

160
TC.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**RADYOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM YAN ETKİLERİNİ
AZALTMADA LYCOPENENİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Funda Gül KÖSEOĞLU

Uzmanlık Tezi

T1602 /1-1

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Melahat Garipağaoğlu

" Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2003

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında olduğu gibi bu çalışmanın gerçekleşmesinde de sabır ve özveriyle beni destekleyerek yol gösteren Doç. Dr. Melahat Garipağaoğlu'na teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Yrd. Doç. Dr. Nejat Akbıyık, Prof. Dr. Musa Altun, Prof. Dr. Şahin Yazar, Prof. Dr. Ersin Lülecı, Yrd. Doç. Dr. Fatma Ataman, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur Demiral, Tıb. Rad. Fiz. Dr. Nina Tunçel yanında Radyoloji ve Nükleer Tıp Anabilim Dalları ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine saygı ve teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim. Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Uz. Dr. Gamze Dalmaz, Anabilim Dalımızdaki Araştırma Görevlisi arkadaşlarım, Radyasyon Fiziği Uzmanları, Tekniker, Hemşire, Sekreter ve Yardımcı Personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Gültekin Yücel, Prof. Dr. Tekinalp Gelen, Dr. K. Hakan Gülkesen ve çalışmanın tamamlanabilmesi için özveri ve titizlikle çalışan Uz. Dr. Nazif Aksoy, Dr. Ebru Yurdakonar, Vet. Dr. Şakir Atalay, Sağ. Tek. Erol Nizamoğlu, Fiz. Uz. Adem Ünal Kızıldağ, Tek. Hilal Vidinlioğlu ve tüm deney hayvanları laboratuvarı personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. TEMEL BİLGİLER	3
2.1. İnce Barsak Hücre Kinetiği	3
2.2. Radyoterapinin Gastrointestinal Sistemde Akut Histolojik Etkileri	4
2.2.1. Barsak dokusunda oluşan histolojik değişiklikler	4
2.2.2. Vasküler endotel değişiklikleri	8
2.2.3. Lenfatik sistem değişiklikleri	9
2.3. Gastrointestinal Sistemde Radyoterapiye Bağlı Gelişen Klinik Yan Etkiler	9
2.4. Radyoterapi Toksisitesini Azaltma Stratejileri	10
2.4.1. Radyoterapi Teknikleri	10
2.4.2. Cerrahi Teknikler	12
2.4.3. Radyoprotektif Ajanlar	12
3. HİPOTEZ	18
3.1. Lycopene	18
3.1.1. Antioksidan etki mekanizması	20
3.1.2. Antitümöral etki mekanizması	20
3.1.3. Antiinflamatuvar etki mekanizması	21

3.1.4. Diğer etki mekanizmaları	21
3.2. Amaç	21
4. GEREÇ ve YÖNTEM	22
4.1. Deney Hayvanları	22
4.2. Lycopene Uygulanması	23
4.3. Radyoterapi	24
4.3.1. Simülasyon	24
4.3.2. Sedasyon	24
4.3.3. Doz tanımı	24
4.4. Endpointler	24
4.4.1. Klinik değerlendirme	25
4.4.2. Biyokimyasal değerlendirme	26
4.4.3. Değerlendirme zamanı	28
4.5. İstatistik	28
5. BULGULAR	30
5.1. Klinik Değerlendirme Sonuçları	30
5.1.1. Ölüm	30
5.1.2. Kilo kaybı	30
5.1.3. İshal	32
5.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları	34
6. TARTIŞMA	37
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
ÖZET	
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

RT	Radyoterapi
KT	Kemoterapi
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
Gy	Gray
3D CRT	Üç boyutlu konformal radyoterapi
IMRT	Intensity modulated radyoterapi
TNF	Tümör nekrozis faktör
IL	İnterlökin
TGF	Transforming growth faktör
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substance
İGJ	Intracellüler gap junction
TBA	Thiobarbituric acid
MDA	Malondialdehid
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
rV90	Verilen dozun % 90'nını alan rektum volumü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

- 2.2.1 : İyonize radyasyon sonrası hücrede gelişen olaylar
- 3.1.1 : Retinol, β -karoten, lycopene ve luteinin kimyasal formülleri
- 4.1.1 : Örnek Wistar rat
- 4.1.2 : Deney hayvan grupları
- 4.2.1 : Gastrik lavaj ile besleme
- 4.4.1.1: İshal değerlendirme
- 4.4.2.1: Kan alma işlemleri
- 4.4.3.1: Tüm gruplar için biyokimyasal değerlendirme zamanları
- 5.1.2.1: Tüm gruplar için günlere göre kilo değişimi
- 5.1.3.1: Gruplara göre ishal görülme oranları ve ishal görülen ratlarda devam eden ishal süresi
- 5.2.1 : Plazma ortalama TBARS değerlerinin gruplar arasında günlere göre değişimi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge

5.1.2.1: Tüm gruplar için günlere göre kilo değişimi

5.1.3.1: Gruplara göre ishal görülme oranları ve ishal görülen ratlarda devam eden ishal gün sayısı

5.2.1 : Grupların günlere göre plazma ortalama TBARS düzeyleri

5.1.3.1: Gruplara göre ishal görülme oranları ve ishal görülen ratlarda devam eden ishal süresi

1. GİRİŞ

Malign hastalıkların tedavisinde, tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasıyla maksimum tümör kontrolü sağlamanın yanında tedaviye bağlı komplikasyonları en aza indirerek, normal dokuların yapısal ve fonksiyonel olarak korunması ve böylece uzun, sağlıklı, kaliteli bir yaşam sağlanması amaçlanır.

Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) direkt ve indirekt etkiyle DNA (Deoksi Ribonükleik Asit) hasarı ve hücre ölümüne neden olurken, tümörlü hücreler dışında normal dokuları da etkiler ⁽¹⁾. Malign hücrelerdeki DNA aktivitesinin daha fazla ve normal dokulara göre sublethal ve potansiyel lethal hasar tamirinin daha az olması nedeniyle, malign hücreler göreceli olarak RT ve kemoterapiden daha çok etkilenir ⁽²⁾. Normal dokularda oluşan akut ve kronik toksisite, RT uygulamalarında RT volümüne sınırlıyken, KT sistemik toksisitelere neden olur.

Genel olarak tümör kontrol oranı KT ve RT doz artışı ile artar ^(3, 4). Ancak uygulanan RT veya KT dozu, normal doku toleransı nedeniyle sınırlıdır. Normal doku toksisitesine bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalite nedeniyle, sitotoksik tedavilerin kullanımının ve dolayısıyla tedavi başarı oranının kısıtlanması, RT ya da KT ile kanser tedavisindeki ana sorunlardan biridir. Uygulanacak tedavinin dozu ve yoğunluğu tedavinin etkisine maruz kalan normal dokuların toleransına göre tanımlanır.

Son yıllarda cerrahi, RT, KT gibi tedavilerin kombine edildiği multimodal tedavilerle özellikle jinekolojik ve gastrointestinal sistem tümörleri başta olmak üzere, bir çok tümörde sağkalım ve/veya lokal kontrol oranları artmıştır ^(5, 6, 7). Bununla birlikte, ortaya çıkan akut yan etkiler de artar ^(8, 9). Radyoterapiye bağlı gelişen akut mukozal toksisite ve sistemik tedavilerde görülen akut hemotolojik toksisite, tedaviye ara verilmesine neden olabildiği gibi, planlanan tedavinin tamamlanmasını da engelleyebilir ^(5, 10).

Radyoterapi ve cerrahi tekniklerindeki gelişmeler, KT ajanlarındaki yenilikler ile sağlanan kür ve sağkalım oranlarındaki artış geç yan etki görülme sıklığını artırır. Tedavi sonrasında gelişen komplikasyonlar, uzun süren destek tedavisine ve hastaneye bağımlı yaşamaya neden olabilir ⁽¹¹⁾. Örneğin abdominopelvik ışınlamalarda görülen mesane ve barsak geç toksisiteleri yaşam kalitesini azaltabilir ve nadiren de mortaliteyle sonuçlanabilir ^(12, 13, 14, 15, 16). İleri yaş, eşlik eden inflamatuvar barsak hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastaya bağlı faktörler de yan etki görülme sıklığını etkiler ^(17, 18, 19, 20).

Son yıllarda, gelişen tedavi yöntemleri ile kansere spesifik sağ kalım artışı ve tarama yöntemlerinin yaygın kullanımıyla erken evre kanser oranlarının artması nedeniyle, tedaviye bağlı toksisitelerin azaltılması konusuna yoğun bir ilgi vardır. Terapötik kazancı arttırmak için konvansiyonel RT ve kemoterapiye tümör yanıtını arttıran biyolojik ajanlar, ayrıca tümör hücrelerindeki sitotoksik etkiyi azaltmadan normal dokuları seçici olarak koruyan radyoprotektanlar üzerinde çalışılmaktadır ⁽²¹⁾. Ancak rutin kullanıma uygun, ucuz, yan etkileri az, optimal, ideal bir radyoprotektif ajan bulunmamıştır ⁽²¹⁾.

2. TEMEL BİLGİLER

2.1. İNCE BARSAK HÜCRE KİNETİĞİ

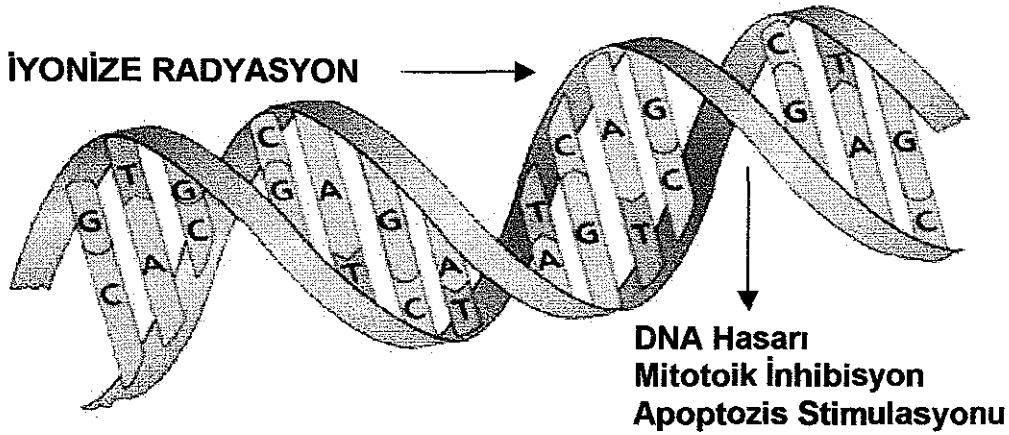
İnce barsak epitel hücreleri, hücre sikluslarının kısa olması ve hızlı proliferere olmaları nedeniyle oldukça radyosensitiftirler ⁽²²⁾. Örneğin jejunum mukozasında repopülasyon süresi yaklaşık 24 saattir, kolon ve mide mukozasında ise bu süre daha uzundur ⁽¹⁾.

CS Potten ve arkadaşları, fare ince barsağında radyasyon yanıtını inceleyen çalışmalarında ileumdaki cryptlerde yaklaşık 250 hücre olduğunu, bu hücrelerin yaklaşık % 60'ı olan 150 hücrenin aktif olarak hücre siklusunda ve bunların yarısının da S fazında bulunduğunu göstermişlerdir ⁽²²⁾. Prolifere barsak epitel hücrelerinin çoğunun hücre siklus zamanı 11 ile 19 saat arasında değişmekte, her cryptte yaklaşık her 5 dakikada bir hücre bölünmekte ve günde yaklaşık 300 yeni hücre meydana gelmektedir ⁽²²⁾. Yaşam döngülerini tamamlayan ince barsak epitel hücreleri lümene dökülerek atılırlar. Epitel hücrelerinin villus bazalinden villus tepesine göç zamanı villus geçiş zamanıdır ve bu süre 48 saat iken proliferatif kompartmandan villus tepesine göç, yani total geçiş zamanı ise 72 saattir ⁽²²⁾. BDF1 fare ince barsağında geçiş zamanı 3-4 gün iken insan oral mukozasında bu süre 10 gündür ⁽²²⁾. Radyoterapi sonrası yaşayan kök hücrelerin yeniden yapılanması için gereken 2 ile 4 gün boyunca epitel hücreleri villus tepelerine doğru göç etmeye devam ederler. Radyoterapiye bağlı gelişen akut ince barsak hasarı; kök hücrelerdeki hasara bağlı gelişen hücre yapımındaki azalma ya da yokluğuyla birlikte, var olan hücrelerin villus tepelerine göçleri sonucunda barsak lümenine atılmaları ile iyice belirginleşir ⁽²³⁾. Kök hücrelerin yenilenmesi ile bazalde panet hücreleri ve yaşayan, bölünen, canlı hücrelerle yeni cryptler oluşur ⁽²²⁾.

2.2. RADYOTERAPİNİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE AKUT HİSTOLOJİK ETKİLERİ

Radyoterapi, hem direkt hem de oksijen radikalleri üzerinden indirekt etkisiyle DNA hasarı ve apoptozis stimülasyonu sonucu hücre ölümüne, ayrıca mitotik inhibisyona neden olur ⁽¹⁾. Şekil 2.2.1'de RT sonrası hücrede gelişen olaylar şematize edilmiştir. İnflamasyon, barier mekanizmaların bozulması ve fonksiyon kaybıyla sonuçlanan bu etkiler epitelial mukozayla kaplı, genitoüriner, gastrointestinal sistem ve oral mukozada belirgindir ⁽¹⁾.

Gastrointestinal sistemde radyasyona bağlı gelişen etkileri, barsak dokusu, vasküler endotel ve lenfatik sistem belirler.



Şekil 2.2.1: İyonize radyasyon sonrası hücrede gelişen olaylar

2.2.1. Barsak Dokusunda Oluşan Histolojik Değişikler

Pelvik RT uygulamalarında epitelial mukoza, major doz sınırlayıcı dokudur ve epitelial yapılar içinde radyoterapiye en duyarlı olanı ince barsaktaki columnar epiteldir ⁽²³⁾. Radyoterapinin proliferatif epitel hücrelerine olan etkileri radyasyon hasarında belirleyicidir ⁽²²⁾. Radyoterapiden sonra hücre ölümü, proliferasyonun geçici olarak durması ve villuslara doğru epitel hücre göçünün devam etmesi nedeniyle cryptler

küçülür ve epitel hücre sayısı azalır. Hücre sayısındaki azalış 2. günde başlar, 3. 4. günde iyice belirginleşir. Cryptlerde yaklaşık 250 olan toplam epitel hücre sayısının RT sonrası 24. saatte % 44 azalarak 140'a düştüğü, bildirilmiştir ⁽²²⁾.

Her cryptte sayıları net bilinmemekle beraber yaklaşık 4 ile 16 arasında klonojenik hücre bulunur ⁽²⁴⁾. Sayıları bazı ilaç çalışmalarında 30-40, düşük enerji β ışınlama çalışmalarında 4-16 arasında ve x-linked enzim markerleri ile yapılan mutasyon çalışmalarında 1 olarak bildirilmiştir ⁽²²⁾. Kullanılan yöntem de kök hücre saymada etkilidir, genel kanı ise crypt başına yaklaşık 4 olduğudur ⁽²²⁾.

Sağkalım, kalan bazı klonojenik hücrelerin repopulasyonu ile epitel rejenerasyonu ve yıkımı arasındaki dengeye bağlıdır. Sitotoksik hasarı takiben eğer cryptlerde halen canlı, rejeneratif, klonojenik hücre varsa bu hücrelerde bölünme potansiyeli artar, ikilenme zamanı azalır ve klonal büyüme ile cryptler ve villuslar tekrar rejenere edilir. Klonojenik hücre sayıları, sitotoksik hasar az ise hasarsız dönemdeki kadar azdır, hasar fazla ise sayıları 30'a kadar çıkabilir ⁽²⁵⁾. Eğer hiç klonojenik hücre yoksa crypt küçülmeye devam eder ve 2. günde hayalet crypt halini alır ya da yok olur. Birkaç rezidü epitel hücresi ve panet hücre kümesi hayalet cryptin varlığını işaret eder, 3. günde sterilize cryptler yok olur ⁽²²⁾.

Villuslardaki epitel hücrelerinin, crypt başına düşen kök hücre sayılarının azalması ve ölüm oranları uygulanan doza bağlıdır. Barsak hasarının ortaya çıkmasında moderate doz olarak kabul edilen 8 Gy, cryptlerde oldukça yaygın klonojenik hücre ölümüne neden olur. Bununla birlikte çok az sayıdaki cryptte total sterilizasyon görülür ⁽²²⁾.

