

Radyoaktif iyot verilen sıçanlarda tükürük bezleri üzerinde E vitaminin radyasyondan koruyucu etkisinin değerlendirilmesi

An evaluation of the radioprotective effect of vitamin E on the salivary glands of radioactive iodine in rats

Dr. Filiz Aydoğan,¹ Dr. Hasan İkbâl Atılğan,² Dr. Gökhan Koca,³ Dr. Nihat Yumuşak,⁴ Dr. Emine Aydın,¹
Dr. Murat Sadıç,³ Dr. Meliha Korkmaz,³ Dr. Salih Tuncal,⁵ Dr. Ethem Erdal Samim¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

⁵Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada radyoaktif iyot (RAİ; ¹³¹I) uygulanmış sıçanların tükürük bezlerinde E vitamininin akut etkisi incelendi ve radyasyondan koruyucu etkiye sahip olup olmadığı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 16 Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta ¹³¹I oral yolla ve 1 ml serum fizyolojik uygulandı. İkinci grupta ¹³¹I ve 1 ml E vitamini intraperitoneal olarak verildi. E vitaminine radyoaktif iyot tedavisinden iki gün önce başlanılarak yedi gün süreyle devam edildi. Sekizinci günde tükürük bezleri çıkarıldı ve histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm bezlerin interstisyel alanındaki değişiklikler, parotis ve sublingual bezlerin asiner epitelyal hücrelerindeki değişiklikler kontrol grubuna kıyasla, E vitamini grubunda daha az sayıda sıçanda izlendi. Submandibüler bezin asiner epitelyal hücrelerinde panasiner enflamasyon dışındaki histopatolojik değişiklikler, E vitamini grubunda daha az sayıda sıçanda tespit edildi.

Sonuç: İnterstisyel alan ve asiner epitelyal hücrelerde E vitamini grubunda daha az sayıda sıçanda değişiklikler gözlemlendiği göz önüne alındığında, tüm bezlerin interstisyel alanı, parotis ve sublingual bezlerin asiner epitelyal hücreleri için E vitamininin akut dönemde koruyucu etkilerinin olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: ¹³¹I tedavisi; antioksidan; histopatoloji; sıçan; tükürük bezi; E vitamini.

Objectives: This study aims to examine the acute effect of vitamin E on salivary gland of radioactive iodine (RAI; ¹³¹I)-induced rats and to evaluate whether vitamin E have a radioprotective effect.

Materials and Methods: Sixteen Wistar albino rats were used in the study. The rats were divided into two groups. The first group was administered ¹³¹I orally and 1 ml physiological saline. The second group was administered ¹³¹I and 1 ml vitamin E intraperitoneally. Vitamin E was started two days before the RAI therapy and continued for seven days. On the eighth day, salivary glands were removed and evaluated histopathologically.

Results: There was no statistically significant difference between the groups. The changes in the interstitial space of all glands and in acinar epithelial cells of parotid and sublingual glands were observed in a lower number of the rats of vitamin E group, compared to the controls. Except panacinar inflammation, histopathological changes in acinar epithelial cells of the submandibular gland were noticed in a lower number of the rats of vitamin E group.

Conclusion: Considering the changes in the interstitial space and acinar epithelial cells in a lower number of the rats of vitamin E group, we conclude that vitamin E may have protective effects for interstitial space of all glands and acinar epithelial cells of the parotid and sublingual glands during the acute period.

Key Words: ¹³¹I treatment; antioxidant; histopathology; rat; salivary gland; vitamin E.



Radyoaktif iyot (RAİ; ¹³¹I) yıkılması sırasında hem beta hem gama enerjilerinin her ikisini de yayan bir izotoptur. Tiroid foliküler hücreler ya da diferansiye tiroid kanser hücrelerinde konsantre olur.^[1] Bu nedenle RAİ tedavisi tirotoksikozlu hastalarda ve cerrahi sonrasında diferansiye tiroid kanserli hastalarda hiperfonksiyone tiroid dokusunun, tiroid doku artığının, bölgesel veya uzak tümör dokularının yok edilmesinde önemli bir tedavi seçeneğidir.^[2-4]

Eksternal radyasyon ve RAİ tedavisi serbest radikal üretimine neden olarak hücresel zedelenmeye yol açar.^[5] Radyoaktif iyot tedavisinin oksidatif strese yol açtığı dolayısıyla lipidler, proteinler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi hücre yapılara önemli ölçüde zarar verdiği bilinir.^[6]

Aerobik organizmalar enzimatik ve nonenzimatik antioksidan defans sistemleri tarafından serbest radikallere karşı korunur.^[7] Nonenzimatik antioksidan defans sistemlerinden biri de E vitamini dir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The U.S. Food and Drug Administration; FDA) 2000 yılında insanlarda normal fizyolojik fonksiyonlarda E ve C vitamini ile selenyumun diyet antioksidanları olduğunu ve reaktif oksijen türlerinin etkilerini azalttığını onaylamıştır.^[8] E vitamini lipoproteinler ve hücre membranları içinde bulunan ve yağda eriyen en önemli antioksidanlardan biri olarak bilinir.

