara radyasyon uygulanmadan önce her bir tavşana intra muskuler yolla Ketamin 44mg/kg dozdan uygulandı.

#### **3.3 %5'lik E VİTAMİNİ SOLÜSYONUNUN VE E VİTAMİNSİZ SOLÜSYONUN HAZIRLANMASI**

E vitamini havanın oksijeninden ve UV ışınından etkilendiği için %5'lik E vitamini solusyonu hazırlanırken, oksijenden ve UV ışınından korumak için su/yağ/su tipi çoklu emülsiyon formülasyonu içinde hazırlandı (61, 62).

**Formülasyon:****3.3.1 Primer Emülsiyon**

Sıvı parafin	→	%40
Abil M90	→	% 6
Sodyum Klorür	→	% 0,3
E Vitamini	→	% 6,25 (*)
Distile su	→	Toplam 100 olacak şekilde yeter

miktarda

Sıvı parafin, Abil M90, sodyum klorür ve distile su 75 °C'de 1500 spm'de 5 dakika santrifüje edildikten sonra soğuk su banyosuna konuldu. Daha sonra 1500 spm'de 30 dakika daha santrifüje edildikten sonra buzdolabında 5 °C'ye geldikten sonra E vitamini ilave edildi.

Hazırlanan bu emülsiyonun ;

Ortalama damlacık boyutu: 28,8 µm

İletkenliği. 40 µs

Viskozitesi: 20,4 Pa.s (10 s<sup>-1</sup>)

### 3.3.2 Sekonder Emülsiyon (E vitaminsiz solüsyon)

Primer emülsiyon → %80

Pluronik → %0,8

Distile su → Toplam 100 olacak şekilde yeter

miktarda

Bu karışım 700smp'de 15 dakika santrifüje edildikten sonra 10 °C'lik su banyosuna konularak sekonder emülsiyon elde edildi.

Tavşanlara radyasyon uygulanmadan önce tüm tavşanların 2 numaralı alanlarına hazırlanan %5'lik E vitamini solusyonundan 2 gr homojen ve topikal olarak uygulandı. Radyasyon uygulanmasından sonra da yedi gün süre ile aynı bölgeye aynı dozda %5'lik E vitamini solusyonu topikal olarak uygulandı.

### 3.4 RADYASYON UYGULANMADAN ÖNCEKİ HAZIRLIK

Anestezi için yeteri kadar bekledikten sonra ve 2 numaralı alanlara %5'lik E vitamini solusyonu, 3 numaralı alanlara da içinde E vitaminin olmadığı %5'lik E vitamini solusyonu hazırlamak için kullandığımız solusyon 2 gr topikal olarak uygulandı. Tavşanlar tek tek lineer akseleratör cihazına alındı. Tavşanların sırtındaki 5x15 cm'lik alanlar oturtulduktan sonra bu alanı tamamen kaplayacak şekilde 12mm kalınlığında bolus konuldu.



### 3.5 KULLANILAN ENERJİ VE DOZU

Radyasyon uygulanması için gerekli tüm hazırlıklar yapıldıktan sonra her bir tavşanın sırtına açılan alanlara lineer akseleratör cihazında 6 MeV ile tek doz 1000cGy radyasyon uygulandı. (Resim 1).



Resim 1: Tavşanlara radyasyon vermek için kullandığımız cihaz.

### **3.6 TAVŞANLARDAN CİLT BİYOPSİLERİNİN ALINMASI**

Cilt biyopsisi almak için STIEFEL marka 6 mm çapındaki punch biyopsi seti kullanıldı. Tüm tavşanların her üç alanından birer tane punch biyopsi alınarak %10'luk formol içerisine konuldu.

### **3.7 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Tavşanların ciltlerinden alınan bu biyopsiler, ışık mikroskopunda kör olarak değerlendirildi.

### **3.8 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Bu çalışmada Mann – Whitney U Testi kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

## 4 SONUÇLAR

### 4.1 Akut Cilt Reaksiyonlarının Klinik Sonuçları

Gerek %5'lik E-vitamini solüsyonunun uygulandığı alanlarda ve gerekse E vitaminsiz solüsyonun uygulandığı alanlardaki cilt reaksiyonları, hiçbir solüsyon uygulanmadığı sadece radyasyonun uygulandığı alanlardaki cilt reaksiyonlardan daha fazla tespit edildi. (Bkz Resim 2)

Alan 1 ve alan 2'ye ait cilt reaksiyonları bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Alan 1 ile alan 3'e ait cilt reaksiyonları bulguları arasındaki farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Alan 2 ile alan 3'e ait cilt reaksiyonları bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak, iki tavşanda alan 2'ye ait cilt reaksiyonu, aynı tavşanların alan 3'e ait cilt reaksiyonundan daha düşük skorlu idi. (Bkz Tablo 1 ve Resim 3)

