

E VİTAMİNİN BİYOLOJİK SİSTEMLERDEKİ ROLÜ

Dr. Erdal KARAÖZ* / Arş. Gör. Süreyya KARAÖZ**

Bu yazıda, son yıllarda yapısı, etki mekanizması, klinik uygulama alanları konusunda birçok kavram ve düşüncenin ortaya atıldığı E vitamini hakkındaki literatür bilgileri derlenmiştir.

GİRİŞ

E Vitamininin gerekli bir besin maddesi olduğu ilk defa 1922 yılında Evans ve Bishop tarafından bulunmuştur(1). Önceleri X, daha sonraları antisterilite vitamini, 1936 yılında buğday tohumundan ekstrakte edildikten sonra tokoferol olarak tanımlanmıştır.

E vitamininin 1922 yılında Evans ve Bishop tarafından bulunmasından günümüze kadar, hayvanlarda ve insanlarda kesin fizyolojik ve tedavi edici rolü konusundaki tartışmalar hala sürmektedir. Hayvanlardaki E vitamini yetersizliğiyle ilgili birçok kliniksel özellikler, insanlardaki hastalık durumlarına büyük ölçüde benzemekle birlikte, insanda E vitamini yetersizliği durumu açık olarak tanımlanmamıştır. Şimdilik E vitamini yetersizliğinin etkileme

* GATA Askeri Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji B.D.

** Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Araştırma Görevlisi.

şeklini açıklayan herhangi bir kavram bulunmamaktadır.

Literatürde E vitamini konusunda, etki ve etki mekanizması üzerinde çok sayıda birbirine zıt bulgu ve iddialar söz konusudur. Bununla birlikte, son birkaç yıl içinde E vitaminin temel biyolojik rolünü ve klinik uygulamalarını anlamaya yönelik çok sayıda araştırma başlamıştır. Elde edilen bilgilerin çoğu, E vitaminin insanlarda birkaç klinik düzensizliği tedavi etme rolünü oynadığını göstermektedir.

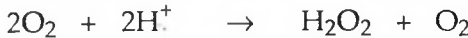
Doğada E vitamini etkisi gösteren kimyasal yapıları farklı çeşitli bileşikler bulunmaktadır. Bu bileşikler, moleküllerindeki yan zincirlerin durumuna ve doymuş yada doymamış olduklarına göre tokoferoller ve tokotrienoller olmak üzere iki grupta toplanırlar(2). Bugün alfa, beta, delta, gamma, eta ve zeta olmak üzere altı tokoferol ve altı tokotrienol bilinmektedir(3).

1. E Vitamininin Biyokimyasal Fonksiyonları

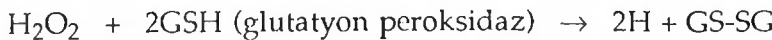
E vitaminin etkime şeklinin açıklanması konusunda en geniş desteği alan görüş antioksidan hipotezidir(4). Bu hipotez, biyolojik sistemlerde E vitaminin bir antioksidan olarak işlev gördüğünü ileri sürer. Kontrolsüz otooksidasyonun (serbest radikal zincir reaksiyonu) yol açtığı etkilerden korunan moleküller, hücresel ve alt-hücresel zarların çoklu doymamış lipidleridir.

Hücresel metabolizma süresince (normal metabolik süreçler ve vücuda alınan zehirli bileşiklerin metabolizması süresince) çeşitli metabolitler oluşturulur ve bunlar canlı hücrelere zarar verebilirler. Bu metabolitler: Süper oksit anyon (O_2^-), hidroksil radikali (OH^\cdot) ve bazı serbest radikallerdir. Glutasyon peroksidaz (GSH), katalaz ve süperoksit dismutaz (SOD) ile birlikte organizmaları peroksidan moleküllerden (serbest radikaller ve diğer oksitleyici ara maddeler) korumayı amaç edinen ortaklaşa bir koruyucu sistem oluşturur.

Mekanizmayı kısaca şu şekilde açıklayabiliriz: Süperoksit anyonuna (O_2^-) süperoksit dismutaz enzimi etkir:



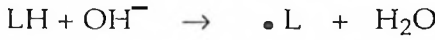
Bu şekilde elde edilen hidrojen peroksite, katalaz enzimi veya glutasyon peroksidaz etki eder:



Oksijen metabolitleri, hücre ve alt-hücre zarlarındaki fosfolipitle-

rin çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) üzerine etki eder ve hücrenin imhası ile sonuçlanabilecek şekilde normal yapılarını bozar.

Hidroksil radikalleri (OH^\cdot), doğada oldukça reaktif bir özelliğe sahiptir. Çoklu doymamış bir lipidin peroksidasyonunun (LH) insiyatifliği yağ açılı bir serbest radikal oluşumunu içerir. Bu serbest radikal ya hidrojen çıkarılmasıyla:



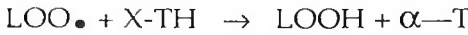
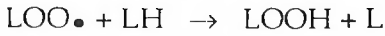
ya da ek bir reaksiyonla:



Bu yolla oluşan yağ açılı radikal, peroksil radikalini (LOO^\cdot) oluşturmak üzere oksijen molekülünü etkileyebilir:



O zaman peroksil radikali, çoklu doymamış yağ asitlerine ait daha çok sayıda molekülü etkileyebilir, ya da E vitamini veya diğer antioksidanlar tarafından tüketilir. Herhangi bir durumda ürün yağ asit hidroperoksitidir (LOOH):



Yağ asit hidroperoksiti, koruyucu mekanizmanın son aşaması olarak, glutatyon peroksidaz tarafından hidroksi-asite indirgenebilir:



Böylece, E vitamini zincir dağıtıcısı peroksil radikallerini (LOO^\cdot) tutarak zincir kırıcı bir antioksidan olarak davranır(5). E vitamini, dokularda olduğu gibi, hem depolama sürecinde besinlerde hem de gastrointestinal kanal içindeki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu süresince ortaya çıkan serbest radikal ara maddelerini temizler.