En güçlü serbest radikal kovuculardan biridir.^[6] Antioksidan aktivitesine bağlı olarak immün yanıtı artırdığı ve optimize ettiği görülür ve doku hasarını önlemek için serbest radikal molekülleri ile reaksiyona girer. Membranların oksidatif zedelenmesini baskılar.^[7] E vitamini düşük toksisite avantajına sahiptir ve farmakolojik dozlarda uygulandığında radyasyondan koruyucu etkisi vardır.^[9]

Radyoaktif iyot tedavisinin akut ve kronik komplikasyonları diferansiye tiroid kanserli hastalarda ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Tükürük bezlerinde radyasyona bağlı hasar RAİ tedavisinin en yaygın komplikasyonlarından biridir.^[4] Tükürük bezi yan etkileri RAİ tedavisi uygulanan tiroid kanserli hastalarda morbiditenin kaynağı olabilir.^[2] Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında tükürük bezleri üzerinde radyasyondan koruyucu etkinliği olabilen bir ajanın kullanılması hastanın yaşam kalitesini yükseltecektir.

İngilizce literatürde yaptığımız taramaya göre RAİ uygulanmış tükürük bezlerinde E vitamini-

nin etkilerine ilişkin herhangi bir histopatolojik veri yoktur. Bu çalışma RAİ'ye bağlı tükürük bezi hasarında E vitamininin etkilerini histopatolojik olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Amacımız ¹³¹I uygulanmış sıçanların tükürük bezlerinde akut dönemde E vitamininin etkisini histopatolojik olarak incelemek ve radyasyondan koruyucu etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma kurumumuzun hayvan deneyleri yerel etik kurulu (prot: 14/200, 04.06.2013) tarafından onaylandı ve hastanenin deney hayvanları laboratuvarında yürütüldü. Çalışmada yaşları 3-5 ay, ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 16 adet Wistar albino türü erkek sıçan kullanıldı. Çalışmadan en az bir hafta önce sıçanların laboratuvar koşullarına uyumu sağlandı. Sıçanlar oda sıcaklığının 21±2 °C ve nemin %65-70 olduğu 12 saat aydınlık/karanlık siklusların sağlandığı ortamda polypropilen kafeslerde tutuldu ve standart yem ve su ile beslendi. Radyoaktif idrar bulaşından korunmak için emici tek kullanımlık örtü altında steril ped kılıf kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak kontrol grubu (n=8) ve E vitamini grubu (n=8) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunda 3 mCi (111 MBq) ¹³¹I gastik gavaj yoluyla ve 1 ml serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı.^[3] E vitamini grubunda aynı miktarda ve aynı uygulama şekliyle ¹³¹I verilmesine ilave olarak 1 ml/gün E vitamini (300 IU/ml, Evigen, Aksu, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal olarak verildi. E vitamini tedavisi RAİ tedavisinden iki gün önce başlanarak tedaviden sonra beş gün süreyle devam edildi. Son doz uygulanmasını takiben 24 saat sonra, deneyin sekizinci gününde sıçanlar 50 mg/kg intraperitoneal propofol (Abbott Laboratuvarları, İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulanarak dekapite edildi ve histopatolojik inceleme için sağ parotis, submandibüler ve sublingual bezleri çıkarıldı. Histopatolojik analiz için örnekler %10 formaldehitte fikse edildi. Parafin mum bloklara ve cam lam üzerine yerleştirildi. Kesitler hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandı. Deneysel protokolü bilmeyen patolog tarafından tüm örnekler ışık mikroskobu (Olympus BX-50; Olympus, Tokyo, Japan) ile incelendi. Kontrol ve E vitamini grubunda parotis, submandibüler ve sublingual bezler tükürük bezi zedelenmesine ilişkin histopatolojik parametreler asiner epitelyal hücrelerde (ödem, vakuolizasyon, panasiner enflamasyon,

nekroz, atrofi), interstisyel alanda (periduktal fibrozis, periduktal lenfosit infiltrasyonu, periduktal akıntı), duktal sistemde (duktal ektazi, skuamöz metaplazi) ve vasküler sistemde (skleroz, stenoz) varlığına göre analiz edildi.^[3]