Hayvanların yarısının 7 gün içinde ölümüne neden olacak doz, LD50/7 olarak tanımlanır. BFD1 fareleri için LD50/7; 11.7 ± 0.2 Gy'dir ⁽²²⁾. LD50/7 ile cryptlerin % 65'nin sterilize olduğu, kalan canlı % 35 cryptteki olası tek bir klonojenik hücrenin bile hayvanların % 50'sini yaşatabildiği gösterilmiştir. 13,5 Gy RT dozuyla ise cryptlerin hepsi olmasa da çoğunun sterilize olduğu ve hayvanların ancak % 10'unun yaşayabildiği bildirilmiştir ⁽²²⁾.

Proliferatif potansiyelleri yüksek olsa da bazı hücreler radyorezistan olabilir ve RT sonrası DNA'larını replike etmeye ve villuslara göçmeye devam edebilirler. Böylece barier fonksiyonlar kısmen devam eder ⁽²²⁾. Radyoterapiye dirençli hücreler ne kadar çoksa yan etkiler o kadar az görülecektir.

Genel olarak histolojik düzeydeki değişikliklerden epitel ve kök hücre azalması ve/veya kaybıyla sonuçlanan DNA hasarı, apoptozis, mitotik inhibisyon ve inflamasyon sorumludur ⁽¹⁾.

DNA hasarı

Radyasyon doku tarafından absorbe olduktan sonra hücrelerde özellikle kritik hedef olarak DNA ile etkileşir ve direkt etkiyle, çift sarmal kırıkları ve kromozom aberasyonlarıyla sonuçlanan DNA hasarına neden olur. Bu etki özellikle yüksek lineer enerji transferine sahip olan radyasyonlarda daha belirgindir ⁽¹⁾.

Apoptozis

Programlanmış hücre ölümüdür. Nekrozdan farklı olarak, embriyonik gelişim, T hücre gelişimi, metamorfoz, hormon bağımlı atrofi gibi bir çok normal biyolojik süreçte yer alır. Radyoterapi gibi sitotoksik ajanlarla artırılabilir ⁽²⁶⁾.

Histopatolojik olarak nükleusta bulunan kromatinlerde marjinal kondensasyon ve karakteristik hilal şekli görülür. Genel sitoplazmik bir kondensasyon ile birlikte nükleusta ve sitoplazmada fragmentasyon oluşur. Nekrotik hücrelerden farklı olarak apoptotik hücrelerde nükleer fragmentasyon sonrası membran bütünlüğü korunur ⁽²⁶⁾.

Crypt bazalindeki hücreler radyoterapiye çok duyarlıdır. 0.05 Gy gibi çok düşük dozlarda bile apoptozis gerçekleşir ancak 0,5 Gy'in üzerindeki dozlarda açık bir doz yanıt ilişkisi yoktur ⁽²²⁾. Crypt hücrelerindeki apoptozis radyasyon hasarının ilk görülen histolojik bulgusudur; RT sonrası 2. saatte

cryptlerin tabanında gözlenir ve 3-6 saatler arasında maksimuma ulaşır^(22, 27)

Çoğu epitel hücreleri zamanla cryptlerden villus tepelerine doğru hareket ettiklerinden, apoptotik hücre fragmanları ilerleyen zaman içinde villuslarda görülebilirler⁽²²⁾. Ölü hücreler ve apoptotik fragmanlar fagositozisle ortadan kaldırılırken bazı apoptotik fragmanlar ise crypt lümenine atılırlar⁽²²⁾.

Mitotik İnhibisyon

Sitotoksik maruziyet sonrası hücre siklusunda, hücrelerin G₂ fazına geçişindeki blokaja bağlı mitozda bulunan hücre sayısında azalma olur. Bu durum mitotik inhibisyon ya da gecikme olarak adlandırılır⁽²²⁾.

İnflamasyon

Radyoterapiye bağlı gastrointestinal yan etki patogenezinde, önemli basamaklardan biri mukozal inflamasyondur⁽²⁸⁾. Epitelyal hücre ölümüyle sonuçlabilen mukoza hasarında, sitokin aracılı^(29, 30, 31) ve oksidatif stresle oluşan^(32, 33) inflamasyon yer almaktadır.

Sitokin Aracılı İnflamasyon

İnflamasyon gelişiminde lökositlerin dokuya geçişi esastır ve bu geçiş kemotaktik sitokinler aracılığıyla yapılır. Sitokinler, stimule olmuş hücre ve dokulardan salınan, hücreler arası iletişimi sağlayan hormon benzeri proteinlerdir⁽³⁰⁾. Proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile gelişen mukozal inflamasyonun altında yatan mekanizmalar; erken vasküler endotelyal reaksiyon sonucu oluşan vazokonstriksiyon, takiben gelişen vazodilatasyon, permeabilite artışı, staz, damar içinde trombosit adezyonu, lökosit veya lenfositlerin inflamasyon alanına infiltrasyonu ve damar duvarına adezyonu olarak kabul edilmektedir⁽³⁴⁾.

Oksidatif Stresle Oluşan İnflamasyon

Radyasyona bağlı hücre hasarı oluşumunda aktif oksijen radikalleri önemli bir role sahiptir ⁽³⁵⁾. Oksijen radikalleri, membran fosfolipidlerinin poliansature yağ asitleri ile etkileşerek peroksidasyon ile membranlarda yapısal değişikliklere, membran bütünlüğünün bozulması ile hücre içeriğinin salınmasına ve doku hasarına neden olurlar ⁽³⁵⁾.

Radyasyona bağlı doku hasarının tespitinde biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Membran lipid peroksidasyonu; mitokondri, lizozom, mikrozom içindeki TBARS (Tiyobarbitürik acid reactive substance) ya da sitoplazmik enzim değişiklikleri ile gösterilebilir ⁽³⁵⁾. Mitokondrial marker enzimi olan glutamat dehidrogenaz, lizozom marker enzimi olan B- glukorinidaz, mikrozom marker enzimi olan glukoz 6 fosfatazin sitozol konsantrasyonlarındaki artış, radyasyonun doku hasarını gösterir ⁽³⁵⁾.

Son zamanlarda antioksidatif etki ile radyoterapinin normal dokuda oluşturduğu hasarı azaltan ajanlara ilgi artmıştır ^(36, 37, 38).

2.2.2. Vasküler Endotel Değişiklikleri

Kan damarlarının iç yüzeyini döşeyen vasküler endotel, absorpsiyon ve besin transportundan sorumludur. Normal şartlar altında endotel hücrelerinin hücre siklus oranı çok düşük ve proliferasyon hızı oldukça azdır ⁽³⁹⁾.

Genel olarak damarların radyasyona cevabında; endotel hücre hasarı, permeabilite değişiklikleri ve gelişen fibrozis belirleyicidir. Ancak bu etkiler epitel hücrelerine göre daha geç, haftalar aylar sonra oluşur ⁽²²⁾. Akut dönemde, endotel hücrelerinde şişme, dejenerasyon, nekrozis ile birlikte permeabilite artışı, perivasküler, subendotelyal ödem ve vasokonstriksiyon meydana gelir. Perivasküler ödeme bağlı damarlara dıştan bası ve trombozis gelişebilir. Geç dönemde ise damar duvarını

oluşturan düz kas hücrelerinin yerini kollajen lifler almaya başlar. Gelişen fibrozisle, damar duvarları elastikiyetini kaybederek kalınlaşır, kan akım hızı azalır ve sonuçta damar lümeni daralarak obliterasyon gerçekleşir ⁽⁴⁰⁾.

Konvansiyonel RT ile arterial hasar, 50-70 Gy sonrasında ortaya çıkarken kapiller hasara neden olabilecek doz 40 Gy civarındadır ⁽³⁹⁾. Genellikle venler arterlere göre daha az duyarlıdır ⁽³⁹⁾.

2.2.3 Lenfatik Sistem Değişiklikleri

Lenfatik kapillerler ve damarlar, protein resirkülasyonu sonucu oluşan lenfatik sıvının difüzyonu ile interstisyumda artmış lokal osmotik basıncı azaltır ve doku kan desteğinin devamını sağlarlar ⁽⁴¹⁾. Radyoterapi sonrası lenfatik damarların zedelenmesi sonucu interstisyumda artan lenfatik sıvı, meme karsinomu nedeniyle RT uygulanan hastalarda olduğu gibi klinik olarak ödemle presente olabilir ve hastanın yaşam kalitesini bozabilir.

Radyoterapi sonrası erken dönemde lenfatik damarlarda belirgin olarak staz gelişirken geç dönemde ise lenfatik kapiller hücrelerinde şişme, vakuolizasyon ve nekrozla giden endotel hasarı veya kaybı ve bazı lenfatik kapillerlerin etrafında fibrozis olduğu gösterilmiştir ^(42, 43). Ultraviyole radyasyon ile konjonktivaları ışınlanan tavşanlarda lenfatik damar fonksiyonlarındaki düzelmenin ve endotel hücrelerinde rejenerasyonun tam olmadığı bildirilmiştir ⁽⁴⁴⁾.

2.3. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE RADYOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN KLİNİK YAN ETKİLER

Radyasyona bağlı gelişen epitelyal hücre ölümü; proliferasyonun geçici olarak durması, klonojenik hücrelerin hasarı ve mukozal bütünlüğün bozulmasına neden olur. Yağ, safra tuzu, vitamin, laktoz malabsorbsiyonu, mukozal fonksiyonların kaybı sonucunda gastrointestinal sendrom gelişir ⁽²²⁾. Klinik olarak, bulantı, kusma iştahsızlık, ishal, barsaklarda hemoraji

vardır. İyon ve elektrolit dengesi bozulur, dehidratasyon, letarji, barsak florasından kaynaklanan enfeksiyon, aşırı zayıflama olur ⁽⁴⁵⁾.

Gastrointestinal sendrom, RT sonrası 3. günden sonra gelişmeye başlar ki bu zaman mukozal bütünlüğün bozulmasının ilk belirtilerinin histolojik olarak da görülebildiği zamandır. Gastrointestinal sendrom başladıktan sonra 3-4 gün içinde ölüm gerçekleşir ⁽²²⁾. Farelerde 10 Gy'in üzerindeki dozlarda gastrointestinal semptomlar, RT sonrası 3 ile 7. günler arasında daha da ciddidir. 15 Gy'in üstündeki dozlarda tüm hayvanlar gastrointestinal sendrom nedeniyle 6-7 gün içinde kaybedilir ⁽²²⁾.

2.4. RADYOTERAPİ TOKSİSİTESİNİ AZALTMA STRATEJİLERİ

Eksternal RT uygulamalarında doz sınırlayıcı faktör normal dokuların toleransıdır. Radyoterapi dozundaki artış, lokal kontrol ve/veya sağkalım oranlarını yükseltmekle beraber radyasyona bağlı normal doku hasarı uzun dönemde önemli morbidite ve çok nadiren de mortaliteye neden olur. Tedavi toksisitesini azaltmak için tümör dozunun azaltılması ise rekürrensle sonuçlanabilir.

Radyoterapiye bağlı toksisiteleri azaltmak için farklı RT teknikleri kullanılarak yüksek doza maruz kalan normal doku volümü azaltılabilir. Cerrahi olarak normal dokular RT sahasından uzaklaştırılabilir ya da radyoprotektif ajanlar kullanılabilir.

2.4.1. Radyoterapi Teknikleri

Set-Up

Radyoterapiye maruz kalan barsak volümü ile akut barsak toksisitesi arasında pozitif ilişki vardır. Pelvis içindeki barsak volümünün azalması ile tedaviye bağlı enterit gelişiminde azalma bildirilmiştir ^(46, 47). Abdominopelvik ışınlamalarda tedavi sahası içindeki barsak volümünü azaltmak için prone, dekubitis, trendelenburg pozisyonları ya da belly

board gibi yardımcı araç gereçler kullanılabilir ⁽⁴⁸⁾. Multiple RT sahaları, personalize blok kullanımı ve tedavi pozisyonunda barsakların görüntülenmesi ile de radyoterapiye bağlı komplikasyonların azaltılması amaçlanır ⁽⁴⁹⁾.

Diğer bir yöntem de tedaviden önce bol miktarda sıvı alımı ile mesane dolumunu sağlayarak barsakların yukarı itilmesidir ⁽⁴⁸⁾.

Brakiterapi

Hedef volüme yüksek doz uygulanarak, etrafındaki komşu organların maruz kaldığı dozu azaltmak amacıyla uzun süredir yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri de brakiterapidir. Kaynaklardan uzaklaştıkça dozlarda ani düşüş meydana gelmesi sonucunda hedef volüm içindeki doz gradienti artarken, yüksek doza maruz kalan çevre doku volümü azalır ⁽⁵⁰⁾. Ancak yüksek doz alan normal doku volümleri az olsa bile fraksiyon dozlarının fazla olması nedeniyle komplikasyonlarda artış bildirilmiştir ⁽⁵¹⁾.

Üç Boyutlu Konformal İntensity Modulated Radyoterapi

Üç boyutlu konformal RT (3D CRT) ve intensity modulated RT (IMRT), normal doku komplikasyon olasılığını arttırmadan hedef volüme yüksek doz uygulanmasına, dolayısıyla iki boyutlu konvansiyonel radyoterapiye göre daha uygun doz dağılımı elde edilmesine olanak sağlayan son 2 dekatta geliştirilen popüler yöntemlerdendir ⁽⁵²⁾.

Radyoterapi dozundaki artışın lokal kontrol ve sağ kalım oranlarını arttırdığı baş boyun ve pelvik bölge malignensilerinde kullanılmaları ile tedavi başarısında artış ve RT yan etkilerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Özellikle prostat kansinomuunda 3D CRT ve IMRT kullanan çalışmalarda yüksek lokal kontrol, sağkalım ve düşük yan etkiler bildirilmiştir. JK. Ryu ve arkadaşları, maksimum rektum dozunu 73.8 Gy'e sınırlayarak 79.2 Gy ve 3D CRT ile tedavi edilen prostat kansinumlu hastalarda grade ≥ 3 akut ve

grade ≥ 4 geç toksisite gözlemlenmezken, konvansiyonel RT ile ortalama hedef volüm dozları sırasıyla 67.7 cGy ve 68.3 cGy olan RTOG 7506 ve 7706 nolu çalışmalarıyla karşılaştırma yaptıklarında, geç yan etkilerde anlamlı azalma saptamışlardır ⁽⁵²⁾. Ancak 3D CRT ile prostat karsinom tedavisinde grade ≥ 3 geç toksisitede azalma olmakla beraber grade ≥ 2 geç toksisitede artış bildirilmiştir ⁽⁵³⁾. Benzer şekilde Zelefsky 3D CRT ile tanımlanan minumum dozun 75.6 Gy'i aşması halinde grade ≥ 2 geç toksisitede artış saptamıştır ⁽⁵⁴⁾. Bununla birlikte 81 Gy ile tedavi edilen prostat karsinomunda, 3D CRT ile grade 2 ve 3 geç toksisiteyi sırasıyla % 12 ve % 2 olarak bildirmişler ve IMRT ile bu oranların % 2 ve % 0.05 ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir ⁽⁵⁴⁾.

2.4.2. Cerrahi Teknikler

Pelvis içinde bulunan barsak volümünün tedavi alanından uzaklaştırılması ile de radyoterapiye bağlı barsak toksisitesini azaltmak mümkündür. Bunun için kullanılan teknikler arasında, omentopeksy, sentetik pelvik askı ve mesh tekniği yer almaktadır ⁽⁵⁵⁾. Ayrıca ince barsaklar için barier oluşturan kalıcı silastik protezler ya da doku genişleticiler de kullanılabilir ⁽⁴⁸⁾.

Sentetik pelvik askı uygulamalarında komplikasyon olasılığı fazla olduğundan kullanımı sık değildir ⁽⁵⁵⁾. Mesh denilen özel materyal, pelvis boşluğuna yerleştirilerek ince barsakların pelvik boşluğa girişini engeller ⁽⁵⁶⁾. Cerrahiden sonraki 6-8 hafta içinde meshin absorbe olmasıyla barsaklar tekrar eski yerlerine dönerler ⁽⁴⁸⁾.

2.4.3. Radyoprotektif Ajanlar

Pelvik radyoterapinin tümörisidal etkisini değiştirmeden normal doku yan etkilerini azaltan çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Amifostin, sukralfat, pentoksifilin, prostaglandin sentez inhibitörleri, hematopoetik sitokinler ve

antioksidanlar gibi radyoprotektif ajanlarla deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır.