2. Lipid Peroksidasyonu Hücreye Verilen Hasar ve E Vitamini Uygulamalarının Sonuçları

Hücre membranlarının ve hücre-içi partiküllerinin lipid peroksidasyonu Tablo I'de gösterildiği gibi hücreye çok zarar verici olabilir(4).

Moleküler model çalışmaları, E vitamini molekülünün yan zincirlerinde bulunan 4' ve 8' nolu karbon atımlarının zarlara bağlı fosfolipid-

lerdeki araşidonik asit ile stabil bir kompleks teşkil edebileceğini göstermiştir(6). Lucy(7), E vitaminin daha çok zarlarda lokalize olmasından ve lipidlere bağlı araşidonik asitle kompleks teşkil ederek zarların yapısına girmesinden hareket ederek E vitaminin zarlara bağlı fonksiyonlarının şunlar olabileceğini önermektedir: E vitamini 1-Hücre ve alt-hücre zarlarında bulunan uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin in vivo veya in vitro bozulmalarına engel olur; 2-Doymamış yağ asidi, özellikle araşidonik asit içeren zarların geçirgenliklerini azaltır; ve 3-Zarlara bağlı fosfolipidlerin in vivo fosfolipazlar tarafından bozulmasını önler.

Yapılan çeşitli araştırmalardan elde edilen bulgular, E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonuna karşı bağlı antioksidan etki gösterdiğini destekler doğrultuda olup, aşağıda bu konuda yapılmış çalışmalar kısaca özetlenmiştir:

Kırmızı kan hücrelerinin (KKH) lizisi basit bir membran bozulmasına örnektir. KKH lizisinin lipid peroksidasyonu ile aynı anda oluştuğu bildirilmiştir(4). İlaveten, E vitamini noksan yemlerle beslenen hayvanlarda H_2O_2 ile KKH'nin lizis oranının arttığı gösterilmiştir (4, 8).

Tappel ve ark. (4), lizozomları lipid peroksidasyonuna bıraktıkları zaman, tam aktif durumda lizozomal enzimlerin açığa çıktığını ve membranın zarara uğradığını, in vitro eklenen E vitaminiyle bu lipid peroksidasyonun engellendiğini rapor etmişlerdir.

Mitokondri ve mikrozoamlar gibi diğer fonksiyonel hücrealtı parçacıklara membran düzeyindeki lipid peroksidatif hasar, amino asit kullanımında yavaşlama, mitokondriyel enzim aktivitesinde azalma ve mikrozomal dejenerasyona neden olur. E vitaminin, hem mitokondrilerde hem de mikrozoamlarda lipid peroksidatif hasara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir(9). Venekei(10), alfa-tokoferolün karaciğer mikrozoamlarında bir zincir kırma antioksidantından çok bir ilk önleme olarak, gecikme esnasında rol oynadığını belirtmiştir.

Bertoni ve ark. (11), E vitaminin, radikal oluşumunu veya lipid peroksidatif oluşumunu önleyerek X-ışımının DNA üzerindeki hasarını önleyici etkisi yanında hiperaktif bir etkisinin de olduğunu bildirdiler. Bu durum, membran sisteminde, özellikle çekirdek kabuğunda X-ışımı ile engellenen metabolik aktivite üzerinde E vitamininin aktif bir onarıcı etkisinin olduğunu gösterir.

E vitaminin antioksidan özelliği ve zarların yapısına girmesi, rad-

yobiyolojide iyonlaştırıcı radyasyona karşı koruyucu etkisini araştıran deneylerin yapılmasına neden olmuştur. Canlı madde ile gamma ve X-ışınları gibi iyonlaştırıcı ışınlar arasındaki ilişkilerde, zincirleme oksidasyon reaksiyonlarının meydana geldiği ve bu reaksiyonların canlı maddede bulunan veya dışarıdan gelen antioksidan maddelerle yavaşlatıldığı düşünülmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalarda; E vitamini noksan yiyeceklerle beslenen ve X-ışınlamasına tabi tutulan farelerin KKH lizis oranının, normal yiyeceklerle beslenen hayvanlardakinden daha fazla olduğu ve E vitamini noksanlığının radyasyonun zararlı etkisini arttırdığı rapor edilmiştir(12, 13). İlâveten, sıçanlarda yapılan bir çalışmada, E vitaminince eksik bir diyet verilen ergin sıçanların, normal sıçanlara göre X-ışınlamasına karşı daha duyarlı oldukları ve X-ışınlamasının yaptığı gibi E vitamini eksikliğinin peroksidasyonu arttırdığı gözlenmiştir(14). Deri altından E vitamini enjekte edilip ışınlanan farelerde, E vitaminin kılcal damarların geçirgenliğini azaltarak dokulara daha az oksijen taşınmasında rol oynadığı, böylece radyasyonla artan ve oksijen zehirlenmesi olarak bilinen mekanizmayı yavaşlattığı bildirilmiştir(15). Birbaşka araştırmada, X-ışınlarına tutulan sıçan karaciğer mitokondrilerinin zarlarında lipidlere bağlı olarak bulunan E vitaminin, aynı zara bağlı olarak ATPaz ve sitokrom C oksidaz aktivitelerini radyasyona karşı koruduğu bulunmuştur(16).