İstatistiksel yöntemler

İstatistiksel analizler Windows için 15.0 versiyon SPSS paket programında (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yapıldı. Etkilenme varlığı sayı ve yüzde ile özetlendi. Kontrol ve E vitamini grupları arasında etkilenme varlığı bakımından farklılık olup olmadığı Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Grup içi değerlendirmelerde ise Cochran Q ve McNemar testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Kontrol ve E vitamini grupları arasında parotis, submandibüler ve sublingual bezlerde histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Ancak tüm bezlerin interstisyel alandaki periduktal fibrozis, periduktal infiltrasyon, periduktal akıntı parametrelerindeki değişiklikler E vitamini verilen

grupta kontrol grubuna göre daha az sayıdaki sıçanda izlendi. Parotis ve sublingual bezlerde asiner epitelyal hücrelerdeki ödem, vakuolizasyon, panasiner enflamasyon, nekroz, atrofi parametrelerindeki değişiklikler E vitamini grubundaki sıçanların daha azında görüldü. Submandibüler bezin asiner epitelyal hücrelerinde panasiner enflamasyon dışında diğer histopatolojik değişiklikler diğer iki bezdeki E vitamini grubundaki ile benzerdir. Histopatolojik sonuçlar Tablo 1, 2 ve 3'de özetlenmiştir. Kontrol ve E vitamini grubundan bazı örnekler Şekil 1-9'da verilmiştir. Gruplar içinde histopatolojik parametrelere göre bezler arasındaki yapılan değerlendirmede anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Radyoaktif iyot vücuda gastrointestinal sistemle girer, emilim yolu ile sistemik sirkülasyona geçer ve renal sistemden atılır.^[1] ¹³¹I'nın tiroid dokuları tarafından spesifik olarak alınmasından ayrı olarak tükürük bezlerinde sodyum-iyodür (Na/I) simporterin aracı olduğu aktif taşıyıcı mekanizmasıyla birikir.^[5] Sodyum-iyodür simporterin açığa çıkması tükürük bezleri,

Tablo 1. Parotis bezde kontrol ve E vitamini grubunda istatistiksel sonuçlar

Parotis	Kontrol grubu (n=8)			E vitamini grubu (n=8)			p (Gruplar arası)
	Sayı	Yüzde	p	Sayı	Yüzde	p	
Asiner epitelyal hücreler							
Ödem	4	50.0		2	25.0		0.608
Vakuolizasyon	3	37.5		2	25.0		1.000
Panasiner enflamasyon	2	25.0		1	12.5		1.000
Nekroz	2	25.0		1	12.5		1.000
Atrofi	4	50.0		1	12.5		0.282
Grup içi p değeri			0.736			0.896	
İnterstisyel alan							
Periduktal fibrozis	3	37.5		2	25.0		1.000
Periduktal infiltrasyon	3	37.5		1	12.5		0.569
Periduktal akıntı	2	25.0		1	12.5		1.000
Grup içi p değeri			0.867			0.779	
Duktal sistem							
Duktus ektazisi	2	25.0		1	12.5		1.000
Skuamöz metaplazi	4	50.0		1	12.5		0.282
Grup içi p değeri			0.688			1.000	
Vasküler sistem							
Skleroz	3	37.5		3	37.5		1.000
Stenoz fibrin trombus	2	25.0		1	12.5		1.000
Grup içi p değeri			1.000			0.500	

Tablo 2. Sublingual bezde kontrol ve E vitamini grubunda istatistiksel sonuçlar

Sublingual	Kontrol grubu (n=8)			E vitamini grubu (n=8)			p (Gruplar arası)
	Sayı	Yüzde	p	Sayı	Yüzde	p	
Asiner epitelyal hücreler							
Ödem	3	37.5		2	25.0		1.000
Vakuolizasyon	3	37.5		1	12.5		0.569
Panasiner enflamasyon	3	37.5		0	0.0		0.200
Nekroz	4	50.0		1	12.5		0.282
Atrofi	4	50.0		2	25.0		0.608
Grup içi p değeri			0.969			0.675	
İnterstisyel alan							
Periduktal fibrozis	4	50.0		3	37.5		1.000
Periduktal infiltrasyon	3	37.5		1	12.5		0.569
Periduktal akıntı	2	25.0		0	0.0		0.467
Grup içi p değeri			0.651			0.174	
Duktal sistem							
Duktus ektazisi	1	12.5		2	25.0		1.000
Skvamöz metaplazi	4	50.0		2	25.0		0.608
Grup içi p değeri			0.250			1.000	
Vasküler sistem							
Skleroz	4	50.0		0	0.0		0.077
Stenoz fibrin trombus	1	12.5		3	37.5		0.569
Grup içi p değeri			0.375			0.250	

lakrimal bezler, mide mukozası, süt bezleri, plasenta ve timus gibi pek çok nontiroidal dokularda gösterilmiştir.^[5,10,11] Tükürük bezleri sodyum/potasyum/klorür (Na/K/Cl) kotransport sisteminde Cl'nin yerine iyodu koyarak iyodu konsantre eder.^[12] Radyoaktif iyota terapötik maruziyetin RAİ'nin konsantre olduğu hedef dokularda hücre sel zedelenmeye ve oksidatif strese neden olduğu bilinir.^[13] Tükürük içine ¹³¹I'nın taşınmasının belli başlı yeri parotis bezinin intralobüller kanallarının epitelyumudur.^[5] İyot periduktal kapillerlerden alınır, duktal epitelyum tarafından konsantre edilir ve kanal lümeni içine salgılanarak ağız boşluğu içine nakledilir.^[4,5] Serumdakine göre 20 ile 100 kat konsantrasyonda tükürük içinde bulunur.^[1,4]