Amifostin (WR-2721)

Amifostin (WR-2721), fosforile bir aminotioldür ⁽⁵⁷⁾. Hüresel membranöz alkale fosfataz ile defosforile olarak aktif metaboliti olan WR-1065'e dönüşür. Sitoprotektif etkisini, iyonize radyasyonun, su moleküllerinin ve sitotoksik ilaçların neden olduğu serbest radikalleri ortadan kaldırarak gösterir ⁽⁵⁷⁾. Amifostinin koruyucu etkisi normal dokuya seçicidir. Neoplastik dokularda bu etki görülmez. Normal dokulardaki membrana bağlı alkale fosfataz tümör dokusuna göre daha fazladır ⁽⁵⁷⁾. Ayrıca normal dokularda WR 1065 retimi için nötral PH gerekirken tümöral dokular asidik PH'a sahiptir ⁽⁵⁷⁾.

T. Liu ve arkadaşları, 100 hastadan oluşan prospektif randomize çalışmalarında, lokal ileri evre rektum kanserli RT ile tedavi edilen hastalarda amifostin kullanımı ile orta ve ciddi geç toksisitede anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir ⁽⁵⁸⁾.

Amifostinin ileri evre over kanserlerinde kullanımı ile siklofosamid ve sisplatin toksisitesini azalttığı, 242 hastadan oluşan randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir ⁽⁵⁹⁾. Amifostin ile tedavi edilen grupta hesaplanan kreatinin klirensinde $\geq$ % 40 (% 30'a karşın % 13, p: 0.001) ve nötropenide % 62 (p: 0.005) azalma bildirilmiştir ⁽⁵⁹⁾. Yapılan tüm çalışmalarda antitümöral etkinlik açısından fark bulunmamıştır. Ancak kısa yarılanma ömrü nedeniyle tedaviden hemen önce uygulanma gerekliliği ve hipotansiyon, bulantı kusma, cilt reaksiyonları, asteni, ateş döküntü gibi yan etkilerine bağlı tedavi uyum zorluğu vardır ^(21, 57).

Sukralfat

Gastrik ülser tedavisinde kullanılan, aktive olması için asit ortam gereken ve yan etkileri ihmal edilebilir düzeyde olan mukoprotektif bir

ajandır. Prostaglandin üretimiyle mukozal yüzeylerde oluşturduğu bariyer etkisinin ve büyüme, anjiogenik faktörler aracılığıyla sağladığı iyileşmeyi hızlandırıcı etkisinin radyasyona bağlı mukozal hasarı azalttığı düşünülmektedir ⁽⁶⁰⁾.

Sukralfatın pelvik RT ve KT uygulamalarında akut yan etkileri azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. R. Henrikson ve arkadaşları mesane ve prostat karsinom tanısıyla pelvik RT uygulanan, 70 hastadan oluşan plasebo kontrollü çift kör çalışmalarında, sukralfat uygulanması ile tedavi sırasında ve sonrasında görülen yan etkilerde azalma bildirmişlerdir ⁽⁶¹⁾. Bununla birlikte sukralfatın tedavi yan etkileri üzerine koruyucu etkisi olmadığını, hatta semptomları arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır. K. Stellamans ve arkadaşları ise plasebo kontrollü çift kör, pelvik RT uygulanan ve yan etkiler açısından değerlendirilen 80 hastadan oluşan çalışmalarında ortalama ve maksimum ishal skoru, dışkılama sayısı açısından sukralfat ve plasebo grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulmamışlardır ⁽⁶²⁾.

Metilksantin

Radyasyona bağlı geç doku hasarını azaltmada, bir metilksantin türevi olan pentoksifilin etkinliğini araştıran deneysel çalışmalarda, pentoksifilin yumuşak doku ve akciğerde ciddi geç yan etkileri azalttığı gösterilmiştir ^(63, 64, 65).

Geç RT toksisitesinde, mikrovasküler obliterasyon sonucunda bölgesel iskemik fibrozis ve geri dönüşümsüz doku ve organ kaybı olur ⁽⁴⁰⁾. Pentoksifilin hasarlı mikrovasküler dokuda prostasiklin salınımı ile mikrovasküler kan akımını artırır. Prostasiklinler aracılığıyla platelet agregasyonunu inhibe eder ve trombolizisi artırır. TNF üretimini azaltır. TNF'nin arttırdığı granülosit aracılı endotel hücre hasarını, IL2'ye bağlı akciğer damarlarından su ve albumin kaçacağını ve IL1 üzerinden nötrofil aktivasyonunu engeller ⁽⁶⁶⁾.

Pentoksifilin hemen RT sonrasında potansiyel olarak endotel hücrelerini koruması ve mikrovasküler hasarı engellemesi, uzun dönemde kronik normal doku toksisitesi gelişmesini engelleyebilir ⁽⁶⁶⁾. MW. Dion ve arkadaşları deneysel çalışmalarında pentoksifilin yüksek grade geç RT yumuşak doku hasarını azalttığını göstermişlerdir ⁽⁶⁴⁾. Ratlarda da hemen RT öncesi verildiğinde 40 hafta kadar devam eden azalmış geç akciğer toksisitesi bildirilmiştir ⁽⁶⁵⁾.

Kemik iliği transplantasyonu öncesi yüksek doz KT ve total vucut ışınlama uygulananlarda, nötropeni görüldüğü sırada verilen pentoksifilin mukozal, karaciğer ve böbrek toksisitesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir ⁽⁶⁷⁾. Konservatif tedavilere cevapsız kronik mukokutanöz RT komplikasyonlarının iyileşmesine de katkılıdır ⁽⁶³⁾.

Geç RT hasarı oluştuktan sonra da etkili olduğu bildirilmekle beraber bu etki RT ile beraber profilaktik olarak uygulandığı zamanki kadar açık değildir. Radyoterapi sonrası oluşan ciddi fibrozise bağlı ağrının azaltılmasında faydalı olduğu gösterilmiştir ⁽⁶⁸⁾. Ayrıca, tümör radyosensitivitesini arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır ^(69, 70).

Pentoksifilin gibi diğer metilksantinlerden kafein ve teofilin de benzer farmakolojik özelliklere sahiptir ve hücre hasarını inhibe etme özellikleri vardır. Serviks karsinomu nedeniyle RT alan hastaların tedavileri sırasında, kafein tüketimi fazla olanlarda geç toksisitenin daha az görüldüğü, akut toksisitede ise fark olmadığı bildirilmiştir ⁽⁶⁶⁾.

Non steroid al antiinflatuar ajanlar

Radyasyon hasarının önemli bir basamağını oluşturan inflamasyon gelişiminde rol alan prostoglandinlerin, tümör anjiogenezisi, hücresel immünitenin azalması, tümöre bağıli hiperkalsemi ve osteoporoz oluşması gibi bir çok olayda etkili oldukları gösterilmiştir ⁽⁷¹⁾. Prostoglandin inhibisyonu ile, hem tümörün kullandığı mekanizmaları engellemek hem de RT ve KT yan etkilerini azaltmak mümkün olabilir.

Prostoglandin sentezindeki, siklooksijenaz anahtar enziminin inhibisyonunu sağlayan indometazinin deneysel kullanımı ile radyasyon özafajitinin, ayrıca sodyum meklofenamat kullanımı ile gastrointestinal ve üriner geç yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir ⁽⁷¹⁾.

Hemotopoetik Sitokinler

Radyoterapi gibi sitotoksik tedaviler sonrası yaşayan kök hücreler, yaşamın sağlıklı sürdürülmesinde ve sağkalımda belirleyicidir. Sitotoksik tedavilere kök hücre sensitivitelerinin, sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla değiştirilmesi ile kazanç sağlanabilir. Kök hücreler sitotoksikite öncesi daha dirençli hale getirilebilir ve siklus dışına çıkarılabilirlerse yaşayan kök hücre sayısı artacaktır. Alternatif, tamamlayıcı bir yaklaşım da sitotoksik ajanlar sonrası hücre siklusunu kısaltacak ajanlar kullanımıdır, böylece tamir süreci hızlanır ⁽²³⁾.

Sitotoksik ajan öncesi inhibitör ve sonrasında stimulator kullanımı teorik olarak normal dokuların korunması açısından en etkili yaklaşımlardan biridir. Tam tersi olarak da sitotoksik maruziyet öncesi stimulator sonrasında ise inhibitör kullanımı da sistemin sensitizasyonuna neden olur ve tümörisidal etki artar ⁽²³⁾.

Son yıllarda hematopoetik sitokinlerden özellikle TGF- β , TNF- α , IL ve büyüme faktörleri yoğun olarak çalışılmaktadır.

TGF- β s'in reversible olarak, epitel proliferasyonunu ve hücre siklusunun orta-geç G1 fazında hemotopoetik progenitör hücreleri inhibe ettiği gösterilmiştir ⁽²³⁾. Radyoterapi ya da KT öncesi hücre siklusunun G1 fazında duraklatılması kök hücrelerinin daha dirençli hale gelmesine neden olur. Böylece kök hücre sağ kalma oranı ve tamir süreci artar ⁽²³⁾.

IL11, stroma kaynaklı multifonksiyonel bir sitokindir. Klonojenik hücreleri daha radyorezistan hale getirir, ayrıca hemotopoetik sistemde koloni büyüme ve differansiasyonunu artırır. Plazmositoma proliferasyonunu ve B hücre üreten T hücre bağımlı immünglobulin gelişimini stimüle eder. Gastrointestinal hasar sonrası ve inflamatuvar

barsak hastalıklarında artar. Farelerde RT öncesi uygulanması ile belirgin sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir ⁽⁷²⁾.

Hiperbarik Oksijen

Hiperbarik oksijen tedavisi, radyasyona bağlı gelişen doku hasarında, kronik doku hipoksisini azaltarak tedaviyi amaçlayan bir tedavi modalitesidir. Tekrarlayan hiperbarik oksijen seansları kapiller ve epiteldeki fibrotik dokuların yeniden yapılanmasını artırır ⁽⁷³⁾.

Cerrahi sonrası RT uygulanan baş boyun kanserlerinde yara yeri iyileşme komplikasyonlarında, radyoterapiye bağlı mandibula, beyin ve pelvik yumuşak doku nekrozunda etkinliği bildirilmiştir. Konvansiyonel tedavilere yanıtı olamayan kronik radyasyon proktiti ve sistiti olan hastalarda tolere edilebilir, katkı sağlayan bir tedavi yaklaşımıdır ⁽⁷³⁾.

Antioksidanlar

Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek radyoprotektif etki sağladıkları gibi antimutajenik ve antikarsinojenik özelliklere de sahiptirler ⁽⁷⁴⁾. Uzun süredir iyi bilinen E, C vitamini, beta karoten ve folik asit dışında flavonoidler, polifenol grubu gibi yeni antioksidanlar da mevcuttur ⁽⁷⁵⁾. Vit E ve C ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda radyoterapiyle birlikte kullanımlarının kemik iliği hücrelerinde radyoprotektif etki sağladığı, kromozom aberasyonlarını azalttığı ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir ^(76, 77, 78, 79, 80). Ayrıca vitamin E'nin fare ince barsağında akut radyasyon enteritinden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir ⁽³⁸⁾.

3. HİPOTEZ

Teorik olarak ideal bir radyoprotektif ajanın, stabil olması, kolay uygulanması, tercihen oral kullanılabilmesi, maddi açıdan sağlanabilirliğinin mümkün olması, normal dokuları korurken RT ve kemoterapinin antitümörosidal etkisini azaltmaması, tedavi morbiditesinde artışa neden olmaması, yaşamı tehdit eden etkilerinin olmaması, kalıcı toksisitelere neden olmaması gereklidir. Şu ana kadar literatürde tüm bu özelliklere sahip, uzun dönem klinik sonuçları başarılı olan bir radyoprotektif ajan bildirilmemiştir.

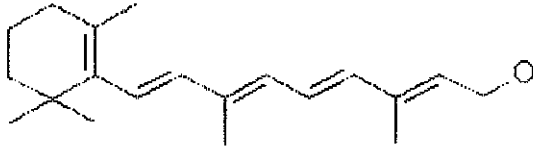
Lycopenenin, antiinflamatuvar ve antioksidan etki mekanizmalarıyla radyasyon hasarını azaltmada etkili olabileceği varsayıldı.

3.1. LYCOPENE

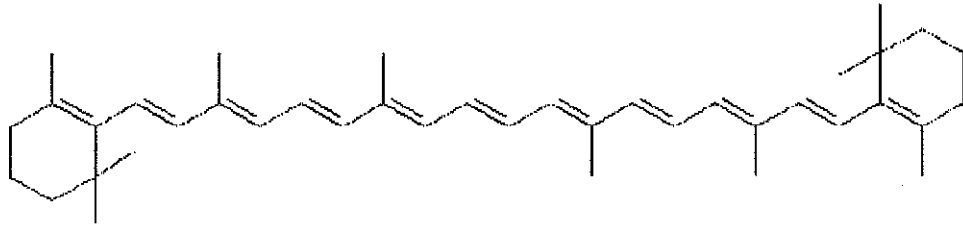
Domates ve karpuzun kırmızı renginden sorumlu hidrokarbon karotenoid grubundan, karotenoid izomeri olan bir pigmenttir. β -ionone halka yapısı olmadığından provitamin A aktivitesi yoktur ve retinole transforme olmadan direkt etki gösterir ⁽⁸¹⁾. Şekil 3.1.1'de karotenoid grubundan retinol, β karoten, lycopene ve luteinin kimyasal yapıları gösterilmiştir.

İnsan kanındaki karotenoidlerin yaklaşık % 50'sini oluşturur. Plazmada yaklaşık 0.5 $\mu\text{mol/l}$ dir. Yağ dokusunda 1nmol/g bulunurken, adrenal bez ve testislerde 20 nmol/g dır ⁽⁸²⁾. Toksik etkisi olmadığı bildirilmiştir ⁽⁸³⁾.

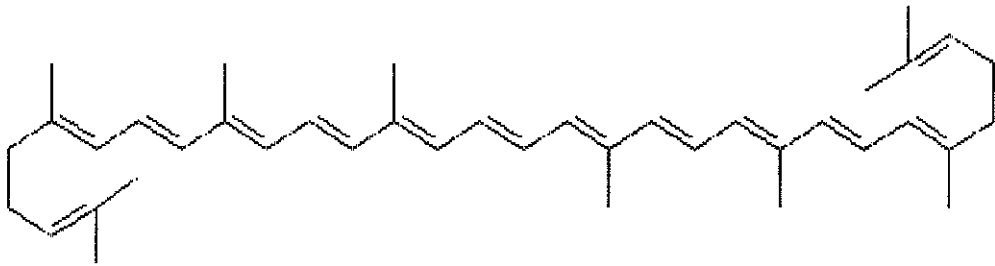
Retinol ($C_{20}H_{30}O$)



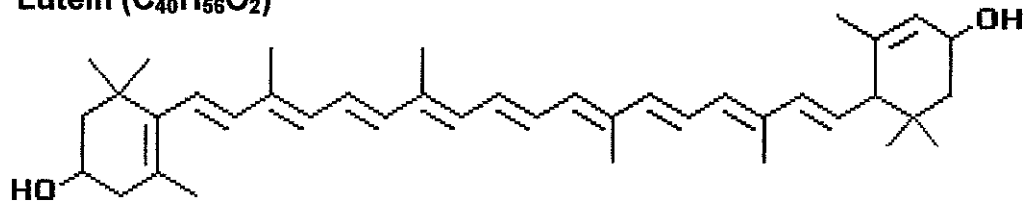
Beta Karoten ($C_{40}H_{56}$)



Lycopene ($C_{40}H_{56}$)



Lutein ($C_{40}H_{56}O_2$)



Şekil 3.1.1: Retinol, β -karoten, lycopene ve lutein'in kimyasal formülleri

3.1.1 Antioksidan etki mekanizması

Lycopene bilinen en etkili antioksidan özelliğe sahip karotenoiddir. Karotenoidler içinde lycopeneden sonra antioksidatif etki sırasıyla α -karotene, β -karotene ve lutein şeklindedir ⁽⁸³⁾. Lycopene invivo kuvvetli oksidatif ve nitrize edici bir ajan olan peroksinitrit (Nitrojen oksit ve süperoksit radikal anyon O_2 'nin kombinasyonu), hidrojen peroksit, nitrojen dioksit gibi aktif oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek antioksidatif etki gösterir ^(81, 84). Malandialdehit (MDA) formasyonunu azaltarak lipid peroksidasyonunu baskılar ⁽⁸¹⁾.

Kandaki lycopene konsantrasyonunun azalması oksidatif stresi artırır ve antioksidan etkiyi azaltır ⁽⁸⁵⁾. Lycopene, antioksidatif etkiyle DNA hasarı ve hücre membran hasarını engelleyerek doku hasarını azaltır.