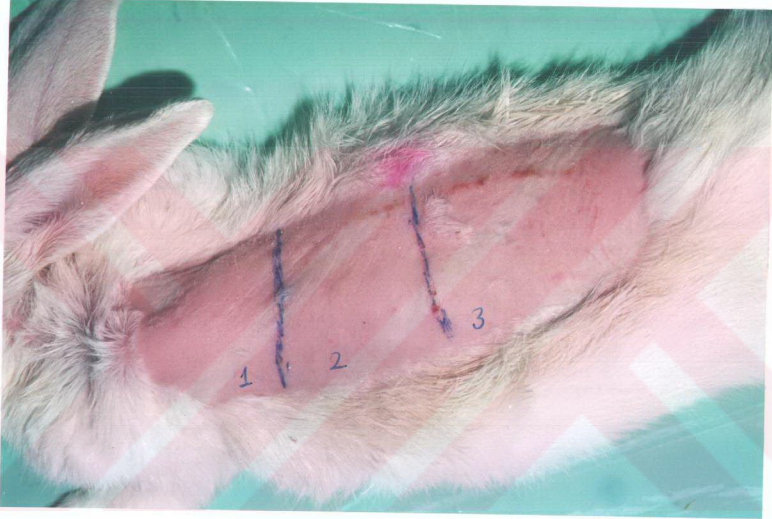
Tabloda; Alan 1: Sadece RT

Alan 2: RT + %5 E-Vitamini

Alan 3: RT + E-Vitaminsiz Solüsyon

Tavşan No	1 No'lu Alan	2 No'lu Alan	3 No'lu Alan
1	1	2	2
2	1	2	2
3	2	3	3
4	2	3	3
5	2	3	3
6	2	2	3
7	2	2	2
8	2	2	2
9	2	3	3
10	2	2	3

**Tablo 1:** Tavşanlarda tespit edilen her bir alanın RTOG kriterlerine göre skortlama sonuçları



**Resim 2:** Sadece RT verilen 1 ile no'lu alanda Grade 2 reaksiyon, hem topikal %5'lik E-Vitamini kullanılan 2 no'lu alanda hem de E-vitaminsiz solusyonun uygulandığı 3 no'lu alanda grade 3 reaksiyon dikkati çekmektedir



**Resim 3:** Sadece RT verilen 1 ile no'lu alanda Grade 2 reaksiyon, topikal %5'lik E-Vitamini kullanılan 2 no'lu alanda yine grade 2 reaksiyon, 3 no'lu alanda ise grade 3 reaksiyon dikkati çekmektedir.

#### 4.2 Histopatolojik Sonuçlar

Tüm tavşanlarda tüm alanlarda değişik derecelerde epidermal değişiklikler saptandı. Bu epidermal değişiklikler; yüzeysel deri kaybı ve kabuklanma, akantoz, hücrelerde dizilme düzensizlikleri, bazal tabaka dejenerasyonu şeklinde idi.

Dermal değişiklikler ise, üst dermiste ödem, değişik yoğunlukta nötrofiller ve lenfositten ibaret infiltrat, kapillerlerde genişleme, kıl folliküllerinin kaybı veya hacimlerinin küçülmesi şeklinde idi.

Bu histopatolojik değişiklikleri gruplar arası belirli bir standarda koymak mümkün olmadı.

## 5 TARTIŞMA

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda vitamin E eksikliğinin ozon, nitrojen dioksid ve hiperbarik oksijene olan hassasiyetinin artmasına yol açtığı görölmüştür (54). Hayvanların yiyeceklerine vitamin E eklenmesi gümüş, civa, kurşun, selenyum, karbontetraklorür, benzen gibi kimyasal toksinlerin zararlı etkilerinden korumaktadır (8).

Malick ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmalarında farelere verilen 8 Gy gamma ışını öncesinde ve sonrasında E vitamini eklenmiş diyet ile yapılan beslenme sonucunda radyasyonun hayatta kalış üzerine olan zararlı etkisi azalmamıştır. Ancak radyasyon uygulanmasından hemen sonra enjeksiyonla verilen  $\alpha$ - tokoferolün radyasyon lethallitesini belirgin derecede azalttığını görmüşlerdir (44).

Sugiyama ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında Çin Hamster V79 hücre kültürüne  $\alpha$ - tokoferol uyguladıktan sonra mutajenik ve kromozomal aberrasyon yapıcı özelliği olan sodyum kromatı ( $\text{Na}_2\text{CrO}_4$ ) ekleyip kromozomal bozuklukları incelemişler. Sonuçta  $\alpha$ - tokoferol uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha düşük oranda kromozomal bozukluk tespit edilmiştir (69).