Radyoaktif iyot geçişi sırasında tükürük bezleri irradyasyonun zedeleyici etkisine maruz kalır.^[5] Tükürük bezlerine iyonize radyasyonun etkilerine ilişkin bazı hipotezler tartışılmıştır. Bunlardan birisi radyasyona bağlı hücre membran zedelenmesinin sonucu olarak hücrelerden salınan bazı litik proteinlerin etkisi ile hücre lizisinin olduğunu varsayan granülasyon hipotezidir.^[13] Diğer bir hipotez de serbest oksijen

radikalleri oluşturarak membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olmasıdır.^[9,14]

Na/K/Cl kotransport sisteminden ¹³¹I'nın geçişi düzgün fonksiyonlu nakil sisteminin kabiliyetine bağlıdır. Bu sistemin fonksiyonun RAİ tedavisi sırasında radyasyon tarafından etkilendiği bilinir.^[12] Bu nakil sistemi çoğunlukla duktal hücrelerde yaygın olduğu için, atılımın bozulması RAİ'nin neden olduğu kronik skleroz, akut periduktal enflamasyon, duktal sistem tıkanması ile birlikte olabilir.^[4,12]

Tükürük bezlerinin ¹³¹I irradyasyonu glandüler damarların endotelinde zedelenmeye neden olur. Kapiller permeabilitede artış plazma proteinleri ve elektrolitlerin çevredeki interstisyel dokular içine akışıyla sonuçlanır. Aynı zamanda zedelenmiş irradiye intralobüller kanallar, tükürük içine plazma proteinlerinin girişini önleme ve süzme kabiliyetini kaybeder. ¹³¹I'nın parankim ve salgılayıcı kanallar üzerine etkileri birbirinden bağımsızdır.^[4]

Seröz ve müköz hücreler iyonize radyasyonun zararlı etkilerine duyarlıdır.^[4] Seröz sekreatuar granüller çinko, demir ve manganez gibi

Tablo 3. Submandibüler bezde kontrol ve E vitamini grubunda istatistiksel sonuçlar

Submandibüler	Kontrol grubu (n=8)			E vitamini grubu (n=8)			p (Gruplar arası)
	Sayı	Yüzde	p	Sayı	Yüzde	p	
Asiner epitelyal hücreler							
Ödem	3	37.5		1	12.5		0.569
Vakuolizasyon	3	37.5		2	25.0		1.000
Panasiner enflamasyon	2	25.0		2	25.0		1.000
Nekroz	3	37.5		1	12.5		0.569
Atrofi	4	50.0		1	12.5		0.282
Grup içi p değeri			0.923			0.921	
İnterstitiyel alan							
Periduktal fibrozis	3	37.5		2	25.0		1.000
Periduktal infiltrasyon	2	25.0		1	12.5		1.000
Periduktal akıntı	2	25.0		1	12.5		1.000
Grup içi p değeri			0.846			0.779	
Duktal sistem							
Duktus ektazisi	1	12.5		2	25.0		1.000
Skvamöz metaplazi	2	25.0		2	25.0		1.000
Grup içi p değeri			1.000			1.000	
Vasküler sistem							
Skleroz	2	25.0		3	37.5		1.000
Stenoz fibrin trombus	2	25.0		1	12.5		1.000
Grup içi p değeri			1.000			0.625	

sitoplazma içine akabilen metallere zengindir bu akış hücre ölümünü de içeren otolize neden olur. Özellikle parotis bez asinisinde bulunan seröz hücrelerin, predominant olarak submandibüler bezde olan müköz hücrelere göre daha fazla radyasyona duyarlı olduğu var sayılır. Klinik olarak ¹³¹I tedavisinde, submandibüler ve sublingual bezler bir dereceye kadar radyasyona daha dirençli olurken, en duyarlı bez parotis olarak kabul edilir.^[9] Çalışmamızda her iki grup içinde bezler arasında histopatolojik parametrelere göre anlamlı fark bulunmadı.