E vitaminin antioksidan özelliği, çeşitli kimyasal ajanların neden olduğu toksisite çalışmalarında da gösterilmiştir. Karbontetraklorür ve bleomisin gibi ajanların neden olduğu peroksidatif hasar üzerine E vitaminin koruyucu ve tedavi edici etkileri bildirildi(17, 18).

Diğer taraftan, uyuşturucunun ergin sıçanların plazma, karaciğer ve pankreas(19) ve beyin DNA'sına(20) verdiği peroksidatif zarara karşı E vitaminin koruyucu etkisi konusunda da birkaç çalışma yapılmıştır.

Glavind(21), E vitamini noksan yemlerle beslenen hayvanlarda otooksidasyon ürünlerine en fazla adipoz dokusunda rastlanıldığını, bu nedenle E vitaminin adipoz dokusunda antioksidan etki gösterdiğini diğer dokularda ise başka fonksiyonları olabileceğini önermektedir.

Antioksidan teoriye karşı olan Green(22) ise, dokularda meydana gelen lipid peroksidasyon reaksiyonlarının biyokimyasal yöntemlerle saptanmasının çok güç olduğunu ve E vitamini noksanlığı ile lipid peroksidasyonu artışı arasında bir paralellik olmadığını görüşündedir.

Tablo 1: Lipid Peroksidasyon ile Oluşan Hüresel Hasar (4)

Hücre ya da Hücre içi Partiküller	Lipid Peroksidasyonun Belirtileri		İn Vitro Peroksidasyon ile Oluşan Hasar	Peroxidasyondan Sonuçlanan İn Vivo Metabolik Bozukluklar
	İn Vivo	İn Vitro		
Vitamin E noksan tavşanın karaciğer mitokondri	TBA Artışı	TBA Artışı, O ₂ absorpsiyonu	Elektron transportunun sitokrom ve enzimlerinin şiddetli tahribi.	Oksidatif fosforilasyon çözülmüş; metabolik azalma, mitokondrilerin şişmesi.
Vitamin E noksan tavşanın karaciğer mikrozomları	TBA Artışı	TBA Artışı, O ₂ absorpsiyonu	Sitokrom b ₅ 'in şiddetli tahribi.	Mikrozomların dejenerasyonu; nükleik asit artışı; protein sentezi üzerine etkileri.
Lizozomlar		Lipid peroksidasyonu ile kooksidasyon	Hidroolitik enzimlerin salınması ve membran bozulması.	Protein, nükleik asit ve mukopolisakkarit hidrolozini içine alan musküler distrofinin bazı katabolik reaksiyonları.
Vitamin E noksan sıçanın eritrositleri	Yok	O ₂ veya dialurik asit ile TBA artışı	Hemoliz.	Eritrosit yaşam süresinde azalma ve anemi.

3. Yaşlanma

Son zamanlarda yaşlanmayı kozmik ışıklardan, çevre kirliliğinden, enfeksiyonlardan veya peroksidatif olayların kalıntılarından kaynaklanan reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) hücrelere verdiği zararların birikimine bağlamak isteyenler vardır. E vitaminin, bu reaktif oksijen metabolitlerine karşı koruyucu etkisini gözönüne alarak, bol E vitamini alınarak yaşlılığa gidişin yavaşlatılabileceği düşünülmektedir.

Summerfield ve Tappel (23), E vitamininden yoksun doymamış yağ asid miktarı yüksek diyetle beslenen sıçanların yaralanmaya bağlı testiküler ve karaciğer DNA hasarının, normal E vitamini ve düşük düzey çokludoymamış yağ asidi içeren diyetle beslenen sıçanlara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise, yaşlanmayla bağlantılı olarak merkezi sinir sisteminin bir çok morfolojik ve biyokimyasal parametresi üzerine E vitaminin önemli bir etki göstermediği bildirildi. Özellikle, yaşa bağlı lipofuskin birikiminin E vitamininden olumlu yönde etkilenmediği sonucu ilgi çekicidir. Çünkü E vitaminin yaşla bağlı lipofuskin sonuçlarını azalttığı şeklinde sonuçlar vardır (24).

İnsanlarda yaşlanmaya bağlı olarak kalp fonksiyonlarında bir ölçüde zarar görmesinden yola çıkan Porto ve ark. (25), kalp üzerinde yaptıkları morfometrik ve biyokimyasal çalışmaların sonucunda, E vitaminin yaşlanmaya bağlı olarak gelişen değişiklikler üzerinde pek etkili olmadığını, ancak kontrol grubuna oranla % 50 oranında daha uzun hayatta kalma süresini sağladığı gözlenmiştir.

E vitaminin, yaşlanmaya bağlı ROM'nin neden olduğu lipid peroksidatif zarar üzerine olumlu etkileri bildiren insan çalışmaları da yapılmıştır. Polonya'da yaşlı insanlar üzerinde bir çalışmada, diyete ilave edilen E ve C vitaminlerinin ortalama kan lipid peroksit konsantrasyonlarında bir azalmaya neden oldu (26). Finlandiya'da yapılan bir başka çalışmada ise, yaşlı insanların serum lipid peroksit konsantrasyonları başlangıçta daha genç insanlara oranla yüksekti. Fakat, diyete ilave edilen C,E ve B₆ vitaminleri, beta koroten, çinko ve selenyum uygulamasının 3. ayından sonra daha genç kontrol grubuna oranla yaşlı insanların serum lipid peroksit konsantrasyonları azaldı (27).