EI-Nahas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında tabii antioksidanlar olan E ve C vitaminlerinin radyoprotektif etkileri incelenmiştir. Çalışmalarında ratlar farklı gruplara ayrılmıştır. Mide tüpü yoluyla 6 ay boyunca her gün bir gruba 100mg/kg bir



gruba 300mg/kg C vitamini, bir gruba 100mg/kg, diğetine de 300mg/kg E vitamini verilmiştir. Bunların kontrol gruplarına ise su verilmiştir. Tüm hayvanlara bütün vücuda tek doz 400 rad radyasyon verilmiş. Tüm gruplarda kemik iliği hücrelerinde kromozomal bozuklular incelenmiş. Sonuçta günlük 300mg/kg E vitamini verilen grupta kromozomal kromozomal bozukluk kontrol grubuna göre istatistik olarak da anlamlı derecede düşük bulunmuştur (16).

F. Gaboriau ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında sağlıklı kişilerden aldıkları fibroblast hücrelerinin kültürünü yapmışlardır. Bu fibroblast hücre kültürleri iki gruba ayrılmıştır. Bir grup hücre kültürüne E-vitamini eklenmiş, her iki grup hücre kültürüne de UV ışını uygulanmıştır. Her iki grupta, hücrelerde anizotropi ve hücre hasarının bir göstergesi olarak laktik dehidrogenaz (LDH) oranlarına bakılmıştır. UV ışını verilmezden önce iki grup arasında belirgin fark bulunmazken, UV ışını verildikten sonra, E vitamini eklenen gruptaki hücrelerde E vitamini eklenmeyen gruptaki hücrelere göre LDH ve anizotropi düzeylerinin düşük olması E-vitamininin hücre hasarını önlediğini göstermektedir (21).

Maralee McVean ve Daniel C. Liebler farelerde yaptıkları çalışmalarında UVB ışınının fare epidermis hücrelerinin DNA'sında yaptığı hasarın  $\alpha$ - tokoferol ile önlenebildiğini görmüşlerdir (46).

UV ışınının indüklediği deri hasarında geçerli hipotez UV radyasyonunun deride serbest radikallerin ortaya çıkmasına yol açmasıdır.  $\alpha$ -tokoferol ise lipidlerin oksidasyonunu önleyen mükemmel bir serbest radikal temizleyicidir (20, 51).

Facial hipermelanozisli hastaların serumlarında ölçülen lipid peroksidaz düzeylerinin yüksek olması ve atopik dermatitli kişilerde de sağlıklı kişilere göre serum lipid peroksidaz düzeyinin yüksek olması sebebiyle lipid peroksidaz ile deri hastalıkları arasında bir ilişki olabileceği söylenmektedir (31).

A. Ya. Potapenko ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PUVA'nın (Psoralene Ultraviole A) deride yol açtığı eritemin ve derinin mekanoelektriksel özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin tokoferoller aracılığı ile inhibe edilebildiği görülmüştür (55).

N. Khettab ve arkadaşları A ve E vitaminlerinin deride serbest radikallerin ortaya çıkması ve poliamin sentezinin inhibe edilmesi yoluyla fotoprotektif etkilerini konfirme etmek amacıyla yaptıkları çalışmada kılız farelerin epidermisinde doymamış yağ asidlerinin serbest radikaller ( $\text{OH}^\cdot$ =Hidroksil ve single oksijen= $\text{O}^\cdot$  radikali) ile peroksidasyonu sonucu açığa çıkan son ürün olan ve sitotoksik ve mutajenik ajan (6, 63) olan malonil dialdehid (MDA) seviyesine bakılmış. Sonuçta E ve A vitaminlerinin doymamış yağ asidlerinin peroksidasyonunu önleyerek hücreyi hasardan koruduğunu rapor etmişlerdir (39).

Yapılan başka bir çalışmada kılız farelere UV-B uygulandıktan sonra hayvanların derilerine topikal olarak %1'lik, %2,5'luk ve %5'lik vitamin-E asetat kremi uygulanmış. 18 saat sonra MDA (malonil dialdehid) seviyesine bakıldığında MDA seviyesi en fazla %5'lik vitamin-E asetat kremi uygulanan grupta görülmüştür (34). Biz de çalışmamızda hayvanların cildine topikal olarak %5'lik E-vitamini uyguladık.

Shindo ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmalarında UV radyasyonu uygulamasından sonra epidermisde bulunan antioksidanlardan ( $\alpha$ -tokoferol, ubiquinol 9, ubiquinone 9, askorbik asid, glutatyon)  $\alpha$ -tokoferol'ün diğer antioksidanlara göre daha fazla düştüğünü bulmuşlardır (65).