Karotenoid kombinasyonları kullanıldığında antioksidatif sinerjistik etki gösterirler ve tek ajan kullanımına göre daha etkilidirler ⁽⁸³⁾.

3.1.2. Antitümöral etki mekanizması

Lycopenenin; meme, akciğer, endometrium karsinomlarında kanser hücre proliferasyonunu engellediği ancak hücre apoptozisine neden olmadığı bildirilmiştir ⁽⁸³⁾. Bunu büyüme faktörü reseptörleri ve hücre siklusu üzerinden yapmaktadır ⁽⁸³⁾.

İnsan ve hayvan hücre çalışmalarında konneksin 43 geninin lycopene ile arttığı gösterilmiştir. Bu gen direkt hücre içi gap junction (İGJ) iletişiminin sorumludur. Bir çok insan tümörlerinde İGJ iletişimi eksiktir. konneksin 43 geninin artması ile İGJ iletişimi artar ve tümör proliferasyonu azalır ⁽⁸³⁾. Ayrıca antioksidatif etkiyle mutajenezisi engeller ⁽⁸³⁾.

Serum ve doku lycopene seviyelerinin akciğer ve prostat kanser riski ile ters ilişkisi olduğu gösterilmiştir ⁽⁸³⁾.

3.1.3 Antiinflamatuvar etki mekanizması

Diyetle lycopene uygulanmasının kolon mukozasına koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Lycopenenin antiinflamatuvar etkisinin antioksidan özelliğinden ya da mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış başka bir mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir ⁽⁸¹⁾. Oksidatif stres inflamasyonun major komponentidir ve lycopene antioksidan özelliğiyle oksidatif stresi engeller ⁽⁸⁶⁾.

R. Reifen ve arkadaşları, 2,4,6 trinitrobenzensulfonik asit ile inflamatuvar barsak hastalığı oluşturulan ratlarda, lycopene ile inflamasyonda anlamlı bir azalma göstermişlerdir ⁽⁸¹⁾. Ancak β -karoten aynı etkiyi sağlayamamıştır. Bunun nedeninin ise Lycopenenin antioksidatif kapasitesinin daha fazla olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

3.1.4. Diğer etki mekanizmaları

Lycopenin kronik hastalık gelişim sürecini engellemede önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda Lycopene seviyesinin düşük olduğu bildirilmiştir ⁽⁸⁷⁾. Ayrıca ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalık gelişimini engellediği gösterilmiştir ⁽³⁵⁾.

3.2. AMAÇ

Bu çalışmada, Wistar albino ratlarda lycopenenin pelvik radyoterapiye bağlı akut ve kronik gastrointestinal yan etkileri azaltabilirliğinin ve radyoproteksiyon sağlayabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

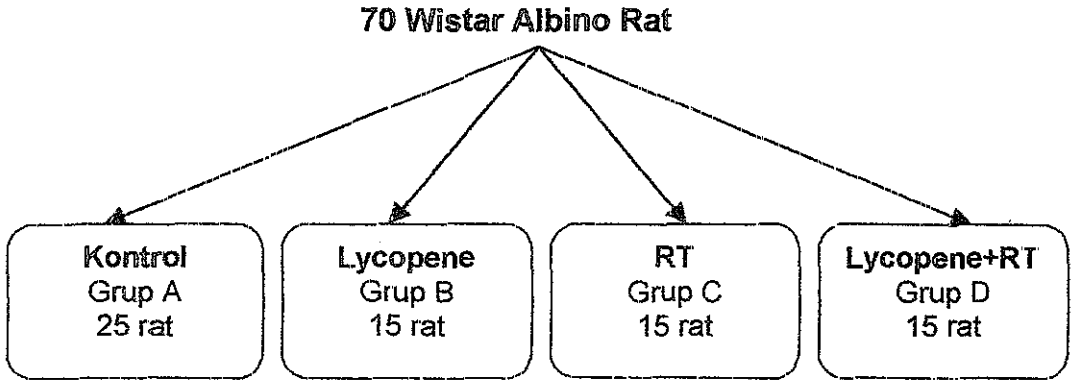
4.1. DENEY HAYVANLARI

22 ± 2 °C sıcaklıkta üretilen, standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenen, 2,5-3 aylık, dişi, sağlıklı, 70 Wistar rat çalışmaya dahil edildi. Şekil 4.1.1'de çalışmada kullanılan Wistar ratlardan bir örnek gösterilmiştir.

Her birinde en az 15 rat olmak üzere toplam 70 rat 4 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu idi. İkinci gruba yalnız lycopene verildi ve RT uygulanmadı. Üçüncü gruba yalnız RT uygulandı. Dördüncü gruba ise hem lycopene hem de RT verildi. Şekil 4.1.2'de deney hayvan grupları gösterilmiştir.



Şekil 4.1.1: Örnek Wistar rat



Şekil 4.1.2: Deney hayvan grupları

4.2. LYCOPENE UYGULANMASI

Lycopene uygulanan ratlar, aynı labaratuar şartlarında günlük besinlerine ek olarak 10 gün boyunca gastrik lavaj ile 5 mg/kg/gün lycopene verilerek beslendi. Şekil 4.2.1'de gastrik lavaj ile besleme gösterilmiştir.



Şekil 4.2.1: Gastrik lavaj ile besleme

4.3. RADYOTERAPİ

Ratlarda ösefagus ve oral mukoza toksisitesinden kaçınmak ve hematopoetik yan etkileri azaltmak için sadece abdominopelvik bölge ışınlandı.

4.3.1. Simülasyon

Radyoterapi uygulanacak gastrointestinal volümü tanımlayabilmek için 1 rata gastrik lavaj ile radyopak madde verildi ve barsakları görüntülendi. Ksifoid çıkıntının 1 cm altından başlayan 5 cm çapındaki dairesel RT alanının duodenumdan itibaren ince ve kalın barsakları yeterli şekilde içerdği izlendi. Barsakların karın cildinden itibaren 0,5. cm ile 1,4. cm arasında yerleştiği görüldü.

4.3.2. Sedasyon

Radyoterapi verilmeden önce ratlar intramusküler 1 mg ketalar ve 1 mg ksilazin verilerek sedatize edildi.

4.3.3. Doz tanımı

Radyoterapi tek fraksiyonda 8 Gy olacak şekilde 1,4 cm derinliğe doz tanımlaması yapılarak uygulandı. 150 KV enerji kullanıldı.

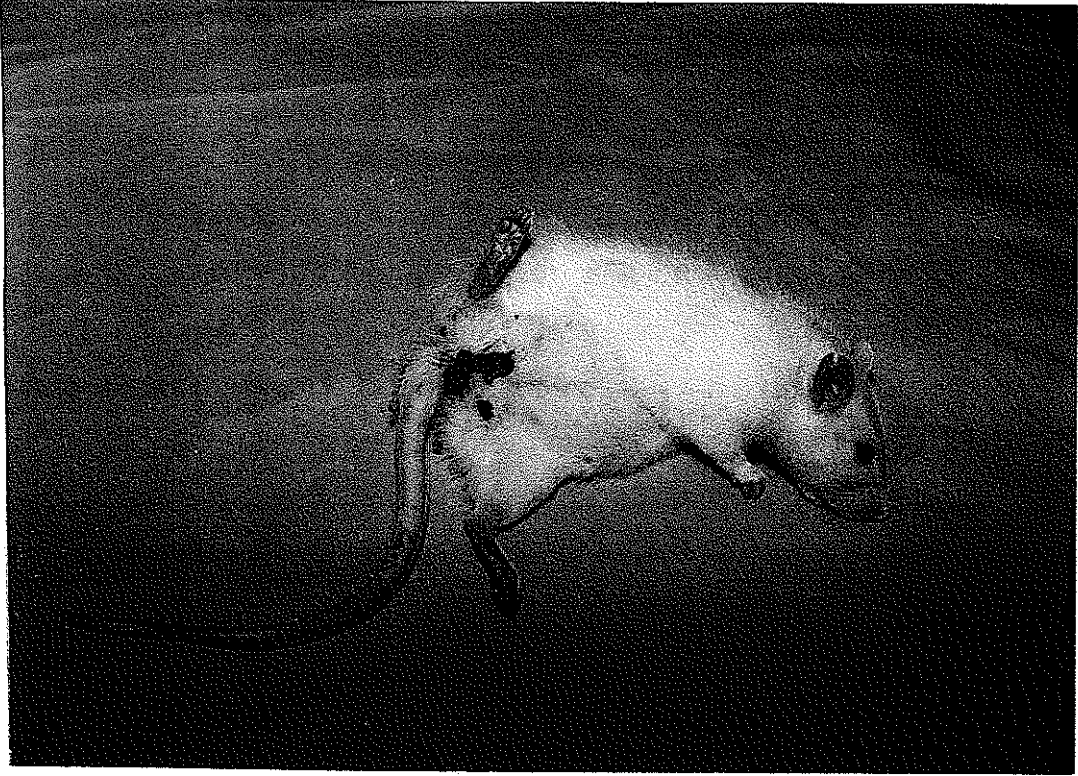
4.4. ENDPOINTLER

1. Klinik endpointler; ishal varlığı, devam eden ishal süresi ve sakrifiye edilmeden eks olan rat oranı
2. Biyokimyasal endpoint; TBARS'deki değişim ile antioksidan ve antiinflamatuvar etkinin saptanması olarak belirlendi.

4.4.1. Klinik Değerlendirme

Radyoterapinin gastrointestinal sistem akut yan etkileri üzerine lycopenenin etkisini klinik olarak gösterebilmek amacıyla kilo ve ishal takibi yapıldı. Bu çalışmaya başlanmadan önce yapılan 8 Gy RT ile ışınlanan 25 hayvandan oluşan pilot çalışmanın sonuçlarından yararlanılarak kilo ve ishal takibi, plazma TBARS ölçüm zamanlaması belirlendi.

İshal değerlendirmesinde her ratın ayrı ayrı dışkılanması gözlemlendi (Şekil 4.4.1.1). İshal ortaya çıkış zamanı, devam ettiği süre, ayrıca sakrifiye edilmeden eks olan ratlar kaydedildi.



Şekil 4.4.1.1: İshal değerlendirmesi

4.4.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Ratlar eter ile sedatize edildikten sonra kuyruklarından 1 cc kan alınarak, iki molekül Tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'dan oluşan ve oksidatif membran hasarının göstergesi olan TBARS plazma seviyeleri W. Wasowicz ve arkadaşlarının fluorometrik metoduna göre ölçüldü ⁽⁸⁸⁾. Şekil 4.4.2.1'de kan alma işlemleri gösterilmiştir.

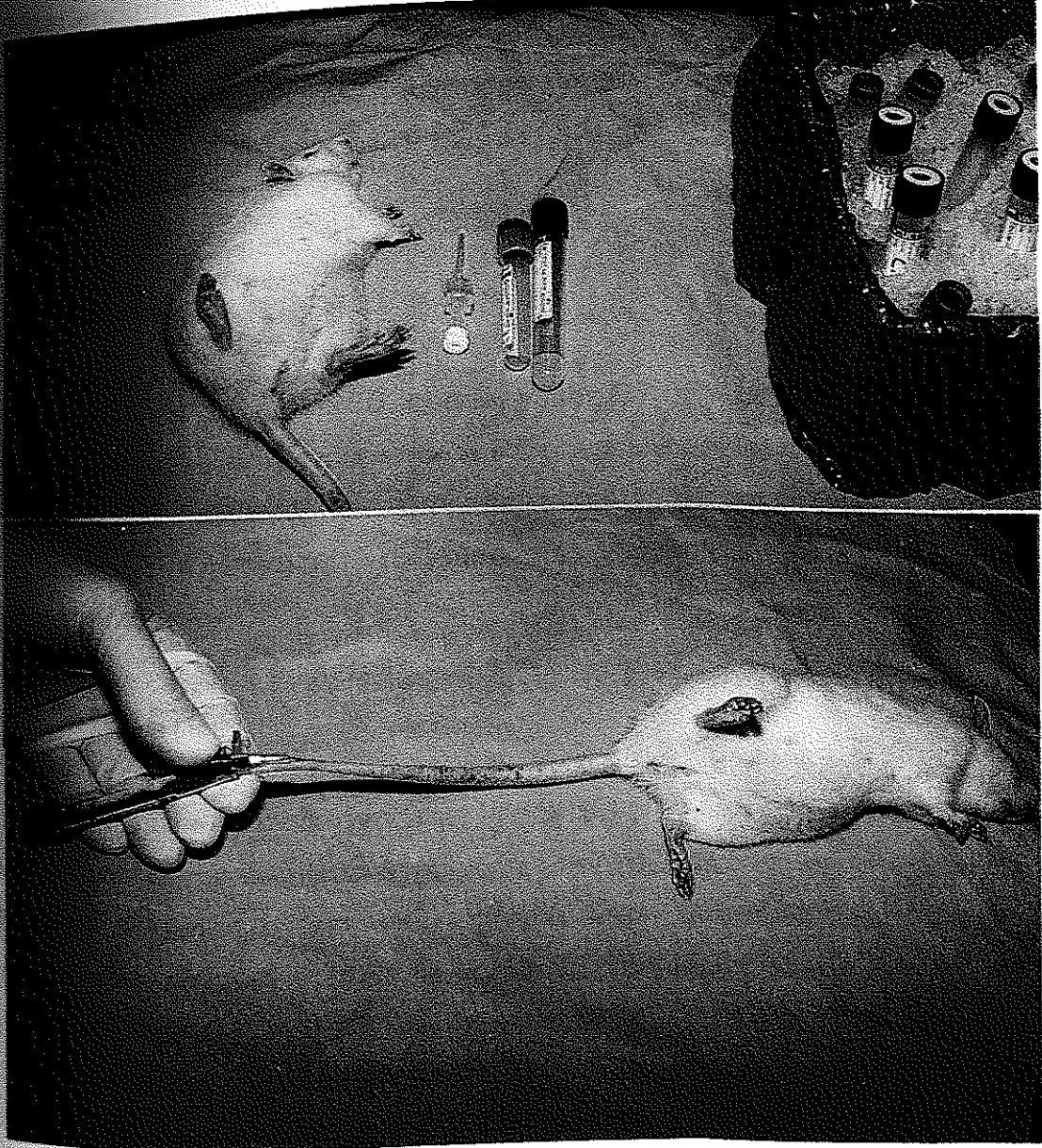
Enfeksiyona bağlı oluşabilecek plazma TBARS yüksekliğinden çalışma sonuçlarının etkilenmesini engellemek için kan alımı sırasında kuyrukta, ratları işaretleme işlemi sırasında kulakta ve intramusküler enjeksiyon yerinde oluşabilecek enfeksiyon varlığı her gün gözlemlendi.

Plazma TBARS ölçüm yöntemi

Plazma TBARS seviyelerini ölçmek için 8.75 M Asetik asit (Sigma, A-6283) içerisinde hazırlanan 29 mmol/L TBA (Sigma, T5500), 5 mol/L hidroklorik asit (HCl) (Sigma, H-7020), n-Bütanol (Sigma, B-1417), 0, 0.5, 1, 2.5, 3.5, 5, 7, 8, 9, 10 µmol/L konsantrasyonlarında hazırlanan MDA bis (dimetil asetal) (Sigma, T-1642) standart solüsyonları kullanıldı.

EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinin plazması 2000 g' de 10 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra ayrılarak çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Çalışma günü -20 °C'den alınan örnekler oda ısısında çözüldü. İlk aşamada her numune için 1'er ml distile su içeren 10'ar ml'lik cam tüpler hazırlandı ve üzerine 50 µL plazma eklendi. Ardından her tüpe asetik asitte hazırlanmış 29 mmol/L TBA solüsyonundan 1 ml ilave edildi ve karıştırıldı. Deney tüplerinin ağzı çok sıkı bir şekilde kapatıldıktan sonra 100 °C kaynar su banyosunda 1 saat süreyle bekletildi ve işlem sonunda tüpler hemen musluk suyu altında soğutuldu. Ardından her tüpe hazırlanan 5 mol/L HCl solüsyonundan 25 µL ilave edilerek pH 1.6-1.7'ye getirildi. Reaksiyon karışımına 3.5 ml n-bütanol ilave edilerek 5 dakika süreyle tüpler vortekslendi. Son olarak 1500 g' de 10 dakika boyunca santrifüj edilerek ayrılan üst fazın fluorometrede (Perkin-Elmer LS-50B),

santrifüj edilerek ayrılan üst fazın fluorometrede (Perkin-Elmer LS-50B), 525 nm (eksitasyon) ve 547 nm (emisyon) dalga boylarında fluoressansları ölçüldü. Örneklerin MDA içerikleri standart solüsyonlarına göre $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı.