4. Kanser:

Kanserin kalıtsal bozukluklar ile birlikte dış etkenlerin bir sonu-

cu olarak geliştiğine inanılmaktadır. Araştırmaların sonuçları, kanserin başlangıç ve devamında reaktif oksijen elemanlarının etkili olduğunu göstermiştir (28-30). İlaveten, ileri yaşlarda kanserin sıklığının artması, yaşın ilerlemesiyle serbest radikal düzeylerinin artmasına ve immün sistemin değişen hücreleri ortadan kaldırma yeteneğinin azalmasına da bağlıdır(55). E vitaminin, serbest radikal temizleyicisi olarak, immün yanıtı arttırarak, peroksidasyon ürünü olan ve mutojenik aktiviteye sahip malondialdehit (MDA)'in üretimini durdurarak ve midede nitritlerin nitrozaminlere dönüşümünü engelleyerek kanserin engellenmesi ve kontrolünde rolü olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (29, 31-37).

Antioksidanlar ve kanser üzerine kontrollü insan çalışmaları çok sınırlı olmasına rağmen, epidemiyolojik çalışmaların verileri çoğunlukla E vitamini ve diğer antioksidanların kanser sıklığını azaltabileceğini göstermektedir (38-41). Mevcut araştırmaların sonuçları E vitaminin bazı kanserlerin sıklığını azalttığını bildirmekle beraber, kanser önleme ve kontrolünde diğer antioksidanlar ve E vitamin fonksiyonları üzerine ilave araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. Diyabet:

Son zamanlarda, diyabette özellikle vasküler komplikasyonlu hastalarda lipid metabolizma ve yapısında önemli değişiklikler olduğu bildirilmektedir (42, 43). Bu olgularda, yapısal değişiklikler oksidatif özelliktedir ve plazma lipoproteinleri ve membran lipidlerinin oksidasyonu, diyabete bağlı vasküler hastalıkların gelişimi ile birlikte (44). Birçok araştırma, insanda ve deneysel diyabet modelinde plazma ve eritrosit membran lipoproteinlerinde ve çeşitli dokularda (karaciğer, böbrek, dalak, kalp, testis, pankreas, iskelet kası ve intestinal mukoza) artmış lipid peroksidasyonunu ve buna bağlı olarak intrasellüler savunma enzimlerin azaldığını rapor etmiştir (19, 44-50).

Oksidatif baskının, diyabetik vasküler hastalıkların gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Bu görüşler doğrultusunda, E vitaminin diyabette sekonder komplikasyonların gelişimini azalttığını bildiren araştırmalar yapılmıştır (19, 48, 51).

6. Eritropoezis:

E vitamini noksanlığı anemisi ilk olarak Dinning ve Day tarafından (52) 1957'de rhesus maymunlarında açıklanmıştır. Daha sonraları, E vitamini noksanlığı anemisi çeşitli maymun türlerinde (53, 54), domuzlarda (55), sıçan ve farelerde (56) ve tavşanlarda (57) tanımlanmıştır.

Bu çalışmaların tümünde E vitamini tedavisiyle anemik tablo tam olarak düzeltilmiştir.

İnsanlarda E vitamini noksanlığıyla ilgili çalışmalar çok farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Horwitt ve ark. (58), tarafından yapılan oldukça uzun süreli çalışmada (yaklaşık 7 yıl), günlük 2 mg. tokoferolden az diyetler yetişkin erkeklere uygulandı. Bu sürede, eritrositlerin lizise hidrojen peroksit ile duyarlılığı % 5'ten % 80'nin üzerine çıktı. Bir başka çalışmada, erken doğan bebekler E vitamini eksik diyetlerle 6 ay süreyle beslendi ve etkisiz bir eritropoezis belirtisi gözlemlendi. Ancak, esasen bir eritropoezis yetersizliği ve hemoliz artışıyla birlikte seyreden prematür bebek anemisinde (59-61), hemolitik üremik sendromlu hastalarda(62), Thalassemia major'lu hastalarda kan nakli yapılan bir çok durumda(63), konjenital diseritropoetik anemide(64), Akantositozis sendromlu hastalarda (65) E vitamini uygulamasının komplikasyonların gelişmesini önlediği veya geciktirdiği ve tedavi edici yararlı etkilerinin olduğu rapor edilmiştir.

7. Katarakt:

Yaşlı insanlarda körlük ve görme işlevindeki bozuklukların önemli nedeni olan kataraktın gelişiminde oksidatif mekanizmaların önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır (66).

İzole edilen sıçan lenslerinde in vitro olarak oluşturulan katarakt gelişimi üzerine E vitamini uygulamasının geciktirici ve/veya azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. İlaveten kültür ortamına E vitamini ilavesinin radyasyon, glukoz veya galaktoz tarafından oluşturulan katarakt gelişmesine karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (67-69). Bundan başka, sıçanların streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde, 6 hafta içinde kortikal hücrelerin katarakta benzer dejenerasyonu gözlenmesine rağmen E vitamini ile tedavi edilen hayvanlarda sadece hafif düzeyde lens değişiklikleri gözlemlendi (51).

Yaşlı insanlarda (55 yaşından büyük) katarakt riski üzerine yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, günlük E vitamini veya C vitamini yada her iki antioksidanın kombinasyonunun ilavesi, katarakt riskini azalttığı rapor edildi (70). Yaşları 40 ile 70 arasında değişen yetişkinlerde yapılan bir başka çalışmada da, üç antioksidan vitamininden (E,C vitaminleri ve beta-karoten) en az ikisinin yüksek plazma konsantrasyonlarını içeren olgularda yaşlılığa bağlı katarakt riskinin azaldığı gösterilmiştir(66). İnsan ve hayvan araştırmalarının şimdiki sonuçları, katarakt gelişiminde lens antioksidanlarının bir savunma faktörü olabileceğini desteklemektedir.