E vitamini eksikliğinin deride ne gibi sonuçlara yol açabileceğini araştırmak amacıyla A. Igarashi ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan çalışmada, bir grup farenin diyeti 100 gr'lık diyet içinde 23 mg E vitamini olacak şekilde ayarlanmış. Diğer grup farenin diyetine ise hiç E-vitamini konmamıştır. 3 ay ve 6 ay sonra UV ışını uygulanmadan önceki ve sonraki subkutan dokunun lipid peroksidaz içeriği ve soluble kollejen oranına bakılmış. Vitamin E'den yoksun diyetle beslenen hayvanlarda belirgin şekilde azalmış soluble kollejen tespit edilmiş. Ayrıca vitamin E'den yoksun beslenen hayvanlarda hem deride hem de subkutan dokuda UV ışınından hem önce hem de sonra lipid peroksidaz düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma da E vitamininin lipid peroksidazı inhibe ederek deriyi hasardan koruduğunu göstermektedir (36).

UV radyasyonu deriye uygulandığı zaman deride serbest radikallerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda vitamin E'nin topikal olarak uygulanması deride ornitin dekarboksilaz enzimini azaltmak ve membran fosfolipidlerinin dekarboksilasyonunu önlemek suretiyle UV ışınının deride yol açtığı hasarı azalttığı görülmüştür (73).

Edmond F. Ritter ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmalarında UV ışınının epidermiste yol açtığı hasarın topikal E-vitamini uygulanması ile önlenip önlenmediğini incelemiştir. Farelerin derilerine UV-ışını uyguladıktan sonra bir grup hayvana bir hafta boyunca topikal olarak E-vitamini solusyonu, diğer gruba da topikal etanol uygulamışlar. Bir hafta sonunda alınan biyopsiler ile UV ışını uygulanmadan önce aldıkları biyopsileri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda ise topikal E vitamininin, epidermisi UV ışınının zararlı etkilerinden koruduğunu belirtmişlerdir (59).

Lonnie R. Emrey ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada radyasyona bağlı akut enteritte E-vitamininin etkisi incelenmiş. 20mg/kg dozdan intraperitoneal yoldan 6 gün boyunca her gün E vitamini uygulandıktan sonra karın bölgelerine Cesium 137 ile tek doz 10 Gy radyasyon uygulanan grupta, jejunum, ileum ve kolonda sıvı absorpsiyonu E vitamini uygulanmayan gruplara göre normale daha yakın değerde bulunmuştur. Sonuçta E-vitamini, radyasyonun bazı zararlı yan etkilerini önlemektedir demişlerdir (17).

Bazı araştırmacılar, E–vitamini dışında antioksidan etkisi olan vitaminlerin de cilt üzerine etkisinin olup olmadığını incelemişlerdir. Böyle bir alışma Halperin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Edward C. Halperin ve arkadaşları, radyasyonun akut cilt reaksiyonlarının önlemeye yönelik çift kör randomize prospektif çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya 84 hasta alınmıştır. Hastaların hepsine ortalama 50 Gy eşdeğeri radyoterapi verilmiştir. Hastaların radyoterapi sahalarına %10'luk C–vitamini solusyonu uygulanmış. Bu çalışmalarının sonucunda radyasyon dermatitini önlemede topikal C–vitamini solusyonunun belirgin bir faydasının olmadığını rapor etmişlerdir (30).

Başka bir çalışmadaki bulgular göstermiştir ki UV radyasyonunun deride yol açtığı bazı erken hasarların önlenmesinde topikal E vitamininin uygulanması diyetteki E vitamininden daha efektiftir (58). Ayrıca Ronald C. Wester ve Howard Mainbach yaptıkları çalışmalarında E vitamininin deriye topikal olarak uygulanımının sistemik uygulanım gibi faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (73).

Yine başka bir deneyde yeterli konsantrasyonda E vitamininin topikal olarak uygulanması ile efektif olarak lipid peroksidasyonunun önlenmesi ile kılırsız farelere uygulanan yüksek tek doz UV ışınının deride yol açtığı hasarın önlenemediği gösterilmiştir (35). Biz de alışmamızda E vitaminini topikal uygulayarak iyonizan radyasyonun yol açtığı akut cilt reaksiyonlarının önlenip önlenemediğini klinik ve histopatolojik olarak inceledik. Çalışmamıza aldığımız hayvanların cildine %5'lik E-

vitamini solüsyonunu 2cc homojen olarak daha önceden belirlenen alanlara uyguladık.

Sonuçta klinik gözlemlerimize göre gördük ki; %5'lik E-vitamini solüsyonu uyguladığımız alanlarda ve E-vitaminsiz solüsyonu uyguladığımız alanlarda ortaya çıkan akut cilt reaksiyonları, tek başına radyasyon verdiğimiz alanlardaki akut cilt reaksiyonlardan daha şiddetli idi. Biz %5'lik E-vitamini solüsyonu hazırlamak için yağ/su/yağ tipi çoklu emülsüyon kullandık. Bu sonucu yağın radyasyonun akut reaksiyonlarını artırmasına bağladık. Ayrıca radyasyon etkisi ile açığa çıkan serbest radikallerin, solüsyon içindeki su ile reaksiyona girerek ek serbest radikaller açığa çıkmasına ve açığa çıkan bu ek serbest radikallerin ise radyasyonun akut reaksiyonlarını artırmasına da bağladık.