Şekil 4.4.2.1: Kan alma işlemleri

4.4.3. Değerlendirme Zamanı

Klinik değerlendirme zamanı

Ishal: Deneyin ilk 30 gününde tüm gruplarda hergün ishal değerlendirildi. İlk 10 gün boyunca günde 1 kez, RT sonrasındaki 20 gün boyunca ise, RT uygulanan gruplarda günde 2 kez, RT verilmeyenlerde günde 1 kez ishal değerlendirildi.

Kilo: Tüm gruplarda 0, 10, 14, 17, 20, 23, 27, 30. günlerde kilo ölçümleri yapıldı.

Biyokimyasal değerlendirme zamanı

Kontrol grubunda 10. günde, yalnız RT uygulananlarda 10., 14. ve 16. günlerde, yalnız lycopene ve RT öncesi lycopene uygulananlarda 0., 10., 14., 16. günlerde kan örnekleri alındı ve plazma TBARS seviyeleri ölçüldü. Biyokimyasal değerlendirme zamanları şekil 4.4.3.1’de gösterilmiştir.

4.5. İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun veriler gruplar arası karşılaştırmalarda varyans analizi ve student t testi ile, grup içi karşılaştırmalarda ise “bağımlı değişkenler için t testi” ile değerlendirildi. Post-Hoc karşılaştırmalar Scheffe testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun olmayan veriler Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında ishal görülme oranının karşılaştırılması için Fisher’in ki-kare testi kullanıldı.

	Günler																		
Grup A: 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	30	
Grup B: 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	30	
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L									
Grup C: 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	30	
										RT									
Grup D: 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	30	
	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L									

Şekil 4.4.3.1: Tüm gruplar için biyokimyasal değerlendirme zamanları

Kan alım günleri kırmızı ile belirtilmiştir. RT: Radyoterapi, L:Lycopene

5. BULGULAR

5.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

5.1.1. Ölüm

- Yalnız Lycopene alan ratların biri kan alma işlemi sırasında ve yalnız RT uygulananların 4'ü RT öncesi uygulan sedasyona bağlı gelişen solunum depresyonu nedeniyle eks oldu.
- Sedasyona bağlı gelişen ölümler dışında hiçbir hayvan RT'ye bağlı komplikasyon nedeniyle sakrifikasyon öncesi eks olmadı.

5.1.2. Kilo kaybı

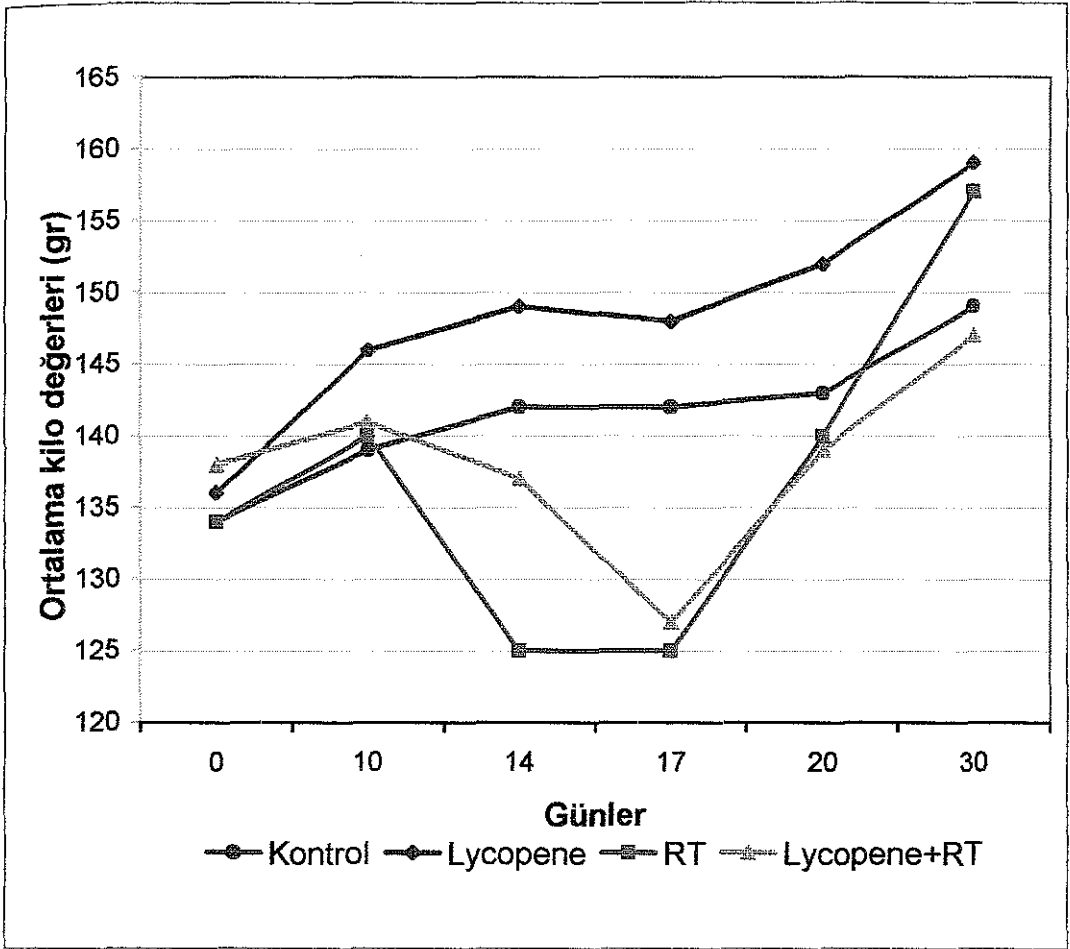
- Kontrol grubu ve yalnız lycopene uygulanan ratlarda normal gelişmelerine uygun olarak 0. günden itibaren kilo artışı gözlenmekle beraber RT uygulananlarda RT sonrası ilk 4 gün boyunca kilo kaybı, 7. günden itibaren ise kilo artışı olduğu gözlemlendi. Şekil 5.1.2.1 ve çizelge 5.1.2.1'de tüm gruplar için günlere göre kilo değişimi gösterilmiştir
- Kontrol grubu ve yalnız lycopene uygulanan ratların 0. ve 30. günler arasındaki ortalama kilo artışı için p değerleri sırasıyla p: 0.001 ve p: 0.001 idi. Kilo alım oranları karşılaştırıldığında ise yalnız lycopene uygulanan ratlardaki kilo alım oranı anlamlı olarak fazlaydı (p: 0.021).
- Yalnız RT uygulanan ratlarda RT sonrası ilk 4 günde görülen ortalama kilo kaybı için p: 0.001 iken RT öncesi lycopene uygulananlarda p: 0.001 idi ve kilo kaybı oranları karşılaştırıldığında yalnız RT uygulananlarda görülen kilo kaybı oranı anlamlı olarak daha fazlaydı (p: 0.001).
- Yalnız RT uygulanan ratlarda RT sonrası ilk 6 gün içinde görülen ortalama kilo kaybı için p: 0.009 iken RT öncesi lycopene

uygulananlarda p: 0.001 idi ve kilo kaybı oranları karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı (p: 0.554).

- Radyoterapi sonrası 7. ve 30. günler arasında saptanan kilo artışı değerlendirildiğinde yalnız RT uygulanan ve RT öncesi lycopene alan ratlar için p değerleri sırasıyla p: 0.001 ve p: 0.001 idi ve kilo alımları arasında fark izlenmedi (p: 0.685).
- Radyoterapi uygulanan ratlarda ishal görülen ve görülmeyenler arasındaki kilo kaybı oranları karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu (p>0.05)

	Kontrol (gr)	Lycopene (gr)	RT (gr)	Lycopene+RT (gr)
0. gün	134 ± 12	136 ± 11	134 ± 9	138 ± 14
10. gün	139 ± 11	146 ± 14	140 ± 12	141 ± 18
14. gün	142 ± 12	149 ± 15	125 ± 8	137 ± 18
17. gün	142 ± 12	148 ± 17	125 ± 8	127 ± 16
20. gün	143 ± 13	152 ± 16	140 ± 7	139 ± 17
30. gün	149 ± 10	159 ± 14	157 ± 6	147 ± 23

Çizelge 5.1.2.1: Tüm gruplar için günlere göre kilo değişimi

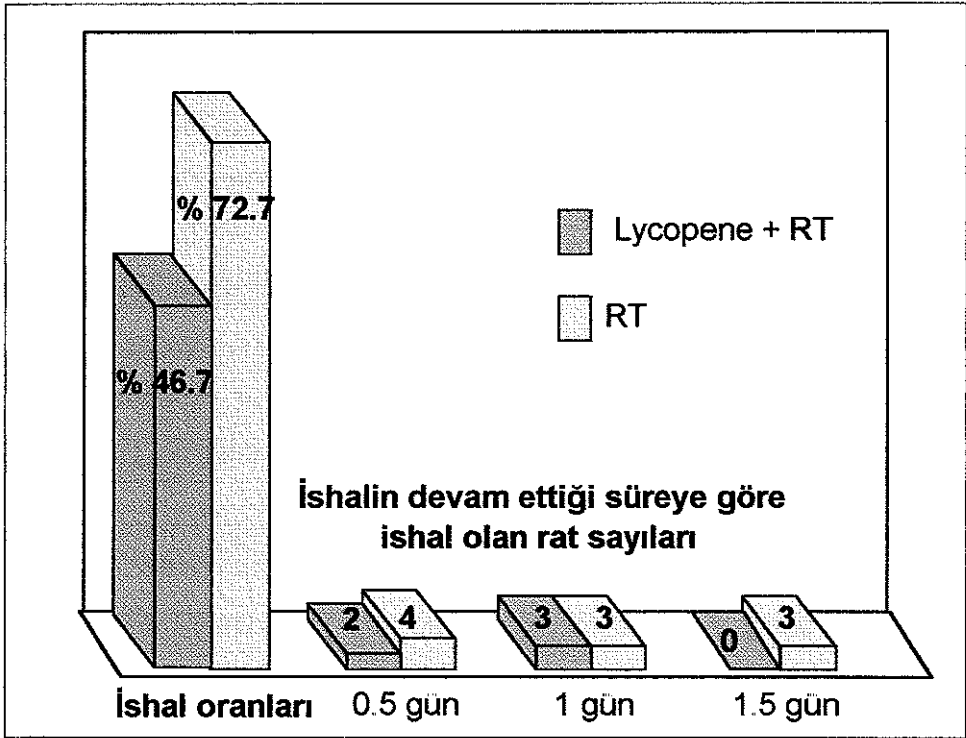


Şekil 5.1.2.1: Tüm gruplar için günlere göre kilo değişimi

5.1.3. İshal

- Radyoterapi uygulanan ratlarda ishal gözlenirken RT uygulanmayanlarda gözlenmedi.
- İshalin RT sonrası 2 ile 3,5. günler arasında geliştiği görüldü. RT öncesi lycopene alanlarda 3 ile 3,5. günler arasında izlenirken yalnız RT uygulananlarda 2 ile 3,5. günler arasında izlendi.
- Yalnız RT uygulanan ratlarda ishal görülme oranı 8/11 (% 72.7) iken RT öncesi lycopene alan ratlarda 7/15 (% 46.7) idi. İshal görülme oranları karşılaştırıldığında ise aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p: 0.246).

- Yalnız RT uygulananlarda; devam eden ishal süresi 2 ratta 0.5 gün, 3 ratta 1 gün, 3 ratta 1.5 gün iken RT öncesi lycopene alanların hiçbirinde 1 günden daha uzun süren ishal olmadı ve devam eden ishal süresi 4 ratta 0.5 gün, 3 ratta 1 gün idi. Devam eden ishal sürelerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu (p: 0.069).
- Şekil 5.1.3.1 ve çizelge 5.1.3.1'de gruplara göre ishal görülme oranları ve ishal görülen ratlarda devam eden ishal süresi gösterilmiştir.



Şekil 5.1.3.1: Gruplara göre ishal görülme oranları ve ishal görülen ratlarda devam eden ishal süresi

	İshal görülme oranları	0.5 gün	1 gün	1.5 gün
RT	8/11 (% 72.7)	2 rat	3 rat	3 rat
Lycopene + RT	7/15 (% 46.7)	4 rat	3 rat	-

Çizelge 5.1.3.1: Gruplara göre ishal görülme oranları ve ishal görülen ratlarda devam eden ishal süresi

5.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

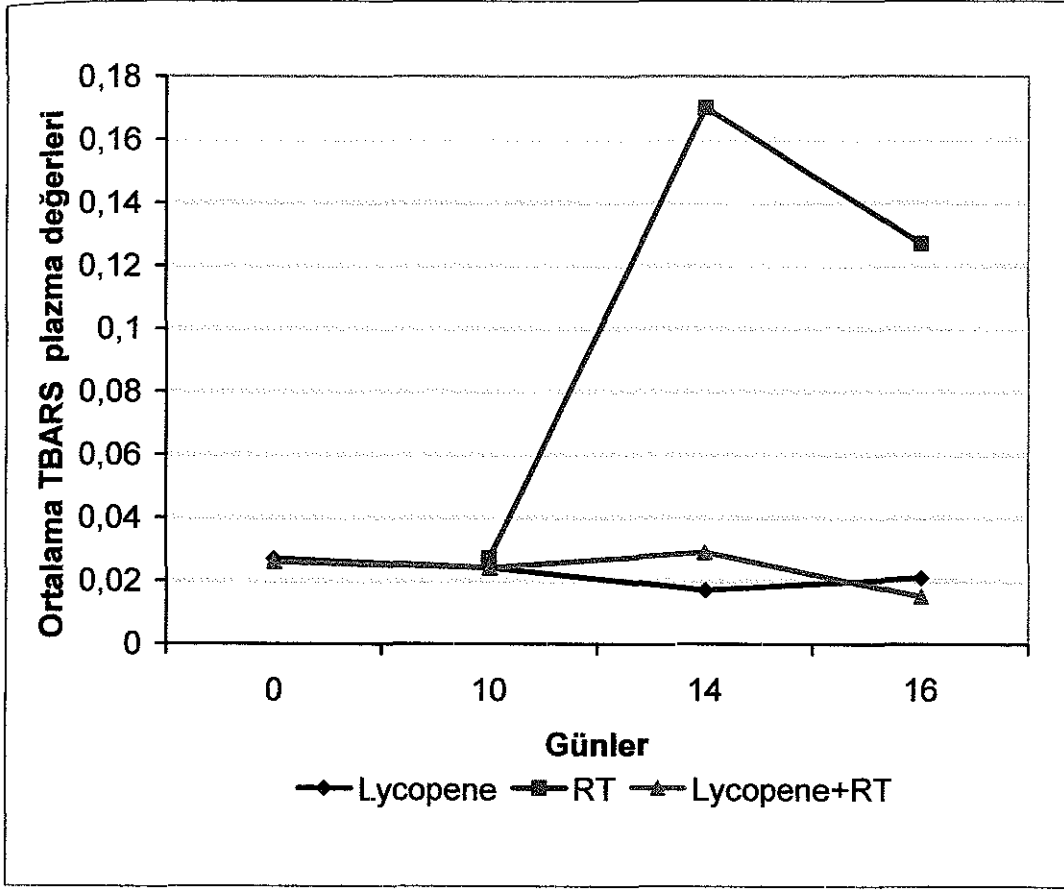
- Ortalama plazma TBARS düzeyleri değerlendirildiğinde yalnız lycopene alan grupta 10 günlük lycopene uygulaması sonrası 4. gün değerleri başlangıç değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak az bulundu (p: 0.03)
- Yalnız RT uygulanan grupta ise RT sonrası 4. günde plazma TBARS seviyelerinin anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi (p: 0.003). Bu yükseliş RT sonrası 6. günde hala devam etmekteydi (p: 0.008) ancak RT sonrası 4. gün TBARS düzeylerine göre daha azdı.
- RT öncesi lycopene uygulananlarda ise RT sonrası 4. günde plazma TBARS seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş olmamakla beraber RT sonrası 6. gün değerleri 4. güne göre daha azdı (p: 0.005).
- Yalnız RT uygulanan grupta RT sonrası 4. günde saptanan plazma TBARS yüksekliği ile RT sonrası 4. gündeki kilo kaybı oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulundu (r: -0.709, p: 0.01).
- Lycopene uygulanan ratlarda, RT sonrası 4. ve 6. gün plazma TBARS seviyeleri karşılaştırıldığında yalnız lycopene alan gruptaki TBARS seviyeleri RT öncesi lycopene alanlara göre anlamlı olarak daha azdı. Yalnız lycopene ve RT öncesi lycopene alan gruplarda

RT sonrası 4. ve 6. gün plazma TBARS seviyelerinin p değerleri sırasıyla p: 0.041 ve p: 0.027 idi.