Tükürük amilaz, immünglobulinler, lizozimler gibi proteinler vasıtasıyla oral fonksiyonun sürdürülmesinde çeşitli rollere sahiptir. Konuşma, yutma ve tat almada önemli olan ağız mukozasının yağlanması yapar. Tükürük üretiminde ya da akımında azalma ya da kayıp bu fonksiyonları bozabilir. Tüm bu etkiler radyasyon sonrası ya da RAI tedavisinin morbiditesi ile ilişkilidir.^[15]

Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında hafif geçici rahatsızlıktan kalıcı kserostomi ve diş çürüğüne kadar değişen geniş spektrumda tükürük bezi

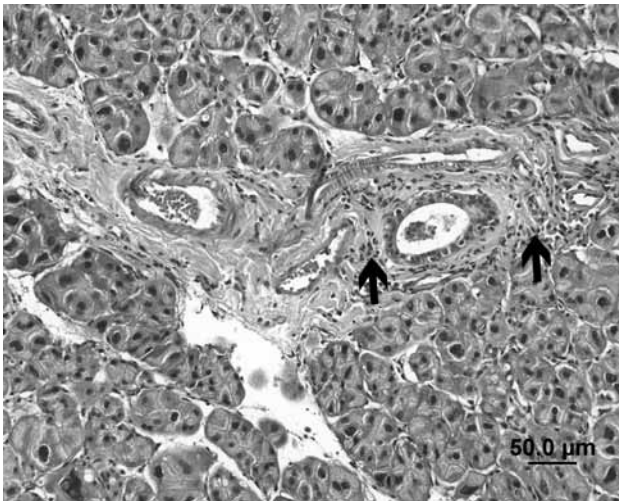
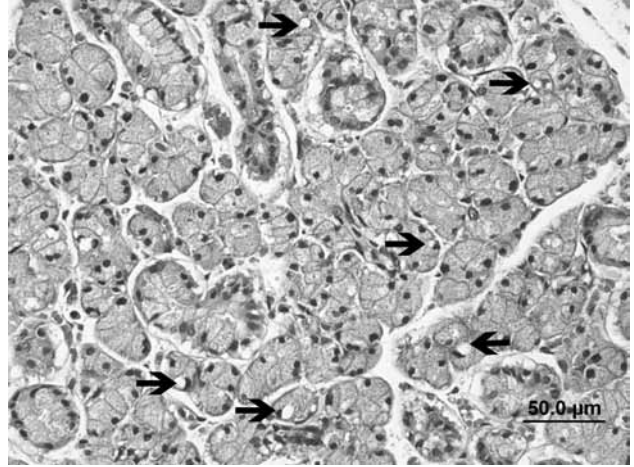
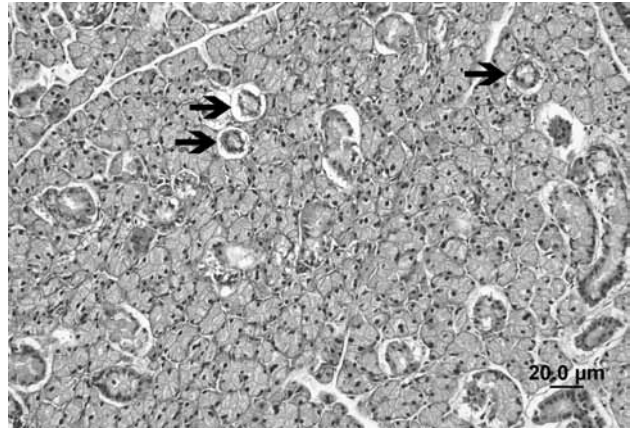
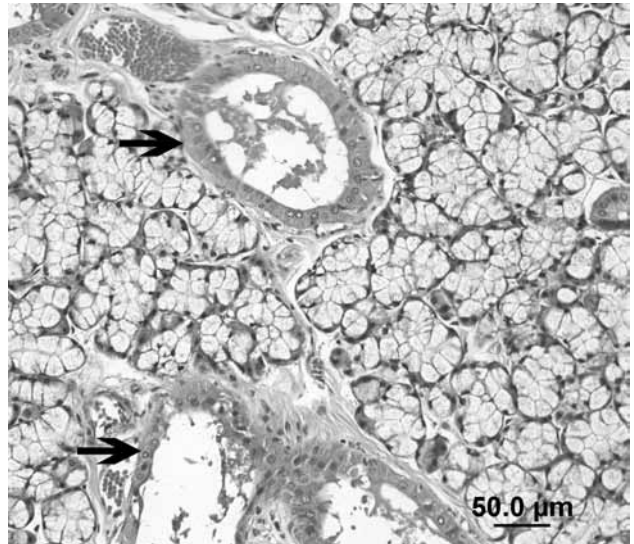
yakınmaları tanımlanmıştır.^[2,12] ¹³¹I'nın terapötik dozlarının uygulanmasından sonra ilk 96 saatte hemen kısa süreli, sonraki birkaç ay içinde orta süreli; üç ay ya da geç dönemde uzun süreli yan etkiler meydana gelir. Tükürük bezlerinde radyasyona bağlı zedelenmenin sıklıkla görülen yan etkileri ağırlı tükürük bezi şişliği ve kısa dönemde tat değişiklikleri, orta dönemde tat ya da koku kaybı ve sialadenitis, uzun dönemde kronik sialadenitis ve sicca sendromuna bağlı kserostomidir.^[12,16]