İki hayvanda %5'lik E-vitamini solüsyonu uyguladığımız alandaki akut cilt reaksiyonu, E vitaminsiz solusyon uyguladığımız alana göre daha düşük skorlu idi. Ayrıca diğer hayvanlarda da %5'lik E-vitamini solüsyonu uyguladığımız alanlardaki akut cilt reaksiyonu, E vitaminsiz solusyon uyguladığımız alanlara göre rölatif olarak daha azdı. Ancak RTOG krieterlerine göre skorladığımızda her iki alana ait bulgular aynı skorlu idi. Bunu ise, şöyle yorumladık: Aslında E-vitamini radyasyonun akut reaksiyonunu azaltmaktadır. Ancak kullandığımız yağ/su/yağ emülsüyonuna bağlı olarak artan reaksiyondan dolayı E-vitamininin etkisi görülemiyor veya kullandığımız konsantrasyon yetersizdi.

%5'lik E-vitamini uyguladığımız alanlar ile E-vitaminsiz solüsyonu uyguladığımız alanların RTOG skorlama sonuçları arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Çalışmada kullanılan hayvan sayısı daha fazla olsaydı belki de bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı çıkacaktı.

Sonuç olarak; radyasyonun akut cilt reaksiyonları üzerine topikal E-vitamini uygulanmasının etkinliğini kanıtlamak için ya da E-vitamini etkisizdir diyebilmek için, E-vitamininin başka eriyikler içindeki ve daha yüksek konsantrasyonda kullanıldığı daha çok sayıda hayvan içeren çalışmalara gerek vardır.

## ÖZET

Radyoterapi, birçok malign hastalıkta küratif ya da palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Radyasyon hastalıklı dokuya uygulanırken, geçtiği diğer sağlam organ ve dokulara da etki eder. Bu dokuların başında cilt gelmektedir. Aslında son yıllarda kullanılmakta olan yüksek enerjili fotonların cilt koruyucu etkisi olmakla birlikte bazen göğüs duvarı, baş-boyun gibi bölgelerde ya da cilt tümörlerinde özellikle cilt ve cilt altına yüzeysel radyasyon vermek istediğimiz alanlar olmaktadır. Radyasyonun ciltteki akut etkileri eritemden nekroza kadar değişmektedir. Nadiren de olsa radyasyona bağlı cilt reaksiyonları bazen tedaviyi sınırlamaktadır. Literatürde, PUVA tedavisinin reaksiyonlarını önlemeye yönelik E vitamini kullanımı olmakla birlikte (55), iyonizan radyasyonun akut cilt reaksiyonlarında topikal E Vitamini kullanımına rastlanmamıştır. Bu çalışma topikal E vitamini uygulamasının iyonizan radyasyonun yol açtığı akut cilt reaksiyonlarını gözlemek amacıyla yapılmıştır. Radyasyon etkisinin çoğunu serbest radikaller aracılığıyla yapar. Vitamin E'nin ise antioksidan özelliği vardır. Çalışmamıza 10 tavşan aldık. Tavşanların sırtına 5x5cm boyutlarında üç alan açtık. Bu alanlara 12 mm kalınlığında bolus koyduktan sonra 6MeV enerji ile tek doz 1000cGy radyasyon uyguladık. Radyasyon uygulamadan önce ve sonra bir hafta boyunca alanlardan birisine %5'lik E vitamini solüsyonu, birisine %5'lik E vitamini solüsyonu hazırlamak için kullandığımız solüsyonu topikal olarak uyguladık. Diğer alana herhangi bir ilaç uygulamadık. Bir hafta sonunda akut cilt reaksiyonlarını RTOG kriterlerine göre skorladık. Ayrıca bir hafta sonunda tüm tavşanların her üç alanından punch biyopsiler aldık. Sonuçta %5'lik E vitamini ve E



vitaminsiz solüsyonu topikal olarak uyguladığımız alanlardaki reaksiyonları daha fazlaydı. Bunu ise solusyonları hazırlamak için kullandığımız yağ ve suyun radyasyonun reaksiyonunu artırmasına bağladık.

Sonuç olarak; radyasyonun akut cilt reaksiyonları üzerine topikal E-vitamini uygulanmasının etkinliğini kanıtlamak için ya da E-vitamini etkisizdir diyebilmek için, E-vitamininin başka eriyikler içindeki ve daha yüksek konsantrasyonda kullanıldığı daha çok sayıda hayvan içeren çalışmalara gerek vardır.