- Radyoterapi uygulanan ratlarda ise RT sonrası 4. ve 6. günlerde alınan plazma TBARS seviyeleri yalnız RT alan grupta RT öncesi lycopene alanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Yalnız RT ve RT öncesi lycopene alan gruplarda RT sonrası 4. ve 6. gün plazma TBARS seviyelerinin p değerleri sırasıyla p: 0.001 ve p:0.001 idi.
- Radyoterapinin neden olduğu GİS hasarına bağlı gelişen plazma TBARS değerlerindeki yükselişi enfeksiyon nedeni TBARS yüksekliğinden ayırmak için prosedüre bağlı gelişebilecek enfeksiyonlar gözlendi ve hiçbir hayvanda uygulanan prosedüre bağlı enfeksiyon gelişmedi.
- Çizelge 5.2.1 ve şekil 5.2.1’de grupların günlere göre plazma ortalama TBARS düzeyleri gösterilmiştir.

	TBARS 0 nmol/ml	TBARS 10 nmol/ml	TBARS 14 nmol/ml	TBARS 16 nmol/ml
Kontrol	-	0.027 ± 0.020	-	-
Lycopene	0.027 ± 0.02	0.024 ± 0.010	0.017 ± 0.003	0.021 ± 0.002
RT	-	0.027 ± 0.010	0.170 ± 0.260	0.127 ± 0.003
Lycopene+RT	0.026 ± 0.02	0.024 ± 0.000	0.029 ± 0.004	0.015 ± 0.002

Çizelge 5.2.1: Grupların günlere göre plazma ortalama TBARS düzeyleri



Şekil 5.2.1: Plazma ortalama TBARS değerlerinin gruplar arasında günlere göre değişimi

6. TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada, Wistar ratlarda, abdominopelvik bölge ışınlama öncesi profilaktik lycopene uygulanması ile radyoterapiye bağlı görülen gastrointestinal sistem yan etkilerinden ishal ve kilo kaybında azalma olduğu görülmüştür.

Abdominopelvik ışınlamalarda akut dönemde görülen yan etkiler tedavi tolerabilitesini etkileyerek, total dozda ve volümde sınırlamaya, planlanan tedavinin tamamlanamamasına neden olabilirken ayrıca enterit, hemoraji, ülser, nekroz, fistül, fibroz, adezyon, ileus gibi gelişebilecek geç yan etkiler yaşam kalitesini bozar hatta mortaliteye neden olabilir ^(13,14). Bu nedenle radyoterapiye bağlı akut semptomların tedavisi yanı sıra radyoprotektif ajanların kullanımı ile normal doku yan etkilerinin azaltılmaya çalışılması önerilmektedir.

Sık görülen akut klinik yan etkiler iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishaldir. Ancak bu çalışmada ratlarda halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlar değerlendirilemediği için endpoint olarak ishal ve kilo kaybı kullanıldı. İshal dışında iştahsızlık ve bulantının da kilo kaybı gelişiminde etkili olacağı düşünüldü.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) insanlarda, RT başlangıcından itibaren ilk 120 gün içinde görülen yan etkileri akut yan etki, 120 günden sonra oluşan yan etkileri ise geç yan etki olarak kabul etmektedir ⁽⁸⁹⁾. Ratlarda akut ve kronik toksisite görülme zamanları net olarak bilinmemekle beraber ortalama yaşam süresinin 2-2,5 yıl olması nedeniyle bu çalışmada radyoterapiden sonraki ilk 20 gün içinde görülen yan etkiler akut yan etki olarak kabul edildi.

Radyoterapinin akut yan etkilerini ve lycopenenin barsakta radyasyon hasarına protektif etkisini klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirebilmek için hayvanları öldürmeyen modarate doz olarak kabul edilen 8 Gy, RT dozu olarak seçildi ⁽²²⁾.

Bu çalışmada RT öncesinde lycopene uygulanan ratların % 46'sında (7/15) ishal görüldü, ishalin devam ettiği ortanca süre 0,5 (0,5-1) gün idi. Yalnız RT uygulananlarda ise ishal görülme oranı % 72 (8/11) ve ishalin devam ettiği ortanca süre 1(0,5-1,5) gün idi. İshal oranları ve devam eden ishal süreleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ancak bunun nedeninin rat sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Gastrointestinal mukoza, hücre siklusunun hızlı ve sitotoksik ajanlara duyarlı olmasından dolayı akut yan etkiler insanda RT başlangıcından sonra birkaç gün ile haftalar içinde ortaya çıkar ^(20, 72, 90). Bu çalışmada ise RT uygulanan ratlarda ishalin RT sonrası 2 ile 3,5 günler arasında geliştiği görüldü. RT öncesi lycopene alanlarda 3 ile 3,5 günler arasında izlenirken yalnız RT uygulananlarda 2 ile 3,5 günler arasında izlendi. Kontrol grubunda ve yalnız lycopene uygulananlarda ise ishal gelişmedi.

İshal en sık görülen akut gastrointestinal sistem toksisitesidir ⁽⁹⁾. RC. Miller ve arkadaşları, 204 hastadan oluşan prospektif randomize, postoperatif pelvik RT (25 fraksiyonda, tüm pelvise 45 Gy) ve radyokemoterapi uygulanan rektum karsinomlu hastalarda hayatı tehdit eden ciddi yan etkilerin kombine kolda % 20, RT kolunda % 4 (p :0 001) olduğunu bildirmişler ve analiz sonuçlarına göre yalnız RT alanlarda % 41 ve kombine grupta % 79 en azından hafif düzeyde ishal olacağını saptamışlardır ⁽⁹⁾.

Pelvik RT uygulamalarında görülen akut ishalin geç sekellerle ilişkili olduğu bildirilmiştir ^(91, 92). CJ. Wang ve arkadaşları serviks karsinomu tanısıyla küratif amaçla eksternal RT ve brakiterapi uygulanan 220 hastada, tedavi sırasında görülen akut ishalin geç rektal hasar gelişme riskini arttırdığını bulmuşlar ve erken dönemde rektal duvarda gelişen yaygın hasarın, geç rektal hasarı başlatmada önemli bir etkisi olduğunu, radyasyona bağlı gelişen proktitisin akut hasarı takiben gelişen geç yan etki olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir ⁽⁹¹⁾. Bundan başka BA. Jereczek-Fossa ve arkadaşları postoperatif RT uygulanan 317 endometrium kanserli hastada akut barsak hasarını değerlendirdiklerinde,

akut barsak hasarının geç barsak hasarı ile korele olduğunu göstermişlerdir ⁽⁹²⁾.

Radyoterapi uygulamalarında görülen ciddi akut reaksiyonlar geç yan etkilere progrese olabilirler ve bu fenomen özellikle mekanik ve/veya kimyasal strese karşı yüzeysel bir barier sistemi olan gastrointestinal sistem, mesane, oral mukaza ve daha az sıklıkla olmak üzere de ciltte belirgindir ⁽⁹³⁾. Örneğin baş boyun tümörlü hastalarda görülen iyileşmeyen akut grade 3 mukozit, kronik iyileşmeyen ülser ve nekroza dönüşebilir. Ayrıca ataksia telenjiektazide olduğu gibi iyonize radyasyona genetik duyarlılığı olanlarda akut ve geç yan etkiler arasındaki ilişki belirgindir ⁽⁹³⁾.

Kontrol grubu ve yalnız lycopene uygulanan ratlarda normal gelişmelerine uygun olarak 0. günden itibaren kilo artışı, RT uygulananlarda ise RT sonrası ilk 6 gün boyunca kilo kaybı, 7. günden itibaren ise kilo artışı olduğu gözlemlendi. Radyoterapi öncesi uygulanan lycopenenin, RT sonrası ilk 4 gün içinde görülen kilo kaybında istatistiksel anlamlı azalmaya neden olduğu bununla birlikte RT sonrası 7 ile 30. günler arasında görülen kilo artışına etkisi olmadığı görüldü. RT uygulanan ratlar içinde radyoterapiye sekonder gelişen ishalin kilo kaybı ile ilişkisi olmadığı görüldü ve nedeni ise klinik olarak değerlendirilemeyen istahsızlık ve bulantı gibi yan etkilere bağlandı.

Radyoterapi oksijen radikallerini artırır ve indirekt etkiyle DNA hasarına ayrıca membranlarda bulunan fosfolipidlerin peroksidasyonu ile membran hasarına neden olur. Bu nedenle barsaklarda radyoterapiye bağlı oluşan hasarın değerlendirilmesinde oksijen radikallerinin neden olduğu membran hasarının göstergesi olan plazma TBARS seviyeleri kullanıldı. Plazma TBARS seviyeleri, RT hasarının klinik ve patolojik olarak en belirgin olduğu RT sonrası 4 günde ve azalma ya da artışını değerlendirebilmek için 6. günde ölçüldü. RT sonrası 4. ve 6. gün TBARS plazma seviyelerinin yalnız RT uygulanan grupta, RT öncesi lycopene alan gruba göre daha fazla olma nedeninin lycopenenin beklenen antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğine bağlı olduğu düşünüldü. Lycopene alanlarda ise plazma TBARS seviyelerinde minimal artış görülmekle beraber bu artış

istatistiksel olarak anlamlı değildi. HN Saada ve arkadaşları, 4 grup ve toplam 72 rattan oluşan deneysel çalışmalarında, 7 gün boyunca lycopene uygulanan ve sonrasında 7 Gy tüm vücut ışınlaması yapılan grupta, RT sonu 10., 20. ve 30. günlerdeki karaciğer mitokondrial, mikrozomal ve lizozomal TBARS seviyelerinin, yalnız RT uygulananlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir ⁽³⁵⁾.

Bu çalışmada RT uygulanan gruplarda, RT sonrası TBARS seviyelerinin artışı önceki çalışmalarla benzer şekilde gastrointestinal sistem epitel mortalite zamanlamasıyla uyumlu olarak 4. günde gerçekleşti. Ayrıca yalnız RT uygulanan grupta RT sonrası 4. günde saptanan plazma TBARS yüksekliği ile RT sonrası 4. gündeki kilo kaybı oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulundu ($r: -0.709$, $p: 0.01$).

F. Lebrun ve arkadaşları da Wistar ratlarda 8 Gy RT dozu ile tüm vücut ışınlaması sonrası ince barsak membran hasarını değerlendirdikleri çalışmalarında RT uygulanan grupta ince barsak membran MDA değerlerinin, RT sonrası 4. günde kontrol grubuna göre arttığını 7. günde ise normale döndüğünü bildirmişler ancak plazma MDA değerlerinde fark saptamamışlardır ⁽⁹⁴⁾.

Bu çalışmada 8 Gy ile ışınlanan ratların hiç birinde RT komplikasyonuna bağlı mortalite gözlenmedi ancak anestezi uygulanması sırasında ölümler oldu. Yalnız lycopene uygulanan gruptan 1 rat anesteziye bağlı eks oldu. Bununla birlikte yalnız RT uygulanan gruptan 4 ratın eks olması, kan alma işlemi ve RT uygulaması için kısa süre aralıklarla anestezi verilmesiyle ilişkilendirildi. 8 Gy ışınlama sonrası RT komplikasyona bağlı ölüm gerçekleşmeme nedeninin, RT sonrası cryptlerin çok azında total sterilizasyon görülmesi ve yaşayan crypt oranlarının sağkalımda belirleyiciliği olduğu düşünüldü.

Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modeline göre radyoterapiye bağlı gelişebilecek yan etki oranı uygulanan doz, fraksiyonasyon ve organın radyasyona maruz kalan hacmine bağlıdır ⁽⁹⁵⁾

Malign tümörlerin RT ile tedavisinde, uygulanan dozun artırılması ile lokal kontrol ve sağkalım oranları artar. Ancak tümör kontrolü için gerekli olan doz, komşu normal doku ve organlarda ciddi morbiditelere ve nadiren de mortaliteye neden olabilir. Bununla birlikte tedavi başarısını, tek başına yüksek dozlarla artan lokal kontrol değil aynı zamanda yan etkilerde artış olmaması belirler. Terapötik kazanç, verilen yüksek doz ile daha fazla tümör hücre ölümü yani sensitizasyon sağlanması ve aynı zamanda normal doku hasarındaki azalma ile sağlanabilir ⁽⁹⁷⁾.

Pelvik RT uygulamasında radyasyona bağlı gelişen normal doku komplikasyonları doz sınırlamasına neden olur. CA. Perez ve arkadaşları invaziv serviks karsinomunun RT ile tedavisinde mesane ve rektumda oluşan grade 2 geç komplikasyon oranını % 10, grade 3 geç komplikasyon oranını % 8 olarak bildirmiş ve mesane ve rektum dozunun 80 Gy' i aşması durumunda bu oranların arttığını, 70 Gy' in altında kalması durumunda ise daha düşük olduğunu belirtmişlerdir ⁽⁹⁸⁾.

Doz artırım çalışmalarında konvansiyonel 2 boyutlu radyoterapiye göre 3D CRT ve IMRT ile lokal kontrol artışı ve yan etkilerde azalma bildirilmiştir ^(52, 53). Ancak planlamalar emek yoğun, yüksek maliyetlidir ve her RT merkezinde bu yeni tekniklerin kullanım olanağı yoktur. Grade 3 ve daha ağır geç toksiselerde azalma olmakla beraber artan grade 2 toksisite halen bir sorundur ⁽⁵³⁾.

Modern eksternal pelvik RT uygulamalarına rağmen prostat kanseri tedavisinde rektal kanama doz sınırlayıcı toksisitedir ve sık görülen bir geç komplikasyondur ⁽⁹⁹⁾. Rektal ülser, atrofik mukoza, telenjiektazik bölgeler kanayabilir ⁽⁹⁹⁾. Brakiterapi ve eksternal RT alan ve geç barsak toksisitesi görülen hastalarda endoskopik incelemede saptanan, telenjiektazi, frajil mukoza, soliter ya da diffüz ülserlerin rektal kan kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁹⁹⁾. Eksternal RT tek başına nadiren derin soliter üselere neden olur. Rektal kanamanın ciddiyeti radyasyona bağlı gelişen telenjiektazik damarlanmayla orantılıdır ⁽⁹⁹⁾. Bu nedenle rektumun maruz kaldığı doz ve volüm önemlidir. Konformal RT alanlarda konvansiyonel

tedavilere göre rektal kanama insidansı anlamlı azdır (p: 0.002) ⁽⁹⁹⁾. Bu anlamlı fark da volüm etkisini açıklar.

Pelvik radyoterapide ince barsak volümü akut GİS toksisitesi ile ilişkilidir ^(9, 46). Rektum toleransı, doz seviyeleri ve ışınlanan volümden etkilenir ⁽¹⁰⁰⁾. S. Wachter ve arkadaşları 2 Gy fraksiyon dozu ve 66 Gy, 4 alan, 3D CRT ile ışınladıkları 115 prostat karsinomlu hastayı geç yan etkiler açısından incelemişler ve % 33 hastada grade 1, % 14 hastada grade 2 geç rektal toksisite geliştiğini, geç toksisite görülen hastaların hepsinde rektal kanamanın radyoterapiden sonra 6 ile 24. aylar arasında görüldüğünü bildirmişlerdir. Multivaryant analizlerde rV90 (tüm rektumdan % 90 lık dozu alan rektum volümü) anlamlı bulunmuş (p: 0.006) ve 3 yıllık aktüaryal geç kanama oranının; rektumun % 57'si % 90'lık izodoz eğrisi içinde olanlarda % 31 olduğu buna karşın rektumun % 57'sinden azı % 90'lık izodoz içinde olanlarda ise % 11 olduğu belirtilmiştir (p: <0.003). Işınlanan parsiyel rektal volüme göre, 33 Gy'in üstündeki dozlarda rektal kanamanın daha belirgin olduğunu, grade 3 birleşik multiple telenjiyektazilerin, anterior rektum duvarındaki yüksek dozda sınırlı olduğunu, rV90 rektum volümünün en az % 57'sini kapsamaması halinde oluştuğunu ve tanımlanan dozun % 90'ından azını alanlarda meydana gelmediğini bildirmişlerdir ⁽¹⁰⁰⁾.

Büyük rektumda tedavi alan içindeki volüm küçük ise daha az ışınlanmış mukoza bölgeleri tekrar rejenere olabilir ^(101, 102). JM. Michalsky, total rektum volümünün 100 cm³'ü aşması halinde geç barsak toksisitesinde 2 kat artış göstermiştir ⁽¹⁰²⁾. LJ. Boersma ve arkadaşları, $\geq$ % 40, $\geq$ % 30 ve $\geq$ % 5 rektum duvar volümlerinin sırasıyla $\geq$ 65, $\geq$ 70, $\geq$ 75 Gy alması halinde rektal kanama olasılığının arttığını bildirmişlerdir ⁽¹⁰³⁾.