8. Nöropati:

Sığıçanda (71-73) ve maymundanda(74) deneysel olarak oluşturulan kronik E vitamini yetersizliği, medulla spinalis ve periferik sinirleri etkileyen büyük boyutlu myelinizasyon, sensorial nöron aksonlarının dejenerasyonu ve iskelet kaslarını etkileyen bir nekrotizing myopati ile karakterize edilir. Morfolojik olarak benzer bir aksonopati kistik fibrozis, doğumdan gelen biliary atresia'ya sahip çocuklarda ve gençlerde yapılan otopside gözlenmiştir(75, 76).

Bertoni ve ark. (11), genç hayvanlardaki E vitamini yetersizliğinin, yaşlanmanın neden olduğu serebellar glomeruli'deki sinapsların morfolojik parametrelerindeki değişikliklere benzer etkilere neden olduğunu bildirmişlerdir. Bundan başka, utero'dan X-ışını uygulanmış gebe sıçanların yavrularında oluşturulan deneysel mikrosefali'ye karşı E vitamini tedavisinin fetal serebrumda lipid peroksit oluşumu ve DNA üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir(77).

9. Yara İyileşmesi:

E vitaminin yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını inhibe ettiği ve yaranın gerilme kuvvetini azalttığı bilinmektedir(78).

Son yıllarda, deney hayvanlarında cerrahi müdahaleden sonraki dönemde, yaranın iyileşme süreci ve diğer komplikasyonların gelişimi üzerinde E vitamini uygulamasının olumlu etkileri olduğunu bildiren birçok rapor yayınlanmıştır.

Kagoma ve ark.(79), farelerde deneysel peritoneal yapışıklıkların önlenmesinde diyetle ilave edilen E vitaminin önemli bir rol oynadığını bildirmiştir. Bir başka çalışmada, cerrahi müdahale öncesi radyasyona maruz bırakılmış deney hayvanlarında, kontrol grubu (radyasyon uygulanmamış grup) ile karşılaştırıldığında, yara iyileşmesinin önemli bir göstergesi olan yaranın kırılma gücünde önemli bir azalma tesbit edilmiş. Oysa, yüksek dozda E vitamini uygulanması yaranın kırılma gücünde bir artışa neden olmuştur (80). Ancak, deneysel tendon hasarının tamiri ve yaranın iyileşme sürecinde, diyetle ilave edilen E vitaminin yaranın kırılma kuvvetini azalttığı da bildirilmektedir (81). Bu birbirine zıt bulgulara rağmen, diğer çalışmalar E vitaminin yara iyileşme süresince olumlu etkilerini bildirmektedir.

Deneysel meme silikon implantasyonlarında E vitamini uygulamasının implantasyonun önemli bir komplikasyonu olan kapsül büzülmesi üzerinde azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu azalma klinik olarak ortaya çıkan kapsül büzülmesi sorunu üzerinde

çok önemli bir etkiye sahip değildir (78). İnsanlarda yapılan benzer bir çalışmada ise, meme silikon implantasyon işleminden 1 hafta önce başlayarak 2 yıl süresince günlük 1000 IU sentik E vitamini uygulamasının postoperatif komplikasyonların gelişimi üzerinde olumlu etkileri rapor edilmiştir (82).

Greenwald ve ark.(83), tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada deneysel fleksör tendon hasarının tamirinde E vitamini uygulamasının tamir edilen tendonun dayanıklılığını arttırdığını göstermektedir. İlaveten, deneysel dental pulpa hasarının (84) ve gingival yaranın (85) iyileşme sürecinde E vitamini uygulamasının hızlandırıcı rolü olduğu bildirilmektedir.

SUMMARY

THE ROLE OF VITAMIN E IN BIOLOGICAL SYSTEMS

Karaöz, E., Karaöz, S.

Present study is a review of vitamin E which has taken much attention recently. Recent studies about its structure, mechanism and possible clinical importance are summarised.

KAYNAKLAR

- 1- Evans, H. M., Bishop, K. S., on The Existence of a Hiterto Unrecognized Dietary Factor Essential for Reproduction, *Science*, 56: 650, 1922.
- 2- IUPAC-IUB Comission on Biochemical Nomenclature (CBK), Nomenclature of Tocopherols, *Eur. J. Biochem.*, 46: 217, 1973.
- 3- Moudgil, K. D., Narangy, B. S., Physiological and Therapeutic Role of Vitamin E in Humans: an Update, *Indian. J. Pediat.*, 51: 715-24, 1984.
- 4- Tappel, A. L., Vitamin E as the Biological Lipid Antioxidant, *Vitam. Horm.*, 20: 493-98, 1962.
- 5- Burton, G. W., Ingold, K. U., Autooxidation of Biological Molecules 1. The Antioxidant Activity to Vitamin E and Related Chain-Breaking Phenoloic Antioxidant In Vitro, *J. Am. Chem. Soc.*, 103: 6472, 1981.
- 6- Portakal, S., Besinler ile Aldığımız E Vitamini, *Doğa Bilim Dergisi*, 8(2): 273-82, 1984.
- 7- Lucy, J. A., Functional and Structural Role for Vitamin E in the Control of Membrane Permeability and Stability, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 203-204, 1972.