**KAYNAKLAR**

1. Ames BN: Dietary Carcinogens and Anticarcinogens; Oxygen Radicals and Degenerative Diseases. *Science*. 4617:1256-1264, 1983
2. Arena V: Ionizing Radiation and Life. The C.V. Mosby Company, Saint Louis 1971, pp:543
3. Awwad HK: Radiation Effects on Normal Tissues: General Principles, In: Radiation Oncology: Radiobiological and Physiological Perspectives, Kluwer Academic Publishers, 1990, Dordrecht/Boston/London, Chapter III.1, pp:109-127
4. Awwad HK: Early Reacting Tissues: Skin. In: Radiation Oncology: Radiobiological and Physiological Perspectives, Kluwer Academic Publishers, 1990, Dordrecht/Boston/London, Chapter III.3, pp:189-221
5. Ayres S and Mihan R: Vitamin E and Dermatology. *Cutis*. 16:1017-1021, 1975
6. Basu AK and Marnett LJ: Unequivocal Demonstration that Malondialdehyde is a Mutagen. *Carcinogenesis*. 4, 3: 331-333, 1983
7. Berkow R, Fletcher AJ: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 16th Edition, Nobel Tıp Kitabevi, 1995, pp. 965-966

8. Bieri JG, Corash L, Hubbard VS: Medical Uses of Vitamin E. The New England Journal of Medicine. 308:1063-1071, 1983
9. Bilge N: History of Radiotherapy in Turkey. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 35:5, 1069-1072, 1996
10. Borek C, Ong, A, Mason H, Donahue L and Biaglow JE: Selenium and Vitamin E Inhibit Radiogenic and Chemically Induced Transformation In-Vitro via Different Mechanisms. Proc. Natl. Acad. Sci. 83:5, 1490-1494, 1986
11. Burton GW and Ingold KU: Vitamin E as an in vitro and invivo Antioxidant. Annals of New York Academy of Sciences. 570:7-22, 1989
12. Del Maestro RF: An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology. Acta Physiol Scand Suppl. 492:153-168, 1980
13. Denekamp J., Bartelink H. and Rubin P: Correction for The Use of The SOMA LENT Tables. American and European Working Committees. Radiother Oncol, 39:2, 191, 1996
14. Diplock AT, Xu GL, Yeow CL and Okiliola M: Relationship of Tocopherol Structure to Biological Activity. Tissue Uptake and Prostaglandin Biosynthesis, Annals of New York Academy of Sciences. 570:72-84, 1989

15. Dökmeci İ: Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitapevleri, 1992, s. 683
16. El-Nahas SM, Mattar FE and Mohamed AA: Radioprotective Effect of Vitamin C and E. Mutation Research. 301:143-147, 1993
17. Empey LR, Papp JD, Jewell LD and Fedorak RN: Mucosal Protective Effects of Vitamin E and Misoprostol During Acute Radiation-Induced Enteritis In Rats. Digestive Diseases and Sciences. 37, 2:205-214, 1992
18. Fennema OR: Vitamin E, In: Food Chemistry, Third Edition 1996, Marcel Dekker, USA, pp: 553-554
19. Fragata M, Bellemare F: Model of Singlet Oxygen Scavenging by  $\alpha$ -Tocopherol in Biomembranes. Chem. Phys. Lipids. 27:93-99, 1980
20. Fuchs J, Mehlhorn R and Packer L: Free Radical Reduction Mechanisms In Mouse Epidermis Skin Homogenates. J Invest Dermatol. 93:5 633-640, 1989
21. Gaboriau F, Morlière P, Marquis I, Moysan A, Géze M and Dubertret L: Membrane Damage Induced In Cultured Human Skin Fibroblasts by UVA Irradiation. Photochemistry and Photobiology. 58, 4:515-520, 1993

22. Galioğlu O: Gıda Kimyası. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Matbaası, 1990, s. 88-89
23. Gallo-Torres HE: Obligatory Role of Bile For The Intestinal Absorption of Vitamin E. *Lipids*, 5:379-384, 1970
24. Gebhart E, Wagner H, Grziwok K and Benhsen H: The Action of Anticlastogens in Human Lymphocyte Cultures and Their Modification by Rat-Liver S9 Mix. *Studies with Vitamins C and E. Mutation Research*. 149:1, 83-94, 1985
25. Hall EJ, Cox JD, Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy: In: Moss, William T. Moss, James D. Cox, eds. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. 7th Edition. St. Louis. Mosby-Year Book, Inc., USA, 1994 Chapter:1, pp: 3-66
26. Hall EJ: The Physics and Chemistry of Radiation Absorption, In: *Radiobiology for The Radiologist*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, Third Edition, Chapter 1, pp:1-16
27. Hall EJ: Radiosensitizers, In: *Radiobiology for The Radiologist*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, Third Edition, Chapter 9, pp:179-200