Radikal prostatektomi uygulanmış yüksek riskli prostat karsinomlu hastalarda cerrahi sonrası saptanabilir PSA düzeyi ve patolojik kötü prognostik faktörler varlığında postoperatif adjuvan RT uygulanabilir ^(104, 105, 106). Bununla birlikte konvansiyonel RT ile postoperatif radyoterapiye bağlı yüksek ve orta düzeyde hasar oluşur ^(107, 108, 109). C. Cozzarini ve arkadaşları konvansiyonel RT ile tedavi edilen 52 hastayı ve 3D CRT ile

tedavi edilen 76 hastayı retrospektif olarak incelediklerinde 14 hastada grade 2 ve üstü (13 hastada grade 2, 1 hastada grade 3) rektal kanama saptamışlar ve tedavinin konvansiyonel ya da konformal olmasının ayrıca 60 cc'nin üstündeki rektal volümün, geç kanamada anlamlı prediktif olduklarını göstermişlerdir. 50 Gy, 55 Gy ve 60 Gy alan volümler, sırasıyla % 63, % 57, % 50'den az ise rektal kanamanın daha az olduğunu belirtmişlerdir ⁽¹¹⁰⁾.

Son yıllarda geniş radyobiyojik verilere dayanarak farklı doz radyasyon şemalarına olan ilgi artmıştır. Aksele RT gibi kısa ve daha yoğun şemalar ile RT sırasında tümör repopülasyonu azaltılarak daha iyi lokal kontrol elde edilmesi amaçlanır. Ancak bu şemaların çoğunda doz sınırlayıcı erken toksisite önemli bir problemdir ⁽¹¹¹⁾. Konvansiyonel RT protokollerinde bile akut toksiteler sorundur. Akut toksitelere bağlı tedaviye ara verilmesi nedeniyle total tedavi süresinin uzaması lokal tümör kontrolünü ve/veya sağ kalımı azaltmaktadır ^(112, 113). A. Fyles ve arkadaşları definitif RT uygulanan serviks karsinomlu hastalarda 30 günden sonra uzayan her tedavi günü için lokal kontrolde % 1 azalma görüldüğünü bildirmişlerdir ⁽¹¹²⁾.

Pelvik radyoterapiye bağlı gastrointestinal sistemde oluşan yan etkiler, RT dozu fraksiyonasyonu, organın maruz kaldığı volümün yanısıra uygulanan RT ve cerrahi tekniği, tedavi modalitesi ve komorbid hastalıklardan da etkilenmektedir.

Cerrahi, RT, KT uygulanan multimodal tedaviler ile lokal kontrol ve sağkalımda artış sağlanmasına rağmen, tedavi sırasında ya da sonrasında gelişebilecek morbidite önemli bir sorundur ⁽⁵⁵⁾. Kombine tedavilerde barsak hasarı iyi bilinen bir yan etkidir. İzlem zamanı artıkça görülen barsak hasarı artar ⁽⁵⁵⁾.

Lokal ileri evre serviks karsinomunda kombine tedaviler sonrası bildirilen akut ve geç RT toksisitesi yüksektir. RTOG 90-01 çalışmasında serviks karsinomu tedavisinde genişletilmiş alan pelvik ve paraaortik RT, ile eş zamanlı Cisplatin/5FU + pelvik RT ile karşılaştırıldığında grade 3 ve üstü akut toksisite kombine tedavi kolunda daha fazla bulunmuştur ⁽¹¹⁴⁾.

Rektal duvarı ve bölgesel lenf nodlarını tutan rektum karsinomunda RT ve eş zamanlı 5FU içerikli KT yaygın kullanılmaktadır ⁽⁹⁾. Eş zamanlı radyokemoterapi hastalık relaps riskini azaltır ve sağkalımı artırır ⁽⁷⁾. Patolojik tam yanıt oranları dolayısıyla küratif operasyon şansı artar. Ancak RT ile 5FU içerikli kemoterapilerin kombinasyonu akut ciddi gastrointestinal toksisiteyi artırır ^(9, 115). Özellikle grade 3 ve üstü akut toksisite artar.

AR. Miller ve arkadaşları postoperatif pelvik RT +/- KT uygulanan rektum karsinomlu 304 hasta verilerini retrospektif olarak incelediklerinde, kronik barsak hasarını % 17 olarak bulmuşlar ve sık görülen kronik barsak hasarı semptomlarını sırasıyla; ishal (% 68), bulantı (% 26), kusma (% 15) ve abdominal ağrı (% 15) olarak bildirmişlerdir. Barsak hasarı olanların % 25'inde intestinal hemoraji, % 32'sinde striktür, % 25'inde obstrüksiyon, ayrıca 2 hastada fistül bir hastada ise perforasyon geliştiğini, tüm hastaların % 7'sinde, ve barsak hasarı gelişenlerin % 38'inde, enterit gelişenlerin % 94'ünde, proktit gelişenlerin % 8'inde operasyon gerektiğini belirtmişlerdir. Eksternal radyoterapinin bitiminden itibaren kronik barsak hasarı gelişimine kadar geçen süreyi ortalama 2.1 yıl ve tedaviye bağlı 5 ve 10 yıllık kronik enterit gelişim oranını sırasıyla % 7 ve % 9, proktit gelişimini % 14-19, diğer barsak hasarlarını ise % 19 ve % 25 olarak bulmuşlardır. Tedaviye bağlı barsak hasarı gelişiminde ileri yaş ve RT dozu risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Median total dozu < 5084 olanlarda barsak hasar gelişimi daha az görülmüştür ⁽⁵⁵⁾.

Uygulanan operasyon tipinin de yan etki gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle abdominoperineal rezeksiyon sonrası ince barsak, posterior pelvise fiks olabildiğinden, barsağı korumak için dolu mesane, personalize blok, çoklu alanların kullanımı gibi tedavi set-up ve tekniğindeki modifikasyonlara rağmen bu mümkün olmayabilir.

Anterior rezeksiyon olanlarda hem ciddi (p: 0.006) hem genel ishal toksisitesi (p <0.001) abdominoperineal rezeksiyon olanlara göre daha fazladır ⁽⁹⁾. RC. Miller ve arkadaşları adjuvan tedavi uygulanan rektum karsinomlu hastalarda, randomize prospektif intergrup çalışmasında grade

3 ve üstü ishal toksisitesini anterior rezeksiyon sonrası % 31 ve abdominoperineal rezeksiyon sonrası % 13 ($p > 0.001$) olarak bildirmişlerdir ⁽¹¹⁵⁾. Uzun dönem yan etkiler açısından ise abdominoperineal rezeksiyonu olanlarda ince barsak hasarı nedeniyle gastrointestinal komplikasyonlarının daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da vardır ⁽⁴⁶⁾.

Radyoterapi uygulamalarında toksisiteyi azaltmak amacıyla normal doku yan etkilerini azaltan çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Son dekatta yaygın olarak kullanılan amifostinin proflaktik uygulanması ile pelvik RT toksisitesinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir ⁽¹¹⁶⁾. J. Kouvaris ve arkadaşları prostat ve jinekolojik kanser tanısıyla pelvik RT uygulanan 36 hastadan oluşan prospektif randomize çalışmalarında, amifostinin proflaktik kullanımının akut radyasyona bağlı rektal mukozit gelişimini subjektif ve objektif olarak azalttığını göstermişlerdir ⁽¹¹⁶⁾. Amifostinin pelvik toksisite gelişimini azaltıcı etkisine rağmen pahalılığı ve görülen yan etkileri kullanımını kısıtlar. Radyoprotektif amaçla kullanılan bir diğer ajan olan sükralfat kullanımı ile de çelişkili sonuçlar bildirilmiştir ^(62, 117).

Bu çalışmada radyoterapinin barsak toksisitesini azaltmada radyoprotektif olarak kullanılan lycopene, kolay sağlanabilir, oral kullanılabilir, ucuz, teratojenik ve toksik etkisi olmayan ve tümörosidal etkisi olduğu bildirilen bir antioksidandır.

Kanserli hastalarda kanda sirküle olan retinol, alfa tokoferol, karotenoid gibi antioksidan vitamin miktarları azalmaktadır. Bu azalma diyetle alınımının yetersizliği ile ilgili olabilir, ancak tam olarak nutrisyon durumu ile ilişkilendirilememiştir ⁽¹¹⁸⁾. Diğer karotenoidlerden farklı olarak serum lycopene seviyesinin sigara ya da alkolle azalmadığı ancak yaş ile arttığı bildirilmiştir ⁽¹¹⁹⁾.

Sistemik inflamatuvar cevap antioksidan vitamin konsantrasyonunu azaltmaktadır ⁽¹²⁰⁾. Sistemik inflamasyona cevap olarak beyaz küre aktivasyonu ile reaktif oksijen ürünleri salınır ve serbest oksijen radikalleri oluşur ⁽¹²¹⁾. Serbest oksijen radikalleri fonksiyonel ve yapısal hasar gelişimine neden olur. Bu hasarı azaltmak için komplike antioksidan

savunma sistemi devreye girer. Ancak bu sistem her zaman yeterli olmadığından antioksidan ajanların kullanımı kümülatif oksijen hasarının giderilmesinde önemlidir ⁽³⁵⁾.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalarda sistemik antiinflamatuvar cevabın göstergesi olan serum reaktif protein seviyelerinin artması ile retinol, alfa tokoferol ve lutein serum seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir ⁽¹²²⁾. İleri evre meme, prostat ve kolorektal kanserlerde de sistemik inflamatuvar cevabın olduğu gösterilmiştir ^(123, 124, 125). Sistemik inflamatuvar cevap ile antioksidan vitamin konsantrasyonunun azalma mekanizması bilinmemektedir. Konsantrasyonun azalması; diyetle azalmış alınımlı ya da inflamasyon sonucu ekstraplazma kompartmanındaki artış sonucu göreceli azalması ya da artmış yıkımına bağlı olabilir ⁽¹¹⁸⁾.

Akut inflamasyonda antioksidan vitaminlerin azalma nedeni daha ziyade redistribüsyon iken kanser hastalarında olduğu gibi kronik inflamasyonda artmış yıkım olduğu, diyetle eksik alınımdan ve kanser tipinden bağımsız olduğu bildirilmiştir ^(85, 118). İnflamasyon sırasında azalan serum antioksidan konsantrasyonunu artırmak amacıyla diyet modifikasyonu başarılı olmamıştır ⁽¹²⁰⁾. Kronik inflamasyonda antiinflamatuvar tedavi ile inflamasyonun azaltılması ve antioksidan yıkımının azaltılmasına ilişkin çalışmalar vardır ⁽¹²⁶⁾.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu deneysel çalışmanın sonuçlarına göre, RT öncesi lycopene uygulanan Wistar ratlarda gelişen kilo kaybının yalnız RT uygulananlara göre daha az olması, ishalin daha az oranda ve daha az süreyle görülmesi lycopenenin profilaktik olarak kullanılmasının gastrointestinal sistem yan etkileri üzerine koruyucu etkisi olabileceği tezini desteklemektedir ve biyokimyasal değerlendirme bulgularına göre, lycopenenin radyasyona bağlı akut barsak hasarı üzerine koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur.

Elde edilen bulgular ışığında, abdominopelvik ışınlama yapılan hastalarda Lycopenin gastrointestinal sistem hasarını önleyici etkisini değerlendirmek amacıyla klinik çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.

Ayrıca RT ile birlikte lycopene kullanımının, yan etkilerdeki azalmaya bağlı doz artırımına olanak sağlayabilirliği ve diğer çalışmalarda gösterilen antitümör etkisinin de küratif amaçla tedavi edilen hastalarda kür oranlarına etkisi araştırılmalıdır.

ÖZET

Bu çalışmada, wistar albino ratlarda lycopenenin pelvik radyoterapiye bağlı akut ve kronik gastrointestinal yan etkileri azaltabilirliğinin ve radyoproteksiyon sağlayabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Dört gruba ayrılan, her birinde en az 15 rat olmak üzere toplam 70 rat çalışmaya dahil edildi. Birinci gruba kontrol grubu idi. İkinci gruba yalnız lycopene verildi ve RT uygulanmadı. Üçüncü gruba yalnız RT uygulandı. Dördüncü gruba ise hem lycopene hem de RT verildi. Radyoterapinin gastrointestinal sistem akut yan etkileri üzerine lycopene'nin etkisini klinik ve biyokimyasal olarak gösterebilmek amacıyla kilo, ishal takibi yapıldı ve plazma TBARS düzeyleri ölçüldü.

Bu deneysel çalışmanın sonuçlarına göre, RT öncesi lycopene uygulanan Wistar ratlarda gelişen kilo kaybının yalnız RT uygulananlara göre daha az olması, ishalin daha az oranda ve daha az süreyle görülmesi lycopenenin proflaktik olarak kullanılmasının gastrointestinal sistem yan etkileri üzerine koruyucu etkisi olabileceği tezini desteklemektedir ve biyokimyasal değerlendirme bulgularına göre, lycopenenin radyasyona bağlı akut barsak hasarı üzerine koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, gastrointestinal yan etkiler, lycopene

KAYNAKLAR

1. Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology Third Edition. Chapter 2: Biologic Basis of Radiation Therapy. Lippincott - Raven Company, 1998 :79-118.
2. Eric J. Hal. Radiobiology for the Radiologist Fifth Edition. Chapter 5: Repair of Radiation Damage and the Dose-Rate Effect. Lippincott Williams- Wilkins Company , 2000: 67- 90.
3. Lanciano R. 2000. Optimizing Radiation Parameters for Cervical Cancer. Semin Radiat Oncol 2000 10(1): 36-43.
4. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer IJROBP 2002 53(2) 316-327.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001 6:345(10): 725-730.
6. National Cancer Institute Clinical Announcement. Concurrent chemoradiation for cervical cancer. February 1999.
7. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991 14:324(11): 709-715.
8. Gren JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M et. al. Survival and recurrence after concomitant

- chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 358: 781-786.
9. Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ, Kahn MJ, Krook JE. Acute treatment-related diarrhea during postoperative adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *IJROBP* 1998 41(3): 593-598.
 10. Kouvaris J, Kouloulis V, Kokakis J, Matsopoulos G, Balafouta M, Miliadou A et al. Cytoprotective effect of amifostine in radiation-induced acute mucositis - a retrospective analysis. *Onkologie* 2002 25(4): 364-369.
 11. Hayne D, Vaizey CJ, Boulos PB. Anorectal injury following pelvic radiotherapy. *Br J Surg.* 2001 88(8):1037-1048.
 12. Harling H, Balslev I. Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. *Am J Surg.* 1988 155(3): 517-519.
 13. Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL, Fagniez PL. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *Am J Surg.* 2001 182(3): 237-242.
 14. Wobbes T, Verschueren RC, Lubbers EJ, Jansen W, Paping RH. Surgical aspects of radiation enteritis of the small bowel. *Dis Colon Rectum* 1984 27(2): 89-92.
 15. Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Long-term bladder symptomatology following radiotherapy for cervical carcinoma. *Radiother Oncol.* 1987 9(3): 195-199.
 16. Zoubek J, McGuire EJ, Noll F, DeLancey JO. The late occurrence of urinary tract damage in patients successfully treated by radiotherapy for cervical carcinoma. *J Urol.* 1989 141(6):1347-1349.
 17. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM, Noumoff J, Schultz D, Hanks GE, et al. Impact of improved irradiation technique, age, and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: a multivariate analysis. *J Clin Oncol.* 1994 12(3): 510-515.

18. Song DY, Lawrie WT, Abrams RA, Kafonek DR, Bayless TM, Welsh JS et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *IJROBP* 2001 1:51(2): 455-459.
19. Potish RA, Jones TK Jr, Levitt SH. Factors predisposing to radiation-related small-bowel damage. *Radiology* 1979 132(2): 479-482.
20. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *IJROBP* 1999 1:43(3): 475-479.
21. Dorr RT. Radioprotectants: Pharmacology and Clinical Applications of Amifostine. *Semin in Radiat Oncol.* 1998 8(4) Suppl 1, 10-13.
22. Potten CS. A comprehensive study of the radiobiological response of the murine (BDF1) small intestine. *IJROBP* 1990 58(6): 925-973.
23. Potten CS, Booth D, Haley JD. Pretreatment with transforming growth factor beta-3 protects small intestinal stem cells against radiation damage in vivo. *Br. J. Cancer* 1997 75(10) 1454-1459.
24. Potten CS and Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, uncertainties and pitfalls: lessons for and from the crypt. *Development* 1990 110, 1001-1019.
25. Hendry JH, Roberts SA, Potten CS. The clonogen content of murine intestinal crypts: dependence on radiation dose used in its determination. *Radiat Res* 1992. 132, 115-119
26. AHW Nias. An introduction to Radiobiology. Second edition. Chapter 6: Radiation Cell Damage. Wiley Company, 1997: 80-98.
27. Ruifrok ACC, Mason KA, Lozano G, Thames HD. Spatial and temporal patterns of Expression of epidermal growth factor, transforming growth factor alpha and beta 1 and 3 and their receptors in mouse jejunum after radiation treatment. *Radiation Res* 1997 147: 1-12.
28. Hardy RG, Brown RM, Miller Sarah J, Tselepis C, Morton DG, Jankowski JAZ. et al. Transient P-Cadherin expression in radiation proctitis; a model of mucosal injury and repair. *J. Pathol.* 2002 197: 194-200.