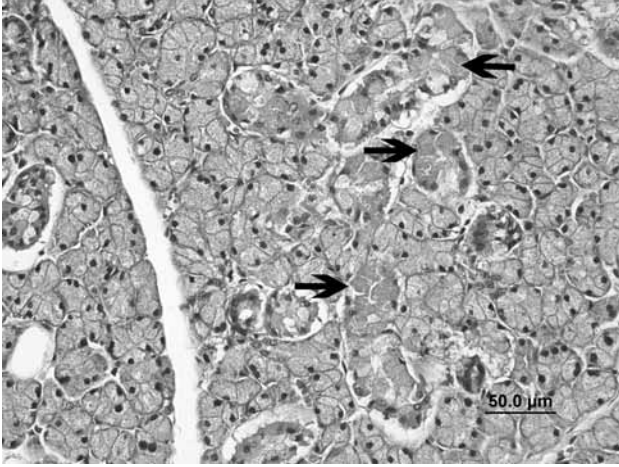
Bu yan etkileri azaltmak için iki ana strateji vardır. Birincisi, ¹³¹I'nın düşük dozunun uygulanmasıyla tükürük bezlerinin total radyasyon maruziyetini azaltmak, ikincisi koruyucu uygulamalar veya radyasyondan koruyucu ajanları kullanmaktır. Koruyucu uygulamalar tükürük salgısını artırmak, ¹³¹I'nın konsantrasyonunu azaltmak ve RAI'nin geçiş zamanını hızlandırmak için sialojik ajanları kullanmaktır.^[1,4] Bu amaçla iyi hidrasyon, ekşi şeker, limon suyu ve kolinerjik medyatörler ve parotis masajı önerilir.^[15,16] Bununla birlikte, bu yaklaşımların etkinliğini gösteren çalışma bulunmamaktadır.^[1,4]

Tablo 4. Parotis-sublingual-submandibüler bezler arası farklılıklara ilişkin *p* değerleri

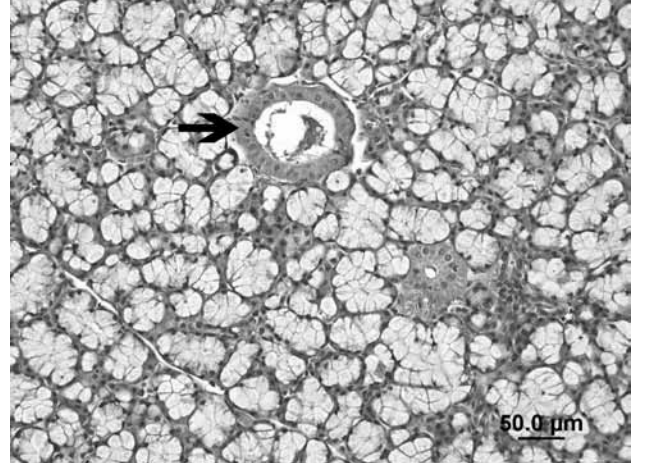
Parotis-sublingual-submandibüler	Kontrol grubu (n=8)	E vitamini grubu (n=8)
	<i>p</i>	<i>p</i>
Asiner epitelyal hücreler		
Ödem	0.867	0.779
Vakuolizasyon	1.000	0.819
Panasiner enflamasyon	0.779	0.368
Nekroz	0.651	1.000
Atrofi	1.000	0.779
İnterstisyel alan		
Periduktal fibrozis	0.779	0.819
Periduktal infiltrasyon	0.846	1.000
Periduktal akıntı	1.000	0.607
Duktal sistem		
Duktus ektazisi	0.717	0.779
Skvamöz metaplazi	0.513	0.779
Vasküler sistem		
Skleroz	0.607	0.165
Stenoz fibrin trombus	0.717	0.368

Hayvan deneylerine dayanarak iyonize radyasyona karşı antioksidanların kullanımının bir dereceye kadar koruma sağladığı kabul edilmesine karşın, radyasyondan koruyucu olarak bilinen antioksidanlar radyasyon maruziyetindeki hastalara yaygın olarak reçete edilmemektedir.^[9] Amifostin radyasyondan koruyucu ajan olarak bilinir. Çift kör sintigrafik çalışmalarda radyasyondan koruyucu etkisi denenmiştir. ¹³¹I tedavisinden sonra

**Şekil 1.** Kontrol grubundan parotis bezinde perivasküler ve periduktal infiltrasyon (H-E x 20).**Şekil 2.** Kontrol grubundan submandibüler bezde yoğun vakuoller dejenerasyon (H-E x 40).**Şekil 3.** Kontrol grubundan submandibüler bezde duktal atrofi (H-E x 20).**Şekil 4.** Kontrol grubundan sublingual bezde duktal ektazi (H-E x 20).



Şekil 5. Kontrol grubundan submandibüler bezde nekroz. Oklar nekrozu göstermekte (H-E x 40).