28. Hall EJ: Radioprotectors, In: Radiobiology for The Radiologist, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, Third Edition, Chapter 10, pp: 201 – 209
29. Hall EJ: Time, Dose and Fractionation in Radiotherapy, In: Radiobiology for The Radiologist, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, Third Edition, Chapter 12, pp:239-259
30. Halperin EC, Gaspar L, George S, Darr D and Pinnell S: A Double-Blind, Randomized, Prospective Trial to Evaluate Topical VitaminC-Solution For The Prevention of Radiation Dermatitis. Int. J Radiation Oncology Biol. Phys. 26:413-416, 1993
31. Hayakawa R: Melanosis Faciei Femina and Hydroperoxide. Nishinohon J. Der. 39:70-74, 1977
32. Hayflick L: Theories of Biological Aging, Experimental Gerontology. 20:3-4, 145-159, 1985
33. Holum CF: Chemistry for Life Sciences and Biology, CRP Press, 1994, pp. 947
34. Idson B: Vitamins in Cosmetics An Update Part II: Vitamin E. DCI. 147(2): 20-61, 1990

35. Idson B: Vitamins and The Skin. *Cosmetics & Toiletries Magazine*. 108:79-94, 1993
36. Igarashi A, Uzuka M and Nakajima K: The Effects of Vitamin E Deficiency on Rat Skin. *British Journal of Dermatology*. 121: 43-49, 1989
37. Kappus H, Diplock AT: Tolerance and Safety of Vitamin E: A Toxicological Position Report. *Free Radic. Biol. Med.* 13:1, 55-74, 1992
38. Kazanç MB: Antioksidan Vitaminler. *Sendrom*. 9(7):14-23, 1997
39. Knett N, Amory Marie-Claude, Briand G, Bousquet B, Combre A, Forlot P and Barey M: Photoprotective Effect of Vitamins A and E on Polyamine and Oxygenated Free Radical Metabolism In Hairless Mouse Epidermis. *Biochimie*. 70:1709-1713, 1988
40. Leibovitz BE, Siegel BV: Aspects of Free Radical Reactions In Biological Systems: Aging. *Journal of Gerontology*. 35:1, 45-56, 1980
41. Lucy JA: Functional and Structural Aspects of Biological Membranes: A Suggested Structural Role For Vitamin E in The Control of Membrane Permeability and Stability. *Annals of New York Academy of Sciences*. 203:4-11, 1972

42. Mac Mohan MT and Thompson GR: Comparison of The Absorption of A Polar Lipid, Oleic Acid, A non-polar Lipid,  $\alpha$ -Tocopherol From Mixed Micellar Solution and Emulsions. *Eur J Clin Invest*, 1:161-166, 1970
43. Machlin AJ, Nocka C: Vitamin E: Biochemical Function & Its Role In Cosmetics, *DCI*. 138:46-49,77, 1986
44. Malick MA, Roy RM and Sternberg J: Effect of Vitamin E on Postirradiation Death In Mice. *Experientia*. 34:9, 1216-1217, 1978
45. Mayer P, Pittermann W and Wallat S: The Effects of Vitamin E on The Skin. *Cosmetics & Toiletries Magazine*. 108:99-109, 1983
46. Mcvean M and Liebler DC: Inhibition of UVB Induced DNA Photodamage In Mouse Epidermis by Topically Applied  $\alpha$ -Tocopherol. *Carcinogenesis*. 18, 8:1617-1622, 1997
47. Molenaar I, Hulstaert CE, Hardonk MJ: Role in Function and Ultrastructure of Cellular Membranes. In: Machlin LJ, ed. *Vitamin E: a Comprehensive Treatise*. New York: Marcel Dekker, 1980, pp:372-389
48. Morris GM, Hopewell JW: Change In The Cell Kinetics of Pig Epidermis After Single Doses of X-Rays. *Br J Radiol*. 61, 723:205-211, 1988



49. Murphy ME, Scholich HW and Sies H: Alpha-Tocopherol Microsomal Lipid Peroxidation. *Annals of New York Academy of Sciences*. 570:22-30, 1989
50. Olsan JA, Kobayashi S: Antioxidants in Health and Disease: Overview. *Proc Society Experimental Biology and Medicine*. 200:2, 245-247, 1992
51. Pathak MA and Startton K: Free Radicals In Human Skin Before and After Exposure to Light. *Arch Biochem Biophys*. 123:3, 468-476, 1968
52. Perez CA, Brady LW: Principles and Practice of Radiation Oncology, 2nd Edition; Lippincott Company, 1992, pp: 50 – 53
53. Perez CA, Brady LW, and Roti Roti JL: Overview, In: Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd Edition; edited by Perez CA, Brady LW. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Copyright 1997 Chapter 1, pp:1-78
54. Plaa GL, Witschi H: Chemicals, Drugs and Lipid Peroxidation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 16:125-141, 1976
55. Potapenko A Ya., Abijev GA, Pistov M Yu, Roshchupkin DI, Vladimirov Yu A, Pliquett F, Ermolayev AV, Sarycheva IK. and Evstigneeva RP: PUVA-Induced Erythema and Changes in Mechanoelectrical Properties of Skin. Inhibition by Tocopherols. *Archives of Dermatological Research*. 276:12-16, 1984