29. Wickremesekera JK, Chen W, Cannan RJ, Stubbs RS. Serum proinflammatory cytokine response in patients with advanced liver tumors following selective internal radiation therapy (SIRT) with ⁹⁰Yttrium microspheres. *IJROBP* 2001 49:4 : 1015-1021.
30. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New Engl. J. Med.* 1998 338(7): 436-445.
31. Ma BB, Bristow RG, Kim J, Siu LL. Combined-modality treatment of solid tumors using radiotherapy and molecular targeted agents. *J Clin Oncol.* 2003 15:21(14): 2760-2776.
32. Thomson A, Hemphill D, Jeejeebhoy KN. Oxidative stress and antioxidants in intestinal disease. *Dig Dis.* 1998 16(3): 152-158.
33. Kruidenier L, Verspaget HW. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease—radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 16(12): 1997-2015.
34. Kumar Cotron Robbins. *Basic Pathology Fifth Edition.* Chapter 2: W B Saunders Company, 1992: 25-46.
35. Saada HN, Azab KS. Role of lycopene in recovery of radiation induced injury to mammalian cellular organelles. *Pharmazie* 2001 56(3): 239-41.
36. Bonsack ME, Felemovicius I, Baptista ML, Delaney JP. Radioprotection of the intestinal mucosa of rats by probucol. *Radiat Res.* 1999 151(1): 69-73.
37. Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000 225(1): 9-22.
38. Felemovicius I, Bonsack ME, Baptista ML, Delaney JP. Intestinal radioprotection by vitamin E (alpha-tocopherol). *Ann Surg.* 1995 222(4): 504-508.
39. Eric J. Hal. *Radiobiology for the radiologist. Fifth Edition.* Chapter 19: Clinical Response of Normal Tissues. Lippincott Williams-Wilkins Company , 2000: 339-360.

40. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology. Chapter 2: Radiation Histopathology W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1968: 38-61.
41. Petrow JM. Formation and importance of lymph and edema in the organism. *Z Gesamte Inn Med.* 1991 46(13): 467-473.
42. Datsenko AV, Shikhodyrov VV. Pathology of the rat mesenteric lymphatic bed in acute radiation sickness. *Med Radiol.* 1985 30(2): 39-43.
43. Mann W, Beck C, Freudenberg N, Leupe M.HNO. The effect of irradiation on the inner laryngeal lymphatics. 1981 29(11): 381-387.
44. Kuklina OI. The conjunctival lymphatic bed of the rabbit in exposure to ultraviolet radiation. *Arkh Anat Gistol Embriol.* 1991 101(9-10): 45-51.
45. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G, Ehleiter D et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001 13:293(5528): 293-297.
46. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, Zero JM, Zekoski DA, Poyss LF et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *IJROBP* 1986 12(9): 1565-1573.
47. Capirci C, Polico C, Mandoliti G. Dislocation of small bowel volume within box pelvic treatment fields, using new "up down table" device. *IJROBP* 2001 1;51(2): 465 - 73.
48. Bentel GC. Radiotherapy Therapy Planning. Second Edition Chapter 13: Treatment Planning-Pelvis Mc Graw – Hill Company, 1996, yıl: 439-489.
49. Letschert JG. The prevention of radiation-induced small bowel complications. *Eur J Cancer.* 1995 31A(7-8): 1361-1365.
50. Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology Third Edition. Chapter 15: Physics of Brachytherapy. Lippincott - Raven Company, 1998 : 405-467.

51. Tyree WC, Cardenes H, Randall M, Papiez L. High-dose-rate brachytherapy for vaginal cancer: learning from treatment complications. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(1):27-31.
52. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, Level III (79.2 Gy). *IJROBP* 2002 54(4): 1036-1046.
53. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Wilder R, Perez CA, Roach M, et al. Trade-off to low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on Radiation Therapy Oncology Group 9406. *Semin Radiat Oncol.* 2002 12 (Suppl 1): 75-80.
54. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol.* 2001 166(3): 876-881. Erratum in: *J Urol* 2001 166(5):1839.
55. Miller AR, Martenson JA, Nelson H, Schleck CD, Ilstrup DM, Gunderson LL et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *IJROBP* 1999 43(4): 817-825.
56. Rodier JF, Janser JC, Rodier D, Dauplat J, Kauffmann P, Le Bouedec G, Giraud B, Lorimier G. Prevention of radiation enteritis by an absorbable polyglycolic acid mesh sling. A 60-case multicentric study. *Cancer* 1991 15:68(12): 2545-2549.
57. William SJ. The potential role of amifostine in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A review. *Semin. Radiat. Oncol.* 2002 12 (1) Suppl 1: 68-74.
58. Liu T, Liu Y, He S, Zhang Z, Kligerman MM. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. *Cancer* 1992 1;69(11): 2820-1825.
59. Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roullet B et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized

- control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1996 14(7): 2101-2112.
60. Kneebone A, Mameghan H, Bolin T, Berry M, Turner S, Kearsley J, et al. The effect of oral sucralfate on the acute proctitis associated with prostate radiotherapy: a double-blind, randomized trial. *IJROBP* 2001 1:51(3): 628-635.
 61. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J Clin Oncol*. 1992 10(6): 969-975.
 62. Stellamans K, Lievens Y, Lambin P, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P et al. Does sucralfate reduce early side effects of pelvic radiation? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol*. 2002 65(2):105-108.
 63. Dion MW, Hussey DH, Doornbos JF, Vigliotti AP, Wen BC, Anderson B. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *IJROBP* 1990 19(2): 401-407.
 64. Dion MW, Hussey DH, Osborne JW. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *IJROBP* 1989 17(1): 101-107.
 65. Koh WJ, Stelzer KJ, Peterson LM, Staker BL, Ward WF, Russell KJ et al. Effect of pentoxifylline on radiation-induced lung and skin toxicity in rats. *IJROBP* 1995 1:31(1):71-77.
 66. Stelzer KJ, Koh WJ, Kurtz H, Greer BE, Griffin TW. Caffeine consumption is associated with decreased severe late toxicity after radiation to the pelvis. *IJROBP* 1994 30;30(2): 411-417.
 67. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, Almgren J, Andrews F, Kettner P et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood*. 1991 1;78(5): 1205-1211.
 68. Werner WM, Madoc JH. Trental (pentoxifylline) relieves pain from postradiation fibrosis. *IJROBP* 1993 15:25(4): 757-758.

69. Lee I, Kim JH, Levitt SH, Song CW. Increases in tumor response by pentoxifylline alone or in combination with nicotinamide. *IJROBP* 1992 22(3): 425-429.
70. Song CW, Hasegawa T, Kwon HC, Lyons JC, Levitt SH. Increase in tumor oxygenation and radiosensitivity caused by pentoxifylline. *Radiat Res.* 1992 130(2): 205-210.
71. Mahafzah M, Halpern J, Nava HR, Huben RP, Sayyid S, Bryson W et al. Radio-protective effect of sodium meclofenamate. A prospective clinical trial. *J Med.* 1989 20(3) 261-272.
72. Potten CS and Hendry JH. Clonal regeneration studies. In: C.S. Potten and Hendry JH (eds): *Radiation and gut*. Elsevier Company, Amsterdam pp. 1995: 45-49
73. Mayer R, Klemen H, Q Franz, Sankin O, Mayer E, Hackl A et al. Hyperbaric oxygen – an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer. *Radiat. Oncol* 2001 61: 151-156.
74. Tavares DC, Cecchi AO, Antunes LM, Takahashi CS. Protective effects of the amino acid glutamine and of ascorbic acid against chromosomal damage induced by doxorubicin in mammalian cells *Teratog Carcinog Mutagen.* 1998 18(4): 153-161.
75. Turner ND, Braby LA, Ford J, Lupton JR. Opportunities for nutritional amelioration of radiation-induced cellular damage. *Nutrition* 2002 18(10): 904-912.
76. Harapanhalli RS, Yaghmai V, Giuliani D, Howell RW, Rao DV. Antioxidant effects of vitamin C in mice following X-irradiation. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1996 94(3): 271-287.
77. Kumar KS, Srinivasan V, Toles R, Jobe L, Seed TM. Nutritional approaches to radioprotection: vitamin E. *Med.* 2002 167(2 Suppl): 57-59.
78. Sarma L, Kesavan PC. Protective effects of vitamins C and E against gamma-ray-induced chromosomal damage in mouse. *Int J Radiat Biol.* 1993 63(6): 759-64.

79. Srinivasan V, Weiss JF. Radioprotection by vitamin E: injectable vitamin E administered alone or with WR-3689 enhances survival of irradiated mice. *IJROBP* 1992 23(4): 841-5.
80. Shaheen AA, Hassan SM. Radioprotection of whole-body gamma-irradiation-induced alteration in some haematological parameters by cysteine, vitamin E and their combination in rats. *Strahlenther Onkol.* 1991 167(8): 498-501.
81. Reifen R, N Talia, Matas Z, Halpern Z. Lycopene supplementation attenuates the inflammatory status of colitis in a rat model. *Int J. Vitam. Nutr. Res.* 2001 71(6): 347-351.
82. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys.* 1996 1:336(1): 1-9.
83. Heber D, Lu Q-Y. Overview of action of lycopene. *Exp Biol Med.* 2002 227: 920-923.
84. Pannala AS, Rice-Evans C, Sampson J, Singh S. Interaction of peroxynitrite with carotenoids and tocopherols within low density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1998 27:423(3): 297-301.
85. Boosalis MG, Snowden DA, Tully CL, Gross MD. Acute phase response and plasma carotenoid concentrations in older women: findings from the nun study. *Nutrition.* 1996 12(7-8): 475-478.
86. McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD, Doe WF. Evidence of oxidant-induced injury to epithelial cells during inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 1996 1:98(1): 136-141.
87. Ha TK, Sattar N, Talwar D, Cooney J, Simpson K, O'Reilly DS et al. Abnormal antioxidant vitamin and carotenoid status in chronic renal failure. *QJM.* 1996 89(10): 765-169.
88. Wazowicz W, Neve J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of Tiyobarbitürük acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem.* 1993 39:2522-2526.
89. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for

- Research and Treatment of Cancer (EORTC) IJROBP 1995 30;31(5): 1341-1346.
90. Potten CS, Hendry JH, Moore JV, Chwalinsky S. Cytotoxic effects in gastro-intestinal epithelium (as exemplified by small intestine). In: C.S. Potten and Hendry JH (eds): Cytotoxic insult to tissue Churchill Livingstone Company, Edinburgh pp. 1983: 105-152
91. Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Huang EY et al. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). IJROBP 1998 Jan 1;40(1): 85-91.
92. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Badzio A Relationship between acute and late normal tissue injury after postoperative radiotherapy in endometrial cancer. IJROBP 2002 1;52(2): 476-482.
93. Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. Radiother. Oncol 2001 61(2): 223-231.
94. Lebrun F, Benderitter M, Berroud A, Voisin P, Griffiths NM. Potential role of the membrane in the development of intestinal cellular damage after whole-body gamma irradiation of the rat. Can J. Physiol. Pharmacol. 2002 80: 686-693.
95. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. IJROBP 1989 16(6): 1623-1630.
96. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. Radiat Res Suppl. 1 985;8: 13-19.
97. Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology Third Edition. Chapter 1: Overview. Lippincott – Raven Company, 1998 :1-78.
98. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Madoc-Jones H, Camel HM, Purdy JA et al. Radiation therapy alone in the treatment of the uterine cervix. II. Analysis of complications. Cancer 1984 54: 235-246.

99. Fenwick JD, Khoo VS, Nahum AE, Sanchez-Nieto B, Dearnaley DP. Correlations between dose-surface histograms and the incidence of long-term rectal bleeding following conformal or conventional radiotherapy treatment of prostate cancer. *IJROBP* 2001 1:49(2): 473-480.
100. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, Potzi R, Wambersie A, Potter R. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol* 2001 59(1): 65-70.
101. Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, Touw A, Shouman RT, Herk M. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *IJROBP* 1995 1:33(5): 1109-1119.
102. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M, Vijayakumar S, Sandler HM et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3 DOG/RTOG 9406. *IJROBP* 2000 46:2: 391-402.
103. Boersma LJ, Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, Velde A et al. Estimation of the Incidence of Late Bladder and Rectum Complications After High-Dose (70–78 Gy) Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer, Using Dose–Volume Histograms. *IJROBP* 1998 41:1: 83-92.
104. Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. *IJROBP* 2000 1:48(2): 369-375.
105. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel SA. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *IJROBP* 1997 1:39(2): 327-33.
106. Anscher MS, Prosnitz LR. Postoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy

- with positive surgical margins, seminal vesicle involvement and/or penetration through the capsule. *J Urol*. 1987 138(6): 1407-1412.
107. Forman JD, Wharam MD, Lee DJ, Zinreich ES, Order SE. Definitive radiotherapy following prostatectomy: results and complications. *IJROBP* 1986 12(2): 185-189.
108. Gibbons RP, Cole BS, Richardson RG, Correa RJ Jr, Brannen GE, Mason JT et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications. *J Urol*. 1986 135(1): 65-68.
109. Pilepich MV, Walz BJ, Baglan RJ. Postoperative irradiation in carcinoma of the prostate. *IJROBP* 1984 10(10):1869-1873.
110. Cozzarini C, Fiorino C, Ceresoli GL, Cattaneo GM, Bolognesi A, Calandrino R et al. Significant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6–70.2 Gy). *IJROBP* 2003 55:3: 688-694.
111. Kaanders JH, Ang KK. Early Reactions as dose-limiting factors in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 1994 4(2): 55-67.
112. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol*. 1992 25(4):273-279.
113. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *IJROBP* 1993 1:27(5): 1051-1056.
114. Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J. Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *IJROBP* 1994 30:29(5): 941-952.
115. Miller RC, Sargent DJ, Martenson JA. Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: A detailed analysis from a randomized intergroup trial. *IJROBP* 2000 254:2: 409-413.

116. Kouvaris J, Kouloulas V, Malas E, Antypas C, Kokakis J, Michopoulos S et al. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. *Strahlenther Onkol*. 2003 179(3):167-174.
117. Martenson JA, Bollinger JW, Sloan JA, Novotny PJ, Urias RE, Michalak JC et al. Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: A North Central Cancer Treatment Group phase III double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2000 18(6):1239-1245.
118. McMillan DC, Talwar D, Sattar N, Underwood M, O'Reilly DS, McArdle C. The relationship between reduced vitamin antioxidant concentrations and the systemic inflammatory response in patients with common solid tumours. *Clin Nutr*. 2002 Apr;21(2): 161-164.
119. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. *J Am Coll Nutr*. 1997 16(2):109-126.
120. Galloway P, McMillan DC, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem*. 2000 37 (Pt 3): 289-297.
121. Mayers I, Johnson D. The nonspecific inflammatory response to injury. *Can J Anaesth*. 1998 45(9): 871-879.
122. Talwar D, Ha TK, Scott HR, Cooney J, Fell GS, O'Reilly DS et al. Effect of inflammation on measures of antioxidant status in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Clin Nutr* 1997 66(5): 1283-1285.
123. Albuquerque KV, Price MR, Badley RA, Jonrup I, Pearson D, Blamey RW et al. Pre-treatment serum levels of tumour markers in metastatic breast cancer: a prospective assessment of their role in predicting response to therapy and survival. *Eur J Surg Oncol*. 1995 21(5):504-509.

124. Trautner K, Cooper EH, Haworth S, Ward AM. An evaluation of serum protein profiles in the long-term surveillance of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 1980 14(2): 143-149.
125. McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, Sturgeon C, Cooke TG, McArdle CS. A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. *Am J Surg*. 1995 170(4): 319-322.
126. McMillan D, Sattar N, Talwar D, O'Reilly DS, McArdle CS. Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer. *Nutrition* 2000 16(6): 425-428.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