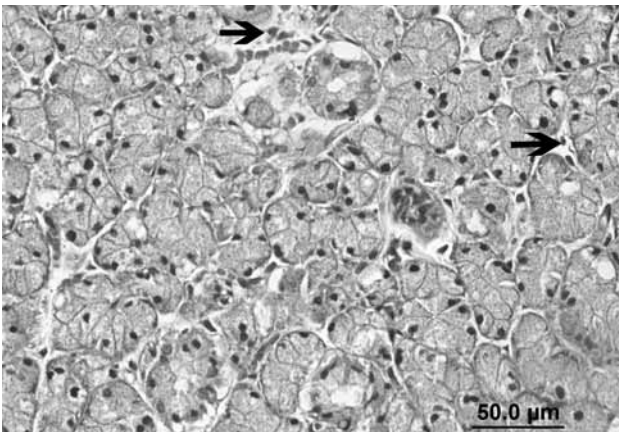
Şekil 6. E vitamini grubundan sublingual bezde duktal ektazi (H-E x 20).

tükürük bezi zedelenmesini önlemek için amifostinin profilaktik kullanımı bazı yayınlarda başarılı olarak bildirilmiştir.^[9,15] Buna karşın yüksek fiyatı, ciddi yan etkileri, zor bulunabilirliği ve insanlarda radyasyondan koruyucu etkisiyle ilgili yeterli kanıt eksikliği nedeniyle profilaktik ilaç olarak günümüzde kullanımda değildir.^[9]

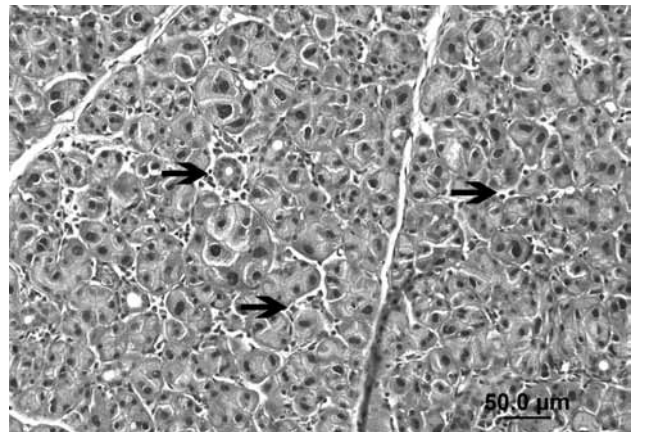
Sıçanlarda daha önce yapılmış çalışmalar, E vitamini ve diğer antioksidan vitaminlerin oksidatif stresi azaltarak, oral mukozit, kemik iliği supresyonu, bağırsak yaralanmaları, karaciğerdeki zedelenmeler ve katarakt gibi radyasyon etkili yaralanmalara karşı bir dereceye kadar koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir.^[9] Ramos ve ark.^[17] 15 Gy tek doz radyasyon verilmiş sıçanlarda E vitaminin koruyucu etkisini tükürük hacmini ölçerek çalışmışlardır. Radyasyona maruz kalma işleminden 24, 48 ve 72 saat önce üç kez verilen yüksek

doz E vitaminin 30 gün sonraki tükürük hacmi üzerine radyasyondan koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bhartiya ve ark.^[6] 37 MBq dozunda RAI'ye maruziyet öncesinde 15 gün süreyle E vitamini uyguladıkları deneysel çalışmalarında E vitamininin tükürük bezlerinde lipid peroksidasyonunu belirgin olarak azalttığını göstermişler ve radyasyondan koruyucu ajan olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada uygulanan RAI dozu bizim çalışmamıza göre daha düşük ve E vitamini uygulama süresi daha uzundur.

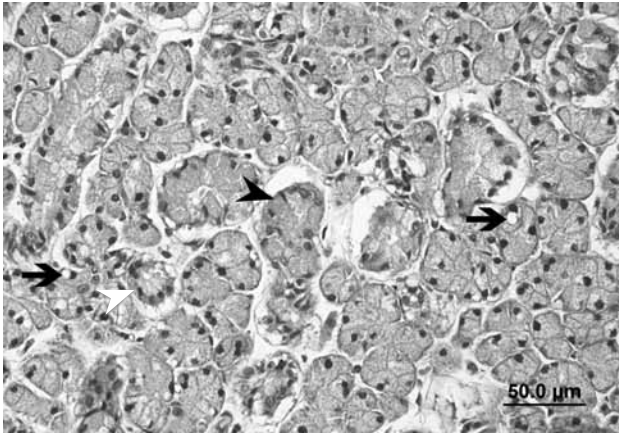
Diğer bir klinik çalışmada, Fallahi ve ark.^[9] RAI tedavisinden bir hafta önce başlayarak tedavi sonrasında dört hafta süreyle toplam beş hafta 800 IU/gün E vitamini uyguladıkları hastaların tükürük bezi fonksiyonlarını tedavi sonrasında altıncı ayda sintigrafik olarak değerlendirmişlerdir. E vitamini grubunda kontrol grubuna



Şekil 7. E vitamini grubundan submandibüler bezde perivasküler ve periduktal (glandüler) infiltrasyon (H-E x 40).