56. Prasad KN, and Edwards-Prasad J: Effects of Toxopherol (Vitamin E) Acid Succinate on Morphological Alterations and Growth Inhibition In Melanoma Cell In Culture. *Cancer Research*. 42:2, 550-555, 1982
57. Radner BS and Kennedy AR: Supression of X-Ray Induced Transformation by Vitamin E in Mouse C3H/10T1/2 cells. *Cancer Letters*, 32:1, 25-32, 1986
58. Record IR, Dreosti IE, Konstantinopoulos M and Buckley RA: The Influence of Topical and Systemic Vitamin E on Ultraviolet Light-Induced Skin Damage In Hairless Mice. *Nutr Cancer*. 16:3-4, 219-225, 1991
59. Ritter EF, Axelrod M, Minn KW, Eades E, Rudner A M, Serafin D and Klitzman D: Modulation of Ultraviolet Light-Induced Epidermal Damage: Beneficial Effects of Tocopherol. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 100, 4:973-980, 1997
60. Seven A, Candan G: Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyonu. *Klinik Gelişim*. 8:3906-3911, 1995
61. Sever S: Kozmetik Amaçlı Kullanılan Su/Yağ/Su Tipi Çoklu Emulsiyonların Formulasyonları ve Fiziksel Stabilitelerinin İncelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmositik Etnoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi Ankara-2000, Tez yöneticisi; Yrd. Doç. Dr. Figen Ocak

62. Sever S, Ocak, F: A Topical w/o/w Multiple Emulsion Prepared With Pluronic F127 or Tetronic 908 as A Hydrophilic Surfactant; Formulation, Characterization and Release Studies, 4th Int. Cosm. Sym., Proceeding, pp:212 İstanbul, 2000
63. Shamberger RJ, Corlett CL, Beaman, KD and Kasten BL: Antioxidants Reduce The Mutagenic Effect of Malonaldehyde and beta-propiolactone. Part IX: Antioxidants and Cancer. Mutation Research. 66:4, 349-355, 1979
64. Shimm DS and Cassady JR: The Skin. In: Moss, William T. Moss, James D. Cox, eds. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 7th Edition. St. Louis. Mosby-Year Book, Inc., USA, 1994, Chapter:4 pp: 99-118
65. Shindo Y, Witt E, Han D, Tzeng B, Aziz T, Nguyen L, Packer L: Recovery of Antioxidants and Reduction In Lipid Hydroperoxides In Murine Epidermis and Dermis After Acute Ultraviolet Radiation Exposure. Photodermatology Photoimmunology Photomedicine. 10:183-191, 1994
66. Shklar G, Schwartz J, Trickler DP, Niukian K: Regression by Vitamin E of Experimental Oral Cancer. J. Natl Cancer Inst. 78:5, 987-992, 1987

67. Sies H, Stahl W, Sundquist AR: Antioxidant Functions of Vitamins. Vitamin E and C, Beta-carotene and other Carotenoids. The Annals of The New York Academy of Sciences. 30, 669:7-20, 1992
68. Srinivasan V and Weiss JF: Radioprotection by Vitamin E: Injectable Vitamin E Administered Alone or With WR-3689 Enhances Survival of Irradiated Mice. Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys. 23:4, 841-845, 1992
69. Sugiyama M, Lin X and Costa M. Protective Effect of Vitamin E Against Chromosomal Aberrations and Mutation Induced by Sodium Chromate In Chinese Hamster V79 Cells. Mutation Research. 260:19-23, 1991
70. Sure B: Dietary Requirement for Reproduction II. The Existence of A Specific Vitamin for Reproduction. Journal of Biol Chem. 58:693-699, 1974
71. Tannenbaum SR, Mergens W: Reactions of Nitrite with Vitamin C and E. Annuals New York Academy of Sciences, 355:267-279, 1980
72. Trickler D and Shklar G: Prevention by Vitamin E of Experimental Oral Carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst. 78:1, 165-169, 1987
73. Wester RC and Maibach HI: Absorption of Tocopherol Into and Through Human Skin. Cosmetics & Toiletries Magazine. 112: 53-57, 1997

74. Williams HC, Buffham R, du Vivier A: Successful Use of Topical Vitamin E Solution in The Treatment of Nail Changes in Yellow Nail Syndrome. Arch Dermatol. 127:7, 1023-1028, 1991

75. Withers RH, McBride WH: Biologic Basis of Radiation Therapy, In:Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd Edition; edited by Perez CA., Brady LW., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Copyright 1997 Capter 2, pp:79-118

76. Yalçın AS: Antioksidanlar, Klinik Gelişim, 1998, 11:342-346