- 8- Dzharidze, L. M., Belkina, L.M., Dosmagambetova, R.S., et al., Effect of Varying the Vitamin E Allowance on the Contractile Function the Heart Muscle, *Vopr. Pitan.*, 3: 4-6, 1986.
- 9- Reiss, U., Tappel, A. L., Decreased Activity in Protein Synthesis System From Liver of Vitamin E Deficient Rat, *Biochem. Biophys. Acta*, 302: 603-6, 1973.
- 10- Venekei, I., Kinetics of NADPH-Dependent Lipit Peroxidation and a Possible Initiation-Preventing Antioxidant Effect of Microsomal(+)-Alpha Tocopherol, *Biochem. Biophys. Acta*, 23, 917(3): 347-55, 1987.
- 11- Bertoni-Freddari, C., Giuli, C., Pieri. C., Effect of Chronic Vitamin E Deficiency on the Synapses of Cerebellar Glomeruli in Young Rats, *Mech. Ageing Dev.*, 24: 225-32, 1984
- 12- Hoffer, A., Roy, R.H., Vitamin E Decrease Erythrocyte Fragility After Whole Body Irradiation, *Radiation Res.*, 61: 439, 1975.
- 13- Roy, R. M., Malick, M.A., Clark, G. M., Increased Hemapoietic Stem Cell Survival in Mice Injected With Tocopherol after X Irradiation, *Strahlentherapie*, 158(5): 312-8, 1982.
- 14- Konings, A. W. T., Drijver, E. B., Radiation Effects on Membranes.I. Vitamin E, Deficiency and Lipid Peroxidation, *Radiat. Res.*, 80: 494-501, 1979.
- 15- Sakamoto, K., Sokka, H., Reduced Effect of Irradiation on Normal and Malignant Cells Irradiated In Vivo in Mice, Preated with Vitamin E, *Brith. J. Radiol.*, 46: 538-42, 1973
- 16- Witting, L. A., Harmon, E. M., Horwitt, M. K., Extent of Tocopherol Depletion Versis onset of Creatinuria in Rast, Fed Saturated or Unsaturated Fat, *Proc. Soc. Biol. Med.*, 120: 718, 1965.
- 17- Bilgin, U. Y., Karagöz, E., Bengisu, H., Sıçanlarda Bleomisinin Neden Olduğu Akciğer Fibrozişi Üzerine E Vitaminin Etkisi, *Doğa Tr. J. Med. Sci.*, 15: 270; 77, 1991.
- 18- Özcan, O., Karagöz, E., Sarsılmaz, M., et al., Sıçanlarda Karbontetraklorür Hepatotoksisitesine Karşı E Vitaminin Etkisi, *Doğa Tr.J. Med. Sci.*, 16: 45-54, 1992.
- 19- Dillard, C. J., Kunert, K. J., Tappel,A.L., Effects of Vitamin E, Ascorbic Acid and Mannitol on Alloxan-Induced Lipid Peroxidation in Rats, *Arch., Biochem. Biophys.*, 216: 204-12, 1982.
- 20- Summerfield, F. W., Tappel, A. L., Vitamin E Protein Against Methyl Ethyl Ketone Peroxide-Induced Peroxidatif Damage to Rat Brain in DNA, *Mutat. Res.*, 126: 113-20, 1984.
- 21- Glavind, J., The Biological Antioxidant Dheary and The Function of Vitamin E, *Agr. Scand. Suppl.*, 19: 105, 1973.
- 22- Green, J., Vitamin E and Biological Antioxidant Theory, *Ann. N. J. Acad. Sci.*, 203: 29, 1972.
- 23- Summerfield, F. W., Tappel-A. L., Effect of Dietary Polyunsaturated Fats and Vitamin E on Aging an Peroxidative Damage to DNA, *Arch. Biochem. Biophys.*, 233(2): 408-16, 1984.
- 24- Lindner, J., Experimental Biology of Aging, *Z. Gerontol.*,19(1): 145-47, 1986
- 25- Porta, E. A., Nitta, R. T., Kia, L., et al., Effects of the Type Dietary Fat at Two Levels of Vitamin E in Wistar Male Rats During Development and Aging. IV Biochemical and Morphometric Parameters of the Heart, *MechAgeing Dev.*, 18: 159-99, 1982.