Şekil 8. E vitamini grubundan parotis bezde perivasküler ve periduktal infiltrasyon (H-E x 20).



Şekil 9. E vitamini grubundan submandibüler bezde hafif vakuolasyon (oklar) ve hafif nekroz (siyah okbaşı), hafif duktal atrofi (beyaz okbaşı) (H-E x 40).

göre tükürük bezi fonksiyonlarında azalma olmadığını gözlemişler ve E vitamininin tükürük bezinde RAI tedavisine bağlı disfonksiyondan koruyucu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmada RAI maruziyeti yapılmış sıçanlarda E vitaminin radyasyondan koruyucu etkisi akut dönemde histopatolojik veriler köken alınarak incelendi. Bu çalışma E vitamininin radyasyondan koruyucu etkisi ile ilgili akut dönemdeki histopatolojik verilere dikkat çeken ilk çalışmadır. Gruplar arasında deneysel çalışmada kullanılan hayvan sayısındaki kısıtlamaya bağlı olarak istatistiksel anlamlı fark olmamasına karşın, tüm bezlerde interstisyel alan ile parotis ve sublingual bezlerin asiner epitelyal hücrelerinde E vitamini grubunda kontrol grubuna göre daha az deney hayvanında histopatolojik parametrelere göre değişiklikler bulundu. Submandibüler bezde ise asiner epitelyal hücrelerde pansiner enflamasyon dışında E vitamini grubundaki bulgular diğer bezlerdekiyle benzerdir. Tüm bezlerin interstisyel alanı, parotis ve sublingual bezlerin asiner epitelyal hücreleri için E vitamininin akut dönem sırasında koruyucu etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda plasebo kontrollü geniş serili klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Teşekkür

Yazarlar çalışmanın istatistik analizindeki yardımlarından dolayı Dr. Sevilay Karahan'a ve hayvan laboratuvarındaki yardımları için Cengiz Yalçınkaya, Erkan Kaya ve Emir Kuşçu'ya teşekkür ederler.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Chow SM. Side effects of high-dose radioactive iodine for ablation or treatment of differentiated thyroid carcinoma. *JHK Coll Radiol* 2005;8:127-35.
2. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, Pentlow KS, Gonen M, Qualey R, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med* 2009;50:1605-10.
3. Koca G, Gültekin SS, Han U, Kuru S, Demirel K, Korkmaz M. The efficacy of montelukast as a protective agent against 131 I-induced salivary gland damage in rats: scintigraphic and histopathological findings. *Nucl Med Commun* 2013;34:507-17.
4. Jeong SY, Lee J. Radiation sialadenitis induced by high-dose radioactive iodine therapy. *Nucl Med Mol Imaging* 2010;44:102-9.
5. Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1778-85.
6. Bhartiya US, Raut YS, Joseph LJ, Hawaldar RW, Rao BS. Evaluation of the radioprotective effect of turmeric extract and vitamin E in mice exposed to therapeutic dose of radioiodine. *Indian J Clin Biochem* 2008;23:382-6.
7. Aydoğan F, Aydın E, Tastan E, Arslan N, Senes M, Ünlü I, Kavuzlu A. Is there a relationship between serum levels of vitamin A, vitamin E, copper and zinc and otitis media with effusion in children? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65:594-7.
8. Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 2003;189:1-20.
9. Fallahi B, Beiki D, Abedi SM, Saghari M, Fard-Esfahani A, Akhzari F, et al. Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer? *Nucl Med Commun* 2013;34:777-86.
10. Vayre L, Sabourin JC, Caillou B, Ducreux M, Schlumberger M, Bidart JM. Immunohistochemical analysis of Na⁺/I⁻ symporter distribution in human extra-thyroidal tissues. *Eur J Endocrinol* 1999;141:382-6.
11. Spitzweg C, Joba W, Schriever K, Goellner JR, Morris JC, Heufelder AE. Analysis of human sodium iodide symporter immunoreactivity in human exocrine glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4178-84.
12. Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. *Head Neck* 2011;33:686-90.

13. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1187-94.
14. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, et al. Oxidative stress and antioxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 1999;31:620-4.
15. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1277-86.
16. Solans R, Bosch JA, Galofré P, Porta F, Roselló J, Selva-O'Callagan A, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 2001;42:738-43.
17. Ramos FM, Pontual ML, de Almeida SM, Bóscolo FN, Tabchoury CP, Novaes PD. Evaluation of radioprotective effect of vitamin E in salivary dysfunction in irradiated rats. *Arch Oral Biol* 2006;51:96-101.