- 26- Wartanowicz, M., Panczenko-Kresowska, B., Ziemiński, S., et al., The Effect of Alpha Tocopherol and Ascorbic Acid on the Serum Lipid Peroxide Level in Elderly People, *Ann. Nutr. Metab.*, 28: 186-91, 1984.
- 27- Tolonen, M., Sarna, S., Halme, M., et al., Antioxidant Supplementation Decreases TBA Reactants in Serum of Elderly, *Biol. Trace. Element. Res.*, 17: 221-28, 1988.
- 28- Ames, B. N., Dietary Carcinogens and Anticarcinogens, *Science*, 221: 1256-64, 1983.
- 29- Fiala, E. S., Reddy, B. S., Weisburger, J. H., Naturally Occurring Anticarcinogenic Substances in Foodstuffs, *Ann. Rev. Nutr.*, 5: 295-321, 1985.
- 30- Harman, D., Free Radical Theory of Aging: The Free Radical Disease, *Age*, 7: 111-31, 1984.
- 31- Borek, C., Ong, A., Mason, H., et al., Selenium and Vitamin E Inhibit Radiogenic and Chemically Induced Transformation In Vitro Via Different Mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83: 1490-4, 1986.
- 32- Ip, C., Selenium and Experimental Cancer, *Ann. Clin. Res.*, 18:22-29, 1986.
- 33- Lathia, D., Braasch, A. B., Theissen, U., Inhibitory Effects of Vitamin C and E on In Vitro Formation of N-Nitrosamine Under Physiological Conditions, *Front Gastrointest. Res.*, 14: 151-6, 1988.
- 34- Packer, L., Protective Role of Vitamin E in Biological Systems, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53: 1050-55, 1991.
- 35- Shaklar, G., Schwartz, J., Niukian, K., Regression by Vitamin E of Experimental Oral Cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 78: 987-92, 1987.
- 36- Trickler, D., Shaklar, G., Prevention by Vitamin E of Experimental Oral Carcinogenesis, *J. Natl. Cancer Inst.*, 78: 165-67, 1987.
- 37- Watson, R. R., Leonard, T. K., Selenium and Vitamins A, E and C: Nutrients with Cancer Prevention, *J. Am. Diet. Assoc.*, 86: 505-10, 1986.
- 38- Knekt, P., Aromaa, A., Maatela, J., et al., Vitamin E and Cancer Prevention, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53(1): 283-86, 1991.
- 39- Menkes, M. S., Comstock, E. W., Vuilleumier, J.P., et al., Serum Beta Carotene, Vitamins A and E, Selenium and The Risk of Lung Cancer, *New Engl. J. Med.*, 315: 1250-54, 1986.
- 40- Miyamoto, H., Araya, Y., Ito, M., et al., Serum Selenium and Vitamin E Concentrations in Families of Lung Cancer Patients, *Cancer*, 60: 715-24, 1984.
- 41- Salonen, J. T., Salonen, R., Lappeteläinen, R., et al., Risk of Cancer in Relation to Serum Concentrations of Selenium and Vitamin A and A: Matched Case Control Analysis of Prospective Data, *Br. Med. J.*, 290: 417-20, 1985.
- 42- Baynes, J. W., Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes, *Diabetes*, 40: 405-12, 1991.
- 43- Sato, Y., Hatta, N., Sakamoto, S., et al., Lipid Peroxide Level in Plasma of Diabetic Patients, *Biochem. Med.*, 25: 373-78, 1981.
- 44- Cooper, M. E., Allen, T. J., O'Brien, R. C., et al., Nephropathy in Model Combining Genetic Hypertension with Experimental Diabetes, 39: 1575-79, 1990.
- 45- Loven, D. P., Scheld, H. P., Oberly, L. W., et al., Superoxide Dismutase in the Intestinal Mucosa of the Streptozotocin Rat *Endocrinology*, 111: 737-42, 1982.
- 46- Low, P. A., Nickander, K. K., Oxygen Free Radical Effects in Sciatic Nerve in Experimental Diabetes, *Diabetes*, 40: 873-77, 1991.

- 47- Matkowics, B., Varga, S. I., Szabo, L., and Witas, H., The Effect of Diabetes on the Activities of the Peroxide Metabolism, *Enzym. Horm. Metab. Res.*, 14: 77-79, 1982.
- 48- McCarty, M. F., Rubin, E. J., Retinoles for Micronutrient Supplementation in Diabetes, *Med. Hypotheses*, 13(2): 139-51, 1984.
- 49- Wohaieb, S. A., Godin, D. V., Alterations in Free Radical Tissue-Defense Mechanism in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rat, *Diabetes*, 36: 1014-18, 1987.
- 50- Wohaieb, S. A., Godin, D. V., Alterations in Tissue Antioxidant Systems in the Spontaneously Diabetic (BB Wistar) Rat, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65: 2191-95, 1987.
- 51- Ross, W. M., Creighton, M. O., Stewart-De Haan, P. J., et al., Modelling Cortical Cataractogenesis 3. In Vivo Effects of Vitamin E on Cataractogenesis in Diabetic Rats, *Can. J. Ophthalmol.*, 71: 61-6, 1982.
- 52- Dinning, J. S., Day, P. L., Vitamin E Deficiency in The Monkey, *J. Exp. Med.*, 105: 395, 1957.
- 53- Ausman, L. M., Hayes, K. C., Vitamin E Deficiency Anemia in Old And New World Monkeys, *Am. J. Clin. Nutr.*, 27: 1104, 1974.
- 54- Santiyanont, R., Yaipimol, C., and Wilairat, P., Accumulation of Orthochromatophilic Normoblasts in Bone Marrow of Vitamin E Deficient Monkey, *Macaca Fascicularis*, *J. Nutr.*, 107: 2026, 1977.
- 55- Lynch, R. E., Hammer, S. P., Lee, G. R., and Cartwright, G.E., The Anemia of Vitamin E Deficiency in Swine:an Experimental Model of the Human Congenital Dyserythropoetic Anemias, *Am. J. Hematol.*, 2: 145, 1977.
- 56- Drake, J. R., Fitch, C. D., Status of Vitamin E as on Erythropoietic Factor, *Am. J. Clin. Nutr.* 33(11): 2386-93, 1980.
- 57- Chou, A. C., Broun, G. O., Fitch, C. D., Abnormalities Iron Metabolism and Erythropoiesis in Vit. E-Deficient Rabbits, *Blood*, 52: 187, 1978.
- 58- Hrowitt, M. K., Century, B., Zeman, A. A., Erythrocyte Survival and Reticulocyte Levels after Tocopherol Depletion in Man, *Am. J. Clin. Nutr.*, 12: 22-29, 1963.
- 59- Gavinelli, R., Lumare, A., Vitamin Prophylaxis for Immature Infant Anemia, *Acta Vitaminol Enzymol.*, 2(5-6): 163-70, 1967.
- 60- Oski, F. A., Barness, L. A., Vitamin E Deficiency Previously Unrecognized Cause of Hemolytic Anemia in The premature Infant, *J. Pediat.*, 70: 211, 1967.
- 61- Villalaz, R. A., Toner, N., Chiswick, M.C., Dietary Vit.E and Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) in Newborn Babies with Physiological Jaundice, *Early Hum. Dev.*, 5(2): 145-50, 1981.
- 62- O'Regan, S., Chesney, R. W., Kaplan, B. S., and Drummand, K. N., Red Cell Membrane Phospholipid Abnormalities in the Hemolytic Uremic Syndrome, *Can. Clin. Nepprol.*, 15(1): 14-17, 1981.
- 63- Festa, R. S., Management of Thalassemia, *Pediatr. Ann.* 14(9): 602-6, 1985.
- 64- O'Regan, S., Melhorn, D. K., Newman, A. J., and Graham, R. C., Erythrocyte Lipids and Vitamin E in Type II Congenital Dyserythropoietic Anemia, *J. Pediat.*, 84: 355, 1974.
- 65- Kayden, H. J., Silber, R., Kossman, C. E., The Role of Vitamin E Deficiency in the Abnormal Autohemolysis of Acanthocytosis, *Trans. Assoc. Am. Physicians.*, 78: 334, 1965.

- 66- Jacques, P. F., Chlack, L. T., McGandy, R. B., and Hartz, S. C., Antioxidant Status in Persons With and Without Senie's Cataract, *Arch. Ophthalmol.*, 106: 337-40, 1988.
- 67- Creighton, M. O., Ross, W. M., Stewart-De Haan, P. J., et al., Modelling Cortical Cataractogenesis: 2, In Vitro Effects on the Lens of Agents Preventing Glucose and Sorbitol-Induced Cataracts. *Exp. Eye Res.* 40, 213-22, 1985.
- 68- Ross, W. M., Creighton, M. O., Inch, W. R., and Trevithick, J. R., Radiation Cataract Formation Diminished by Vitamin E in Rat Lenses In Vitro, *Exp. Eye Res.*, 36: 645-53, 1983.
- 69- Trevithick, J. R., Creighton, M. O., Ross, W. M., et al., Modelling Cortical Cataractogenesis: 2. In Vitro Effects on the Lens of Agents Preventing Glucose and Sorbitol-Induced Cataracts, *Can. J. Ophthalmol.*, 16: 32-8, 1981.
- 70- Robertson, J., Donner, A. P., Trevithick, J. R., Vitamin E Intake and Risk of Cataracts in Humans, *Ann. NY Acad. Sci.*, 570: 372-82, 1989.
- 71- Machlin, L. J., Filipsky, R., Nelson, J., et al., Effects of a Prolonged Vitamin E Deficiency in the Rat, *J. Nutr.*, 107: 1200, 1977.
- 72- Nakashima, Y., Esashi, T., The Sympathetic Nervous System Response to Stress in Chronic Vitamin E-Deficient Rats, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 33: 321-32, 1987.
- 73- Pentshev, A., Schwartz, K., Systemic Axonal Dystrophy in Vitamin E Deficient Adult Rats, *Acta Neuropathol.*, 1: 313-34, 1962.
- 74- Nelson, J. S., Fitch, C. D., Brown, G. O., and Chou, A. C., Progressive Neuropathological Lesions in Vitamin E Deficient Rhesus Monkeys, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 40: 1166, 1981.
- 75- Sung, J. H., Neuroaxonal Dystrophy in Mucoviscidosis, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 23: 567, 1964.
- 76- Sung, J. H., Park, S. H., Matri, A. R., and Warwick, W. J., Axonal Dystrophy the Gracile Nucleus in Congenital Biliary Atresia and Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis): Beneficial Effect of Vitamin E Therapy, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 39: 584-88, 1980.
- 77- Tanaka, H., Iwaski, S., Inomata, K., et al., The Protective Effects of Vitamine on Microcephaly in Rats X-Irradiated in Utero: DNA Lipid Peroxide and Confortinrg Cistarnae, *Brain res.*, 392(1-2): 11-17, 1986.
- 78- Caffee, H. H., Vitamin E and Capsule Contracture, *Ann. Plast. Surg.*, 19(6): 512-4, 1987.
- 79- Kagoma, P., Burger, S. N., Seifter, E., et al., The Effect of Vitamin E on Experimentally Induced Peritoneal Adhesions in Mice, *Arch. Surg.*, 120(8): 949-51, 1985.
- 80- Taren, D. L., Chvapil, M., Weber, C. W., Increasing the Breaking Strength of Wounds Exposed to Preoperative Irradiation Using Vitamin E Supplementation, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 57(2): 133-37, 1987.
- 81- Greenwald, D., Mass, D., Gottlieb, L. Tuel, R.: Biomechanical Analysis of Intrinsic Tendon Healing In Vitro and the Effects of Vitamins A and E, *Plast. Reconstr. Surg.*, 87(5): 925-30, 1991.
- 82- Baker, J. L., The Effectiveness of Alpha-Tocopherol (Vitamin E) in Reducing the Incidence of Spherical Contracture Around Breast Implants, *Plast. Reconstr. Surg.*, 68(5): 696-9, 1981.
- 83- Greenwald, D., Mass, D., Gottlieb, L. and Tuel, R., Biomechanical Analysis of Intrinsic Tendon Healing In Vitro and the Effects of Vitamins A and E, *Plast. Reconstr. Surg.*, 87(5): 925-30, 1991.

- 84- Niamonitos, C., Shklar, G., Krakow, A. A., Effects of Vitamin E Dietary Supplements on the Exposed Dental Pulp in Rats, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 59(6): 627-36, 1985.
- 85- Kim, J. E., Shklar, G., The Effect of Vitamin E on the Healing of Gingival Wounds in Rats, *J. Periodontol.*, 54(5): 305-8, 1983.